


Évaluation de la pertinence du  
dépistage néonatal sanguin par  
spectrométrie de masse en tandem de  
l'acidémie glutarique de type 1 (GA1)

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

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





# Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem de l'acidémie glutarique de type 1 (GA1)

## *Rédaction*

Isabelle Létourneau  
Mélanie Lalancette-Hébert  
Ferdaous Roussafi

## *Collaboration*


Jean-François Boivin

## *Coordination scientifique*

Stéphane Gilbert  
Julie Lessard  
Joël Brabant

## *Direction*

Catherine Truchon  
Ann Lévesque  
Élisabeth Pagé



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

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

## Membres de l'équipe de projet

### Auteurs principales

Isabelle Létourneau, Ph. D.  
Mélanie Lalancette-Hébert, Ph. D.  
Ferdaous Roussafi, M. Sc, Ph. D.

### Collaborateur interne

Jean-François Boivin, M.D., D. Sc.

### Coordonnateurs et coordonnatrice scientifiques

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

### Adjointe à la direction

Élisabeth Pagé, Ph. D., M.B.A

### Directrice adjointe, volets scientifique et transversal

Ann Lévesque, Ph. D.

### Directrice

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

### Repérage de l'information scientifique

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

### Soutien administratif

Jacinthe Clusiau  
Sonia Morisset  
Jean Talbot

---

## Équipe de l'édition

Hélène St-Hilaire  
Nathalie Vanier

**Sous la coordination de**  
Catherine Olivier, Ph. D.

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

---

## Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2023  
ISBN 978-2-550-94143-9 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2023

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem de l'acidémie glutarique de type 1 (GA1). Avis rédigé par Isabelle Létourneau, Mélanie Lalancette-Hébert et Ferdaous Roussafi. Québec, Qc : INESSS; 2023. 90 p.

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

## Comité consultatif

Pour ce rapport, les membres du comité consultatif sont :

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

**M<sup>me</sup> Marie-Hélène Bourdages**, nutritionniste clinique, CHU de Québec – Université Laval, CHUL

**D<sup>r</sup> Yves Giguère**, médecin biochimiste, CHU de Québec – Université Laval

**D<sup>re</sup> Rachel Laframboise**, généticienne médicale avec expertise en erreurs innées du métabolisme (clinique), CHU de Québec – Université Laval, CHUL

**D<sup>re</sup> Isabelle De Bie**, médecin généticienne, Hôpital de Montréal pour enfants, CUSM

**M<sup>me</sup> Suzie Tremblay**, infirmière clinicienne, CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean, Hôpital de Chicoutimi

## Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage

### Présidente

**D<sup>re</sup> Ewa Sidorowicz**, médecin interniste et gestionnaire DSP retraitée, Centre universitaire de santé McGill

### Membres

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

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

**D<sup>re</sup> Nathalie Cormier**, médecin de famille, GMF Harricana Amos, Chargée d'enseignement clinique à l'Université de Montréal, GMF-U Les Eskers

**D<sup>re</sup> Paola Diadori**, médecin spécialiste en neurologie, Professeure agrégée de clinique, départements de neuroscience et pédiatrie, Université de Montréal

**D<sup>re</sup> Madeleine Durand**, médecin spécialiste, M. Sc., Service de médecine interne du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Chercheuse au Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Professeure agrégée de clinique, Faculté de médecine de l'Université de Montréal

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

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

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

**M<sup>me</sup> Suzanne Kocsis Bédard**, professionnelle de recherche, Équipe de rhumatologie - Centre de recherche du CHUS - CIUSSS de l'Estrie-CHUS

**D<sup>r</sup> Christian Lavallée**, médecin spécialiste en maladies infectieuses et microbiologie médicale, Directeur médical, grappe Optilab Montréal-CHUM

## **Autres contributions**

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

**D<sup>re</sup> Daniela Buhas**, médecin généticienne, Hôpital de Montréal pour enfants, CUSM

**D<sup>re</sup> Amaryllis Ferrand**, néonatalogiste, Hôpital général juif de Montréal, Centre universitaire de santé McGill, et candidate au doctorat en sciences biomédicales, option éthique clinique, Université de Montréal

## **Déclaration de conflit d'intérêts**

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

## **Responsabilité**

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

# TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ .....	I
SUMMARY.....	IV
SIGLES ET ACRONYMES .....	VII
GLOSSAIRE .....	IX
MANDAT.....	1
1 MÉTHODOLOGIE SOMMAIRE .....	3
1.1 Question décisionnelle.....	3
1.2 Questions d'évaluation .....	3
1.2.1 Question d'évaluation principale.....	3
1.2.2 Questions d'évaluation spécifiques.....	3
1.3 Démarche d'évaluation .....	3
1.3.1 Revue de la littérature et synthèse .....	3
1.3.2 Collecte de l'information contextuelle et de savoirs expérientiels .....	4
1.4 Délibération et formulation de la recommandation.....	4
1.5 Gestion des conflits d'intérêts .....	5
2 PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ .....	6
2.1 Étiologie .....	6
2.2 Épidémiologie.....	7
2.3 Présentation clinique .....	8
2.3.1 Forme infantile .....	8
2.3.2 Forme tardive.....	9
2.3.3 Forme asymptomatique.....	9
2.3.4 Sous-groupes biochimiques .....	9
2.4 Signes et symptômes .....	10
2.4.1 Encéphalopathies aiguës et troubles du mouvement .....	10
2.4.2 Hématome sous-dural.....	10
2.4.3 Problèmes rénaux.....	11
2.4.4 Autres signes et symptômes.....	11
2.5 Moment de l'apparition des premiers symptômes.....	11
3 MODALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES.....	13
3.1 Modalités diagnostiques .....	13
3.2 Modalités de traitement et de suivi.....	13
3.2.1 Modalités de traitement.....	13
3.2.2 Efficacité du traitement.....	14
3.2.3 Suivi.....	16
3.3 Pronostic .....	16
4 PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE NÉONATAL.....	18

4.1	Performance du dépistage au Québec.....	18
4.2	Description des études primaires.....	18
4.2.1	Population et prélèvement sanguin.....	19
4.2.2	Test de dépistage et référence diagnostique.....	19
4.2.3	Confirmation diagnostique.....	19
4.3	Résultat sur la performance.....	20
4.3.1	Sensibilité, spécificité et valeur prédictive.....	23
4.3.2	Taux de référence et taux de détection.....	23
4.4	Faux positifs.....	24
4.5	Faux négatif.....	24
4.6	Cas maternels.....	26
5	EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL.....	27
5.1	Description des études.....	27
5.2	Limite des études.....	29
5.3	Développement moteur et troubles du mouvement.....	29
5.4	Fonction cognitive.....	30
5.5	Hématome sous-dural.....	31
5.6	Mortalité.....	32
6	INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL.....	33
6.1	Faux positifs.....	33
6.2	Faux négatifs.....	33
6.3	Détection de cas maternel.....	34
6.4	Détection de cas asymptomatiques.....	34
7	STATUT DU DÉPISTAGE NÉONATAL DANS LES PAYS INDUSTRIALISÉS.....	35
8	ASPECTS ORGANISATIONNELS ET ÉCONOMIQUES.....	38
8.1	Trajectoire de soin au Québec.....	38
8.2	Aspects organisationnels.....	41
8.3	Revue de la littérature économique sur le dépistage de l'acidémie glutarique de type 1.....	42
8.3.1	Caractéristiques des études.....	42
8.3.2	Principaux résultats des études sur l'efficience.....	44
8.3.3	Limites des études.....	47
	DISCUSSION.....	48
	CONSTATS FINAUX.....	51
	PROCESSUS DÉLIBÉRATIF.....	53
	RECOMMANDATION.....	54
	RÉFÉRENCES.....	55



ANNEXE A.....	65
Méthodologie .....	65
Stratégie de collecte de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels.....	69
ANNEXE B.....	72
Stratégie de repérage de la littérature scientifique et de la littérature grise.....	72
ANNEXE C.....	83
Processus de sélection de la littérature pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage de GA1 .....	83
ANNEXE D.....	84
Raison de l'exclusion des publications non retenues pour l'évaluation de la performance, de l'efficacité et de l'innocuité du dépistage de GA1 .....	84
ANNEXE E.....	85
Description des études primaires et des résultats du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de GA1 .....	85
ANNEXE F.....	89
Appréciation de la qualité méthodologique des études retenues .....	89

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Prévalence de GA1 par mode de repérage.....	8
Tableau 2	Étude prospective sur l'adhésion au traitement et l'efficacité du traitement par Heringer <i>et al.</i> [2010].....	15
Tableau 3	Description des études primaires et des résultats du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de GA1.....	21
Tableau 4	Description des groupes de patients dans la méta-analyse de Boy <i>et al.</i> [2021a].....	28
Tableau 5	Efficacité du dépistage néonatal sur les troubles du mouvement et la présentation clinique.....	30
Tableau 6	Efficacité du dépistage néonatal sur le quotient intellectuel selon l'étude de Tsai <i>et al.</i> [2017].....	30
Tableau 7	Efficacité du dépistage néonatal de GA1 sur l'incidence des hématomes sous-duraux selon l'étude de Boy <i>et al.</i> [2021b].....	31
Tableau 8	Prise de position en faveur du dépistage néonatal populationnel de GA1.....	36
Tableau 9	Caractéristiques et résultats des études économiques.....	45
Tableau A-1	Critères de sélection des études pour évaluer la performance du test, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal des cinq EIM ciblées.....	67
Tableau D-1	Raison de l'exclusion des publications non retenues.....	84
Tableau E-1	Description des études primaires et des résultats du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de GA1.....	85
Tableau F-1	Appréciation de la qualité méthodologique de Boy <i>et al.</i> [2021a] concernant l'évaluation de l'efficacité du dépistage néonatal de GA1 (outil AMSTAR-2).....	89
Tableau F-2	Évaluation des études économiques selon la grille CASP.....	90

## LISTE DES FIGURES

Figure 1	Métabolisme de L-lysine, L-hydroxylysine et L-tryptophane par le glutaryl-CoA-déhydrogénase (GCDH).....	6
Figure 2	Schéma du dépistage néonatal des EIM sur échantillon sanguin.....	39
Figure 3	Protocole de prise en charge initiale et de confirmation diagnostique de l'acidémie glutarique de type 1.....	40
Figure C-1	Diagramme de flux.....	83

# RÉSUMÉ

## Introduction

L'acidémie glutarique de type 1 (GA1) est une erreur innée du métabolisme causée par des variants génétiques dans le gène *GCDH*, codant pour la protéine glutaryl-CoA-déhydrogénase (GCDH). GCDH est impliquée dans le métabolisme de la lysine, du tryptophane et de l'hydroxylysine, et la réduction de son activité mène, entre autres, à l'accumulation de métabolites neurotoxiques. Globalement, la prévalence de GA1 est environ de 1 nouveau-né sur 100 000 et la maladie peut se présenter sous différentes formes (infantile, tardive ou asymptomatique) et profils biochimiques (excréteur faible ou élevé) en fonction du moment de l'apparition des signes et symptômes, et de l'activité enzymatique résiduelle. GA1 peut causer des encéphalopathies aiguës et des troubles du mouvement, des hématomes sous-duraux et des problèmes rénaux. Dans la grande majorité des cas, les premiers symptômes apparaissent après l'âge de trois mois, et les risques d'encéphalopathie aiguë diminuent après l'âge de six ans.

Le pronostic des patients dépend principalement du moment du diagnostic, soit avant ou après l'apparition de symptômes, et d'une prise en charge précoce.

Les encéphalopathies aiguës peuvent causer des troubles progressifs du mouvement s'apparentant à un syndrome dystonique/dyskinétique, de même que l'exposition à des métabolites neurotoxique. Les encéphalopathies aiguës toucheraient graduellement le système cérébral, et l'enfant pourrait développer des difficultés à avaler et à mâcher, et éventuellement s'étouffer. Les fonctions intellectuelles ne seraient pas touchées pendant les crises d'encéphalopathie, et l'enfant peut même demeurer alerte.

Bien qu'il n'y ait jamais eu d'évaluation de sa pertinence, GA1 est dépistée au Québec depuis 2018 par spectrométrie de masse en tandem sur un échantillon de sang séché. Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a mandaté l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) afin qu'il évalue la pertinence de maintenir ou non le dépistage néonatal de GA1 dans le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin.

## Méthodologie

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

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

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

## **Principaux constats**

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

### Un pronostic sombre chez les enfants non traités

- Les lésions cérébrales découlant des encéphalopathies aiguës et de l'accumulation de métabolites neurotoxiques sont irréversibles;
- Le repérage clinique des patients avant l'apparition des symptômes est difficile :
  - 75 % des patients auront une macrocéphalie, mais qui n'est pas détectée ou ne mènera pas à un diagnostic de GA1;
  - les bébés atteints de GA1 peuvent être confondus avec des patients victimes du syndrome du bébé secoué;
  - il n'y a pas de signe précurseur d'une encéphalopathie aiguë.

### Un traitement précoce améliorerait le pronostic des patients

- Le traitement de maintien consiste principalement en une diète sans lysine et en une supplémentation en carnitine. De plus, un traitement d'urgence doit être appliqué en cas de stress métabolique (p. ex. jeûne, fièvre).
- Lorsqu'un traitement est amorcé en période néonatale, avant l'apparition de symptômes, de 80 à 90 % des patients demeureraient asymptomatiques.
- Le traitement serait efficace pour prévenir les encéphalopathies aiguës et les troubles du mouvement, lorsque débuté avant leur apparition.
- Le traitement ne semble cependant pas efficace pour prévenir les problèmes rénaux.
- L'adhésion au traitement de maintien et au traitement d'urgence serait essentielle pour obtenir pleinement les avantages escomptés.

### Un test de dépistage fiable et valide existe, mais il comporte certaines limites

- La spécificité du dépistage de GA1 respecte les normes suggérées par les membres du comité consultatif ( $\geq 99,75\%$ ) et celles du cadre de référence du MSSS ( $\geq 99\%$ ).
- La sensibilité ne respecte pas toujours les normes du cadre de référence du MSSS ( $\geq 99\%$ ), principalement en raison de l'identification de faux négatifs.
- Les personnes qui ont un résultat faux négatif possèdent principalement un profil d'excréteur faible.

- Pour la grande majorité des nouveau-nés atteints, le résultat du test de dépistage néonatal sera obtenu en temps opportun.

#### Le dépistage néonatal de GA1 serait bénéfique pour les patients

- Les patients soumis au dépistage semblent avoir un meilleur développement moteur que les patients repérés cliniquement. Ils présenteraient aussi moins de troubles du mouvement.
- Le dépistage néonatal, l'adhésion au traitement et le profil biochimique seraient des facteurs qui influent sur le développement des fonctions cognitives.
- Le dépistage néonatal de GA1 n'aurait cependant pas d'impact sur le développement d'hématomes sous-duraux et sur la mortalité.

#### L'efficacité économique du dépistage néonatal de GA1 demeure incertaine

- Les données disponibles suggèrent que, comparativement à l'absence de dépistage, l'efficacité du dépistage néonatal de GA1 serait variable.
- Aucune étude repérée dans la littérature n'a évalué le coût du dépistage néonatal sanguin de GA1 par MS/MS au Québec, alors que les autres études recensées ont été effectuées dans des conditions difficilement transposables au contexte québécois.

### **Délibérations et recommandation**

Au terme des échanges délibératifs, les membres du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage se sont prononcés à l'unanimité en faveur du maintien au Programme québécois de dépistage néonatal du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de GA1 en raison de la performance du test de dépistage et de l'efficacité du dépistage et du traitement.

L'INESSS recommande le maintien du dépistage de l'acidémie glutarique de type 1 (GA1) par spectrométrie de masse en tandem à la plateforme sanguine du Programme québécois de dépistage néonatal.

La pertinence de maintenir au programme le dépistage de GA1 pourrait être réévaluée ultérieurement, avec toutes les autres maladies dépistées, afin de les prioriser et de déterminer si elles demeurent toutes pertinentes dans le contexte québécois. Advenant une réévaluation, il serait toutefois nécessaire que des données québécoises soient disponibles, tant les données du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin que des données sur l'état de santé et le suivi des personnes atteintes. Un registre des maladies rares, comme mentionné dans la Politique québécoise pour les maladies rares, pourrait permettre de colliger les données requises à une telle réévaluation [MSSS, 2022b].

# SUMMARY

Assessment of the relevance of tandem mass spectrometry-based newborn blood spot screening for glutaric acidemia type 1 (GA1)

## Introduction

Glutaric acidemia type 1 (GA1) is an inborn metabolic error caused by genetic variants in the *GCDH* gene, encoding the protein glutaryl-CoA-dehydrogenase (GCDH). GCDH is involved in the metabolism of lysine, tryptophan and hydroxylysine, and the reduction of its activity leads, among other things, to the accumulation of neurotoxic metabolites. Overall, the prevalence of GA1 is approximately 1 in 100,000 newborns and the disease can present in different forms (infantile, late, or asymptomatic) and biochemical profiles (low or high excretor) depending on the time of onset of signs and symptoms and residual enzyme activity. GA1 can cause acute encephalopathy and movement disorders, subdural hematomas, and renal problems. In the vast majority of cases, the first symptoms appear after three months of age, and the risk of acute encephalopathy decreases after six years of age.

Patient prognosis depends primarily on the timing of diagnosis, either before or after the onset of symptoms, and on early management. Acute encephalopathies can cause progressive movement disorders resembling a dystonic/dyskinetic syndrome, as can exposure to neurotoxic metabolites. Acute encephalopathy would gradually affect the brain system, and the child may eventually develop difficulty swallowing and chewing, and possibly choking. Intellectual functions would not be affected during encephalopathy attacks, and the child may even remain alert.

Although there has never been an GA1 screening relevance assessment in Québec, GA1 has been screened in Québec since 2018 using tandem mass spectrometry on a dried blood sample. The Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) mandated the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to assess the relevance of maintaining, or not, newborn screening for GA1 in the Québec Neonatal Blood and Urine Screening Program.

## Methodology

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

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

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

## Major Findings

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

### Poor prognosis for untreated children

- Brain damage from acute encephalopathy and accumulation of neurotoxic metabolites is irreversible.
- Clinical identification of patients before the onset of symptoms is difficult:
  - 75% of patients will have macrocephaly, but it is not detected or will not lead to a GA1 diagnosis;
  - babies with GA1 may be confused with patients with shaken baby syndrome;
  - there are no warning signs of acute encephalopathy.

### Early treatment would improve patient prognosis

- Maintenance treatment consists primarily of a lysine-free diet and carnitine supplementation. In addition, emergency treatment should be applied in case of metabolic stress (e.g., fasting, fever).
- When treatment is initiated during the newborn period, prior to the onset of symptoms, 80-90% of patients would remain asymptomatic.
- Treatment would be effective in preventing acute encephalopathy and movement disorders when started before their onset.
- Treatment does not appear to be effective in preventing renal problems.
- Adherence to maintenance and emergency treatment would be essential to achieve full benefit.

### A reliable and valid screening test exists, but it has certain limitations

- GA1 screening specificity meets the standards suggested by the members of the advisory committee ( $\geq 99.75\%$ ) and the MSSS ( $\geq 99\%$ ).
- Sensitivity does not always meet MSSS standards ( $\geq 99\%$ ), primarily because of the identification of false negatives.
- Those with a false-negative result primarily have a low excretory profile.
- For the vast majority of affected newborns, the newborn screening test result will be received in a timely manner.

### Newborn screening for GA1 would benefit patients

- Screened patients appear to have better motor development than clinically identified patients. They also tend to have fewer movement disorders.
- Newborn screening, adherence to treatment, and biochemical profile are factors that influence the development of cognitive functions.
- Newborn screening for GA1, however, would not have an impact on the development of subdural hematomas and on mortality.

### The economic cost-effectiveness of newborn screening for GA1 remains unclear

- The available data suggest that, compared with no screening, the efficiency of newborn screening for GA1 is variable.
- No study identified in the literature has assessed the cost of newborn blood screening for GA1 by MS/MS in Québec, and other studies identified were conducted under conditions that are difficult to apply to Québec.

## **Discussions and Recommendation**

At the end of the discussions, members of the *Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage* unanimously agreed that the Québec newborn screening program should continue to include GA1 MS/MS blood screening because of screening test efficacy and screening and treatment effectiveness.

The INESSS recommends maintaining screening for glutaric acidemia type 1 (GA1) by tandem mass spectrometry in the blood platform of the Quebec newborn screening program.

The relevance of maintaining GA1 screening could be reassessed at a later date, as for all other screened diseases, in order to prioritize them and determine whether this screening remains relevant in Québec. In the event of a reassessment, however, it would be necessary for Québec data to be available (both Québec Neonatal Blood and Urine Program data and health status and follow-up data of affected individual). A rare disease directory, as mentioned in the *Politique québécoise pour les maladies rares*, could make it possible to collect the data required for such a reassessment [MSSS, 2022b].



## SIGLES ET ACRONYMES

3HG	Acide 3-hydroxyglutarique
AC	Acylcarnitine
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
ADN	Acide désoxyribonucléique
AOU	Acide organique urinaire
AVG	Année de vie gagnée
C0	Carnitine libre
C2	Acétylcarnitine
C3	Propionylcarnitine
C3DC	Malonylcarnitine
C4	Butyrylcarnitine
C5DC	Glutarylacarnitine
C5OH	3-hydroxyisovalérylcarnitine
C8	Octanoylcarnitine
C10	Décanoylcarnitine
C12	Dodécanoylcarnitine
C16	Palmitoylcarnitine
CDP	Comité délibératif permanent
CHU	Centre hospitalier universitaire
CHUS	Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CUD	Défaut de captation de la carnitine cellulaire
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
EEG	Électroencéphalogramme
EIM	Erreur innée du métabolisme
E-IMD	<i>European registry and network for intoxication type metabolic diseases</i>
ETMIS	Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
FN	Faux négatif
FP	Faux positif
GA1	Acidémie glutarique de type 1
GA2	Acidémie glutarique de type 2
GCDH	Glutaryl-CoA-déshydrogénase

HAS	Haute Autorité de Santé
HCN	Health Council of the Netherlands
HCY	Homocystinurie
HGSA	Human genetics society of Australasia
IC95 %	Intervalle de confiance à 95 %
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IVA	Académie isovalérique
LCHADD	Déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne longue
MADD	Déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénases
MS/MS	Spectrométrie de masse en tandem
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
MSUD	Leucinose
NECMP	New England Consortium of Metabolic Programs
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NOS	Synthase d'oxyde nitrique
NSO	Dépistage néonatal Ontario
OHIP	Assurance-santé de l'Ontario (Ontario Health Insurance Plan)
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
PAQTMMH	Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires
PQDNS	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin
PQDNSU	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire
PQDNU	Programme québécois de dépistage néonatal urinaire
QALY	Années de vie ajustées en fonction de la qualité
QI	Quotient intellectuel
RCEI	Ratio coût-efficacité incrémental
RQMO	Regroupement québécois des maladies orphelines
UK NSC	United Kingdom National Screening Committee
VP	Vrai positif
VPP	Valeur predictive positive
VS	Valeur seuil

# GLOSSAIRE

## Allèles

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

## Analyse coût-efficacité

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

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

Le concept de *quality-adjusted life year* (QALY) combine durée de vie et qualité de vie dans une même mesure. Cet indicateur composé est calculé en estimant les années de vie restantes pour un patient qui reçoit une intervention spécifique et en pondérant chaque année par un score de qualité de vie (sur une échelle de 0 à 1). Lorsque plusieurs interventions sont comparées, les gains (ou pertes) de QALY peuvent être comparés aux coûts additionnels. Définition inspirée de National Institute for Health and Care Excellence (NICE)<sup>2</sup>.

## Autosome

Tout chromosome autre qu'un chromosome sexuel; les humains ont 22 paires d'autosomes<sup>1</sup>.

## Biais de sélection

Biais attribuable 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].

## Décompensation métabolique

Rupture de l'équilibre métabolique, qui entraîne une altération généralement rapide de l'état de santé, survenant au cours de l'évolution d'une maladie jusque-là latente ou bien tolérée en raison de mécanismes de compensation homéostatiques ou de suppléance<sup>1</sup>.

## Errance diagnostique

Délai entre l'apparition des symptômes et l'établissement du diagnostic et la prise en charge optimale. Ce délai peut s'accompagner d'une quête diagnostique avec multiplication des consultations médicales<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Définition proposée par les auteurs.

<sup>2</sup> <https://www.nice.org.uk/Glossary>.

## **Essai**

Analyse ou test de laboratoire effectué sur un prélèvement d'un fluide ou d'un tissu du corps, visant à déterminer la composition, la concentration ou l'activité biologique d'une substance<sup>1</sup>.

## **Faux négatif**

Un résultat faux négatif se produit lorsque le test de dépistage donne un résultat négatif, alors que le patient est réellement atteint de la maladie<sup>1</sup>.

## **Faux positif**

Un résultat faux positif se produit lorsque le test de dépistage donne un résultat positif, mais que les tests de confirmation diagnostique infirment cette information par un résultat négatif, et le patient est considéré comme non atteint<sup>1</sup>.

## **Génotype**

Constitution génétique d'un individu ou, par extension, allèles hérités pour un ou plusieurs gènes spécifiques<sup>1</sup>.

## **Hétérozygote**

Individu qui a hérité de deux allèles différents pour un gène donné<sup>1</sup>.

## **Hétérozygote composite**

Terme employé en génétique dans le contexte d'une maladie à transmission autosomique récessive pour désigner la présence d'un variant génétique pathogène différent sur chacun des deux allèles d'un même gène<sup>1</sup>.

## **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<sup>1</sup>.

## **Phénotype**

Ensemble de caractéristiques biochimiques, physiologiques ou physiques d'un individu résultant de l'interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux<sup>1</sup>.

## **Porteur**

Personne qui est hétérozygote pour un variant génétique pathogène associé à une maladie généralement transmise selon un mode de transmission autosomique récessif. Dans ce cas, le porteur ne présente pas la maladie, mais il peut transmettre le variant génétique à sa descendance<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Définition proposée par les auteurs.

## **Ratio coût-efficacité incrémental (RCEI)**

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

## **Sensibilité**

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

## **Spécificité**

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

## **Taux de détection**

Proportion des nouveau-nés qui ont reçu un diagnostic découlant du dépistage. Il se calcule en divisant le nombre de nouveau-nés chez qui un diagnostic a été confirmé à la suite du dépistage par le nombre total de nouveau-nés qui ont participé au dépistage<sup>1</sup>.

## **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<sup>1</sup>.

## **Test de deuxième intention**

Test complémentaire effectué lorsque le test initial s'est révélé positif, et généralement effectué sur le même prélèvement, dans le but de discriminer entre plusieurs maladies ou de réduire le nombre de nouveau-nés référés pour un bilan diagnostique<sup>1</sup>.

## **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 »<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Définition proposée par les auteurs.



# MANDAT

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

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

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

Au Québec, le dépistage néonatal a été mis en place en 1969 et il est fait dans le cadre du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire (PQDNSU).

Un cadre de référence présente l'offre de service du dépistage néonatal au Québec et certaines particularités du dépistage comme les maladies dépistées, les normes de performance<sup>3</sup> à respecter pour les tests de dépistage et la structure organisationnelle [MSSS, 2018a].

Tous les nouveau-nés admissibles au régime d'assurance maladie du Québec, qui naissent au Québec, peuvent bénéficier du dépistage néonatal. Par conséquent, un prélèvement sanguin est réalisé aux fins du dépistage par le personnel infirmier ou la sage-femme lorsque le bébé a entre 24 et 48 heures de vie, et il est déposé sur un papier buvard. Le CHU de Québec est le centre fiduciaire désigné pour le dépistage néonatal sanguin<sup>4</sup>. Si un test de dépistage présente un résultat positif (ou anormal), le patient est dirigé vers l'un des quatre centres de référence<sup>5</sup> pour une évaluation diagnostique et une prise en charge [MSSS, 2018a]. Dans certains cas de maladies pour

---

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

<sup>4</sup> Centre hospitalier qui héberge le laboratoire où sont réalisés les tests de dépistage sur sang séché et qui est également responsable de fournir le matériel nécessaire pour les prélèvements aux centres d'accouchement et aux maisons de naissance du Québec, et de gérer le fonctionnement et la collecte d'information concernant le dépistage.

<sup>5</sup> Les quatre centres de référence au Québec sont : le CHU de Québec – Université Laval, le CIUSSS de l'Estrie-CHUS, le centre hospitalier universitaire Sainte-Justine et le Centre universitaire de santé McGill (CUSM).

lesquelles le traitement consiste en un régime restreint en protéines, en lipides ou en glucides, le Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH) peut fournir aux patients les produits nutritionnels thérapeutiques qui leur sont prescrits [MSSS, 2022a].

En 2017, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a mandaté l'INESSS à nouveau afin qu'il réévalue la pertinence de dépister spécifiquement certaines erreurs innées du métabolisme. L'INESSS a d'abord publié, en 2019, les résultats des évaluations de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de sept EIM détectées sur la plateforme urinaire<sup>6</sup>, suivi en 2020 des résultats de l'évaluation du dépistage néonatal sanguin de neuf autres EIM<sup>7</sup>. Dans le cadre du mandat actuel, l'INESSS analyse la pertinence du dépistage de cinq erreurs innées du métabolisme déjà incluses au Programme québécois de dépistage néonatal sanguin (PQDNS). Ces maladies ont été introduites dans le Programme de dépistage néonatal sanguin en 2018, mais elles n'avaient pas fait l'objet d'une évaluation individuelle. Le présent avis porte donc sur la pertinence du dépistage néonatal sanguin de l'acidémie glutarique de type 1 (GA1).

---

<sup>6</sup> Ces sept avis sur le déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase, l'hyperargininémie, le syndrome du triple H, la citrullinémie de type I et de type II, l'acidémie méthylmalonique et l'acidémie propionique ont été publiés en septembre 2019 sur le site Web de l'INESSS (<https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/depistage-des-erreurs-innees-du-metabolisme.html>)

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



# 1 MÉTHODOLOGIE SOMMAIRE

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

## 1.1 Question décisionnelle

Est-ce que le ministère de la Santé et des Services sociaux devrait maintenir ou retirer le dépistage néonatal sanguin de l'acidémie glutarique de type 1 (GA1) du Programme québécois de dépistage néonatal?

## 1.2 Questions d'évaluation

### 1.2.1 Question d'évaluation principale

Est-ce que le dépistage néonatal sanguin de l'acidémie glutarique de type 1 (GA1) est pertinent?

### 1.2.2 Questions d'évaluation spécifiques

- 1) Quelle est la problématique de santé entourant le GA1?
- 2) Est-ce que le dépistage néonatal de GA1 est performant, efficace et sécuritaire?
- 3) Quels sont les enjeux éthiques liés au dépistage de GA1?
- 4) Quel est l'impact sur le système de santé du maintien ou du retrait de GA1 du Programme québécois de dépistage néonatal?

## 1.3 Démarche d'évaluation

L'évaluation a tenu compte de la problématique de la maladie, de la performance du test de dépistage néonatal sanguin, de l'efficacité et de l'innocuité du dépistage néonatal ainsi que des enjeux organisationnels, économiques et éthiques liés au dépistage néonatal de GA1.

### 1.3.1 Revue de la littérature et synthèse

- Revue rapide<sup>8</sup> de la littérature pour les paramètres sur la performance du test, l'efficacité et l'innocuité du dépistage ([annexe B](#)).

---

<sup>8</sup> Une revue rapide se définit comme étant une synthèse de littérature rigoureuse et transparente dans laquelle on accélère le processus de réalisation d'une revue systématique traditionnelle en rationalisant ou en omettant diverses étapes afin de produire des données probantes pour des prises de décision dans un contexte d'urgence sanitaire et émergente, ou de questions d'évaluation jugées hautement prioritaires [Hamel *et al.*, 2021]. L'INESSS établit présentement des lignes directrices pour la rédaction de revues rapides.

- Revue sommaire de la littérature relative à la problématique de santé, aux modalités de diagnostic et de traitement et aux enjeux éthiques, socioculturels et organisationnels.
- Évaluation des risques de biais des études portant sur l'efficacité du dépistage, qui sont rapportés de manière qualitative dans le document, et évaluation de la qualité méthodologique des revues systématique avec l'outil AMSTAR-2 ([annexe F](#)).
- Synthèse narrative des données et calcul des indicateurs de performance (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, taux de référence, taux de détection) à partir des données fournies dans la littérature portant sur l'évaluation de programmes de dépistage.
- Revue sommaire de la littérature scientifique et grise pour documenter le statut du dépistage à l'international.
- Revue de la littérature sur l'efficacité du dépistage de GA1.

### **1.3.2 Collecte de l'information contextuelle et de savoirs expérientiels**

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

## **1.4 Délibération et formulation de la recommandation**

La délibération et la formulation de la recommandation ont été effectuées avec le soutien du comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage. Une approche délibérative basée sur l'Énoncé de principes du cadre d'appréciation de la valeur des interventions de l'INESSS a été appliquée. Les cinq dimensions retenues sont les dimensions clinique, organisationnelle, socioculturelle, économique et populationnelle.

La délibération relative au maintien ou au retrait du dépistage néonatal de GA1 du programme de dépistage s'est déroulée en deux phases. Lors d'une première rencontre, les membres du comité délibératif permanent ont pu apprécier l'ensemble de la preuve disponible dans la littérature en vue de statuer sur la pertinence clinique de maintenir ou non le dépistage néonatal de l'acidémie glutarique de type 1 au Programme québécois de dépistage néonatal sanguin. Dans une seconde rencontre, le CDP a pu analyser les enjeux organisationnels et économiques du maintien ou du retrait du dépistage néonatal de GA1 du programme.

## 1.5 Gestion des conflits d'intérêts

Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités<sup>9</sup> ont déclaré leurs conflits d'intérêts ou de rôles; ceux-ci sont précisés dans les pages liminaires du présent avis. Les conflits d'intérêts et de rôles déclarés par les membres du comité consultatif et du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage ont été évalués et jugés acceptables par rapport à l'objet de l'évaluation et au mandat qui leur était confié. Les intérêts et rôles indirects ont été divulgués à l'ensemble des membres du comité.

---

<sup>9</sup> La liste des membres des comités est présentée dans les pages liminaires de cet avis.

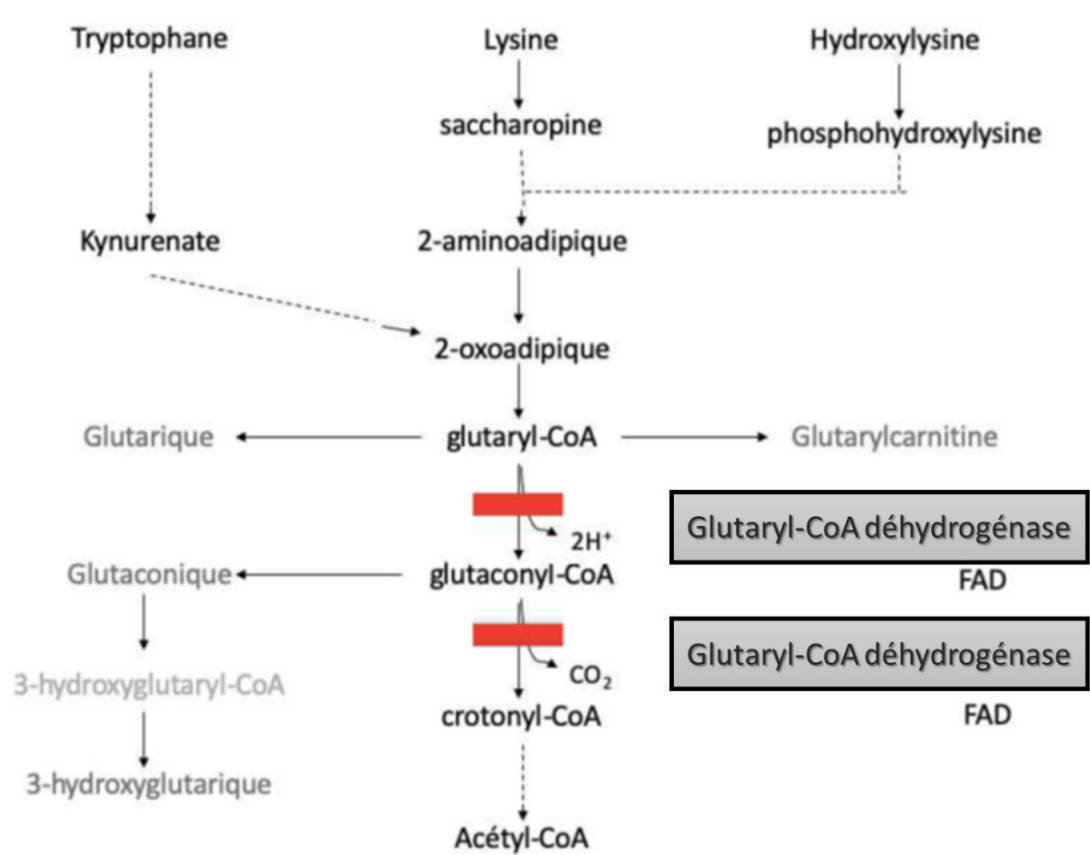
## 2 PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ

L'étiologie, l'épidémiologie et la présentation clinique de la maladie ainsi que le moment de l'apparition des premiers symptômes sont des aspects essentiels pour bien cerner la problématique de santé entourant l'acidémie glutarique de type 1 (GA1).

### 2.1 Étiologie

L'acidémie glutarique de type 1 (GA1) est une erreur innée du métabolisme causée par des variants génétiques dans le gène *GCDH*, codant pour la protéine glutaryl-CoA-déshydrogénase (GCDH) [Saudubray *et al.*, 2016; Larson et Goodman, 1993]. Cette protéine est impliquée dans le métabolisme de la L-lysine, de L-hydroxylysine et du L-tryptophane [Larson et Goodman, 1993]. La GCDH catalyse la déshydrogénation du glutaryl-CoA et la décarboxylation du glutaconyl-CoA en crotonyl-CoA [Saudubray *et al.*, 2016] ([figure 1](#)).

**Figure 1 Métabolisme de L-lysine, L-hydroxylysine et L-tryptophane par le glutaryl-CoA-déshydrogénase (GCDH)**



Extrait de Filière de Santé Maladies Rares G2M [2021].

L'acidémie glutarique de type 1 est une maladie résultant d'une activité enzymatique insuffisante ou absente de la GCDH, en raison de la présence biallélique de variants génétiques. Plus de 200 variants génétiques (confirmés ou potentiels) pouvant mener à l'apparition de symptômes ont été reconnus dans le gène *GCDH* [Larson et Goodman, 1993]. Toutefois, plusieurs auteurs rapportent qu'aucune corrélation n'existe entre le génotype et la sévérité du phénotype, et ce, même au sein d'une même famille [Saudubray *et al.*, 2016; Hedlund *et al.*, 2006; Larson et Goodman, 1993].

Une réduction de l'activité de la GCDH mène à l'accumulation de dérivés de la L-lysine, de la L-hydroxylysine et du L-tryptophane en amont de leur métabolisme ([figure 1](#)) [Larson et Goodman, 1993]. Parmi ces dérivés, l'accumulation d'acide glutarique et de l'acide 3-hydroxyglutarique au cerveau, en raison de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique, serait neurotoxique [Saudubray *et al.*, 2016]. Toutefois, les dommages neuronaux seraient principalement précipités par des stress métaboliques tels que la fièvre, les infections et le jeûne.

De plus, afin de mitiger l'accumulation de glutaryl-CoA, ce dernier serait modifié en glutarylcarnitine, ce qui contribuerait à une déplétion en carnitine chez les patients atteints de GA1 [Saudubray *et al.*, 2016]. La carnitine est importante dans le métabolisme des acides gras et dans la production d'énergie [Flanagan *et al.*, 2010].

## 2.2 Épidémiologie

La prévalence de GA1 dans le monde est d'environ 1 : 100 000 [Orphanet, 2021; Saudubray *et al.*, 2016; Kolker *et al.*, 2007; Hedlund *et al.*, 2006]. Aux États-Unis, la prévalence à la naissance, à la suite du dépistage néonatal, est de 1 : 92 302 [Therrell *et al.*, 2014], alors qu'en Chine elle serait de 1 : 147 059 [Deng *et al.*, 2020]. Cependant, la prévalence peut être plus élevée dans certaines communautés, pouvant atteindre 1 : 300, comme dans la communauté cri Ojibwé du Canada [Alasmari *et al.*, 2019; Saudubray *et al.*, 2016; Hedlund *et al.*, 2006; Larson et Goodman, 1993].

Au Québec, 6 patients de moins de 18 ans atteints de GA1 étaient inscrits au Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH) en 2020, un nombre relativement stable depuis 2011 [PAQTMMH, 2020; 2019; 2017; 2016; 2015; 2014; 2013; 2012]. Depuis l'implantation du dépistage sanguin en 2018, moins de cinq nouveau-nés auraient reçu une confirmation diagnostique de GA1 à la suite d'un résultat de dépistage positif. Entre 1973 et 2006, moins de cinq nouveau-nés atteints de GA1 auraient été dépistés par le programme de dépistage urinaire du Québec [Auray-Blais *et al.*, 2007].

Selon la littérature ([tableau 1](#)), l'implantation du dépistage néonatal de GA1 pourrait amener une augmentation du nombre de patients atteints de cette maladie, ce qui se traduit par une augmentation de la prévalence.

**Tableau 1 Prévalence de GA1 par mode de repérage**

Étude (pays)	Repérage selon les signes cliniques		Dépistage néonatal	
	Années (N)	Prévalence	Années (N)	Prévalence
Moorthie <i>et al.</i> [2014] (International)	1975-2008 (16 831 989)	1 : 285 714* (mondial) 1 : 357 143* (Occident)	1995-2013 (16 717 844)	1 : 71 429* (mondial) 1 : 94 340* (Occident)
Lund <i>et al.</i> [2012] (Danemark)	1992-2001 (674 754)	1 : 168 538	2002-2009 (504 049)	1 : 72 007
Wilcken <i>et al.</i> [2009] (Australie)	1994-1998 (1 017 800)	1 : 339 266	-	-
	1998-2002 (533 400)	1 : 177 800	1998-2002 (461 500)	1 : 153 833

Abréviation : N : nombre.

\*Les données étaient rapportées pour 100 000 naissances.

## 2.3 Présentation clinique

L'acidémie glutarique de type 1 peut se présenter selon trois formes : infantile, tardive ou asymptomatique. Les deux formes symptomatiques se distinguent par le moment de l'apparition des symptômes et le type de ces symptômes. Les proportions des différentes formes peuvent varier selon la population étudiée [Boy *et al.*, 2017b].

Près de 75 % des patients atteints de GA1 présentent une macrocéphalie à la naissance, ou tôt après, alors que la prévalence de la macrocéphalie chez les nouveau-nés dans la population générale serait d'environ 3 % [Bouchereau et Schiff, 2020; Boy *et al.*, 2017a; 2017b; Saudubray *et al.*, 2016; Larson et Goodman, 1993].

### 2.3.1 Forme infantile

La forme infantile est la forme la plus commune de GA1 et elle se présente de manière aigüe ou insidieuse.

#### Présentation aigüe

La grande majorité (80 à 90 %) des patients qui sont atteints de GA1 présenteront des encéphalopathies aigües [Boy *et al.*, 2017b]. En général, la première encéphalopathie aigüe survient entre l'âge de 3 mois et 3 ans et en grande majorité avant l'âge de 24 mois. Ces crises sont généralement déclenchées par de la fièvre, un jeûne, une infection ou un stress catabolique comme une anesthésie ou une chirurgie [Larson et Goodman, 1993].

#### Présentation insidieuse

Chez 10 à 20 % des patients, une présentation insidieuse de la maladie sera détectée sans la présence d'une encéphalopathie aigüe. Les signes et symptômes neurologiques deviennent cliniquement apparents chez les bébés atteints quelques semaines ou quelques mois après la naissance. Ils pourraient démontrer des retards de développement depuis la naissance et souffrir de paralysie cérébrale dystonique progressive [Saudubray *et al.*, 2016].

Il est aussi possible que ces patients avec une présentation insidieuse initiale subissent par la suite des encéphalopathies aiguës au cours de leur enfance [Boy *et al.*, 2019].

### **2.3.2 Forme tardive**

La forme tardive de GA1 est plus rare. Les patients manifesteront les premiers symptômes après l'âge de six ans [Boy *et al.*, 2017b; Larson et Goodman, 1993]. Les patients atteints de la forme tardive pourraient présenter des maux de tête chroniques, une macrocéphalie, de l'épilepsie, des tremblements, de la démence, des pertes de connaissance à la suite d'un effort physique ou une réduction de la motricité fine [Boy *et al.*, 2017b; Larson et Goodman, 1993].

### **2.3.3 Forme asymptomatique**

Il est possible que de rares patients GA1 ne présentent aucun symptôme [Boy *et al.*, 2018]. Parmi ces patients, certains recevront un diagnostic à la suite d'une confirmation diagnostique chez un membre de leur famille. Dans deux études portant sur des programmes de dépistage néonatal, des cas maternels de la maladie où les mères étaient asymptomatiques ont été rapportés [Lin *et al.*, 2021a; Vilarinho *et al.*, 2010].

### **2.3.4 Sous-groupes biochimiques**

Les patients atteints de GA1 peuvent être divisés en deux sous-groupes biochimiques, les excréteurs faibles et les excréteurs élevés. Cette division est basée sur la concentration d'acide glutarique urinaire qui est inversement proportionnelle à l'activité résiduelle de l'enzyme GCDH [Boy *et al.*, 2017b]. Les patients qui ont une excrétion urinaire faible d'acide glutarique ont une activité enzymatique jusqu'à 30 %, alors que les patients qui n'ont aucune activité résiduelle de l'enzyme auront une excrétion urinaire élevée. Le ratio excréteur élevé / excréteur faible est approximativement 3 :1 [Boy *et al.*, 2018].

Les patients qui ont un profil d'excréteur faible présenteraient moins de dommages au striatum<sup>10</sup>, et une concentration intracérébrale d'acide glutarique plus faible que les patients excréteurs élevés [Boy *et al.*, 2021a]. Une macrocéphalie plus importante serait observée chez les patients qui ont un profil d'excréteur élevé comparativement à ceux qui ont un profil d'excréteur faible [Märtner *et al.*, 2021a]. Cependant, tous les patients auraient les mêmes risques de souffrir de troubles du mouvement [Boy *et al.*, 2021a].

---

<sup>10</sup> Le striatum est une composante des ganglions de la base et qui joue un rôle dans le système moteur et le système de récompense. Le striatum reçoit des apports glutamatergiques et dopaminergiques de différentes sources [Ma et Geyer, 2018].

## 2.4 Signes et symptômes

### 2.4.1 Encéphalopathies aiguës et troubles du mouvement

Habituellement, lors d'une encéphalopathie aiguë, aucun dérangement métabolique commun aux aciduries organiques classiques – p. ex. hypoglycémie, acidose métabolique, acidose lactique, hyperammoniémie – n'est observé. L'enfant demeure alerte, mais peut perdre sa capacité à s'asseoir, se lever, se tenir debout et tenir sa tête. Il peut aussi perdre ses réflexes de succion ou de déglutition. Il peut présenter une hypotonie du cou et du torse, et une rigidité des bras et des jambes [Saudubray *et al.*, 2016]. Des convulsions ou des spasmes seraient constatés chez environ 7 % des patients dans les cas d'encéphalopathies aiguës qui peuvent parfois entraîner le décès. [Larson et Goodman, 1993].

Les encéphalopathies aiguës peuvent causer des lésions au striatum bilatéral et parfois des troubles progressifs du mouvement [Larson et Goodman, 1993]. Les enfants peuvent présenter des signes cliniques s'apparentant à un syndrome dystonique/dyskinétique. Toutefois, les fonctions intellectuelles seraient habituellement bien conservées et l'enfant demeurerait alerte. Le système cérébral est graduellement touché par la répétition des épisodes d'encéphalopathie aiguë, et l'enfant pourrait développer progressivement des difficultés à avaler et à mâcher et même parfois s'étouffer [Saudubray *et al.*, 2016].

Les patients qui ont une présentation insidieuse de la maladie auraient habituellement des troubles du mouvement et des lésions cérébrales moins importants comparativement aux patients qui ont une présentation aiguë et ont souffert d'encéphalopathies aiguës [Boy *et al.*, 2019; Larson et Goodman, 1993]. Les lésions cérébrales des patients avec présentation insidieuse seraient aussi différentes de celles observées chez les patients avec présentation aiguë. Les lésions du striatum seraient plus circonscrites et aucune atrophie ne serait observée chez ces patients [Boy *et al.*, 2019].

Chez les patients atteints de la forme tardive de GA1, des anomalies au cerveau ont été observées à l'imagerie par résonance magnétique, dont l'hypoplasie frontotemporale et des signaux anormaux dans la matière blanche, mais sans développement de lésions au striatum [Boy *et al.*, 2017a; 2017b; Larson et Goodman, 1993]. Des patients pourraient aussi développer des néoplasmes cérébraux [Boy *et al.*, 2017b; Larson et Goodman, 1993].

### 2.4.2 Hématome sous-dural

Certains patients atteints de GA1, principalement des excréteurs élevés, pourraient être plus susceptibles de souffrir d'un hématome sous-dural lors d'un trauma à la tête. Les jeunes enfants atteints de GA1 pourraient aussi développer des hématomes sous-duraux sans trauma à la tête [Boy *et al.*, 2021b]. Ces hématomes pourraient se produire quel que soit le niveau d'adhésion au traitement [Boy *et al.*, 2021b].



### **2.4.3 Problèmes rénaux**

Quelques auteurs ont observé l'apparition d'insuffisance rénale chez des patients atteints de GA1 [Boy *et al.*, 2018; 2017b; Kolker *et al.*, 2015]. La fréquence de ces problèmes rénaux semble augmenter avec l'âge, et ils deviendraient plus communs depuis que les patients sont soumis au dépistage à la naissance en raison de l'augmentation de leur espérance de vie.

### **2.4.4 Autres signes et symptômes**

Avec l'implantation du dépistage néonatal de GA1 et une meilleure prise en charge, les patients vivent plus longtemps et d'autres signes et symptômes sont observés. Ce serait le cas pour les neuropathies périphériques et les problèmes oculaires [Boy *et al.*, 2017b; Herskovitz *et al.*, 2013]. Dans quelques rares cas, des tumeurs cérébrales auraient aussi été liées à GA1 [Boy *et al.*, 2017b].

## **2.5 Moment de l'apparition des premiers symptômes**

La première encéphalopathie aigüe se déclarerait entre 3 et 36 mois chez les patients atteints de la forme infantile [Boy *et al.*, 2018]. Dans quelques études, des nouveau-nés auraient eu des symptômes avant la confirmation diagnostique, mais ces cas demeurent rares.

La majorité des publications indiquent que les nouveau-nés étaient asymptomatiques au moment de la confirmation diagnostique. Cependant, des manifestations cliniques peuvent être décelées chez les nouveau-nés atteints de GA1 avant l'apparition de symptômes, comme la macrocéphalie, mais elles ne seraient pas toujours décelées à l'examen clinique et ne mèneraient pas automatiquement à des examens complémentaires pour rechercher GA1 [Boy *et al.*, 2017b]. Des nouveau-nés pourraient également présenter une hypotonie à la naissance [Boy *et al.*, 2021a; Huang *et al.*, 2006]. Finalement, des anomalies ou des retards dans la maturation cérébrale peuvent être décelés par résonance magnétique chez des nouveau-nés atteints de GA1 aussi tôt qu'à deux semaines de vie. Cependant, lorsque les mêmes enfants étaient réévalués à l'âge de 4 ans, le retard n'était plus détecté [Harting *et al.*, 2009]. À noter qu'un traitement était offert à ces enfants, mais aucune information quant à leur adhésion n'était disponible.

## **POINTS SAILLANTS**

La prévalence de l'acidémie glutarique de type 1 estimée par le dépistage néonatal au niveau mondial serait d'environ 1 :100 000.

Il existe deux formes symptomatiques de la maladie, qui sont déterminées par le moment de l'apparition des signes et symptômes : la forme infantile (avec une présentation aiguë ou insidieuse) et la forme tardive. Des patients peuvent aussi être asymptomatiques.

La forme infantile touche la majorité des patients symptomatiques, et ces derniers présentent habituellement des symptômes entre l'âge de trois mois et trois ans.

Il existe deux profils biochimiques, soit les excréteurs élevés et les excréteurs faibles. Ces profils sont basés sur l'activité enzymatique et la concentration d'acide glutarique dans l'urine.

L'acidémie glutarique de type 1 peut causer des encéphalopathies aiguës et des troubles du mouvement, des hématomes sous-duraux et de l'insuffisance rénale.

## 3 MODALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

### 3.1 Modalités diagnostiques

Des lignes directrices sur la prise en charge des patients atteints d'acidémie glutarique de type 1 provenant d'un regroupement d'experts internationaux (mise à jour en 2017), et d'autres produites par des experts français, ont été publiées [Filière de Santé Maladies Rares G2M, 2021; Boy *et al.*, 2017b; Kolker *et al.*, 2011; 2007]. Le MSSS a par la suite mis en place un protocole de prise en charge pour les nouveau-nés positifs pour GA1 (section 4.1 pour plus de détails) basé sur les lignes directrices de Boy et ses collaborateurs [MSSS, 2018b; Boy *et al.*, 2017b].

La concentration sanguine et urinaire d'acide glutarique des excréteurs faibles pourrait être normale. La confirmation diagnostique repose donc sur l'identification de variants génétiques pathogènes et sur la mesure de l'activité enzymatique.

Boy et ses collaborateurs [2017b] précisent aussi que, pour un bébé qui présente des symptômes compatibles avec le syndrome du bébé secoué – hématome sous-dural, accumulation de fluide bitemporal ou de kystes arachnoïdes –, l'acidémie glutarique de type 1 devrait faire partie des diagnostics différentiels envisagés.

### 3.2 Modalités de traitement et de suivi

#### 3.2.1 Modalités de traitement

Chez les nouveau-nés dont le test de dépistage est positif mais qui sont sans symptômes et en attente d'une confirmation diagnostique, l'allaitement maternel peut être poursuivi. Cependant, en cas de fièvre (p. ex. infection, immunisation), de vomissements ou de refus alimentaire, un soluté glucosé devrait être administré.

Les nouveau-nés qui présentent des symptômes de GA1, mais qui sont en attente d'un diagnostic devraient être pris en charge comme s'ils étaient atteints de GA1.

#### Traitement de maintien

Le traitement nutritionnel des patients consiste en une diète faible en protéines, complétée avec une préparation d'acides aminés essentiels desquels est exclue la lysine, laquelle est réduite en tryptophane. Le traitement nutritionnel devrait être maintenu jusqu'à l'âge de 6 ans. Par la suite, la diète pourrait être adaptée, mais l'apport protéique devrait être suivi régulièrement [Boy *et al.*, 2017b]. Cependant, les membres du comité consultatif ont rapporté que leurs patients étaient peu enclins à alléger leur traitement nutritionnel de peur de voir apparaître des complications (p. ex. encéphalopathie aigüe) ou d'aggraver leur situation.

Une supplémentation en carnitine est également suggérée afin d'en maintenir une concentration plasmatique suffisante, apport qui devrait être maintenu durant toute la vie de la personne atteinte [Boy *et al.*, 2017b]. Aucune preuve scientifique n'appuie une

réduction de l'apport en arginine, la supplémentation en riboflavine ou l'administration d'agents neuroprotecteurs dans le traitement de maintien de GA1 [Boy *et al.*, 2017b].

### **Traitement d'urgence**

Lorsque l'état de santé de l'enfant atteint de GA1 se dégrade et que l'enfant est dans une situation propice au développement d'une encéphalopathie aigüe (fièvre, infection, jeûne, stress catabolique), un protocole d'urgence doit être appliqué afin de prévenir les crises. Le protocole doit être instauré le plus rapidement possible, et ce, même si les indicateurs cliniques sont faibles [Boy *et al.*, 2017b]. Ce type de protocole d'urgence devrait aussi être envisagé dans les cas de maladie sévère ou de chirurgie pour les patients plus âgés [Boy *et al.*, 2017b].

Les principes du traitement d'urgence sont d'éviter le stress catabolique en augmentant l'apport énergétique. Le traitement vise aussi à réduire la neurotoxicité de l'acide glutarique et de l'acide 3-hydroxyglutarique en éliminant l'apport protéique et en facilitant son excrétion en supplémentant avec de la carnitine. L'administration de carnitine prévient aussi une déplétion secondaire de la carnitine et un déséquilibre des électrolytes et du pH.

Chez les patients pédiatriques qui ont démontré une certaine stabilité dans les situations de stress catabolique et dont les parents sont à l'aise avec les procédures, le traitement peut être administré au domicile avec une évaluation fréquente de l'état de santé. Pour les patients plus instables, une hospitalisation sera nécessaire.

### **Traitement des troubles du mouvement et de l'épilepsie**

Le traitement spécifique des troubles du mouvement causés par l'acidémie glutarique de type 1 est difficile. Certains médicaments ont démontré une efficacité dans des cas précis, tels que le baclofène, les benzodiazépines et les médicaments anticholinergiques.

Le traitement de l'épilepsie n'ayant pas fait l'objet d'études, le choix du traitement devrait être fait selon le profil neurologique du patient. Certains agents pharmacologiques n'ont aucune efficacité, ou leur mode d'action est incompatible avec les processus biochimiques touchés dans les cas de GA1.

#### **3.2.2 Efficacité du traitement**

Lorsqu'un traitement est amorcé en période néonatale, avant l'apparition de symptômes, de 80 à 90 % des patients demeureraient asymptomatiques. Cependant, l'adhésion au traitement est essentielle. Lorsque les patients adhèrent au traitement, environ 5 % développeraient de la dystonie, alors que cette proportion peut grimper jusqu'à 44 % chez les patients qui ne respectent pas leur traitement de maintien et jusqu'à 100 % chez ceux qui ne respectent pas leur traitement d'urgence ([tableau 2](#)) [Heringer *et al.*, 2010].

**Tableau 2 Étude prospective sur l'adhésion au traitement et l'efficacité du traitement par Heringer *et al.* [2010]**

		Adhésion au traitement	Non-adhésion au traitement de maintien	Non-adhésion au traitement d'urgence
Encéphalopathie aigüe n/total (%)		0/37 (0 %)	0/9 (0 %)	6/6 (100 %)
Trouble du mouvement n/total (%)	Léger	2/37 (5 %)	4/9 (44 %)	0/6 (0 %)
	Sévère	0/37 (0 %)	0/9 (0 %)	6/6 (100 %)

Abréviation : N : nombre.

Le traitement serait efficace lorsqu'il commence avant l'apparition des symptômes et des dommages neurologiques. Lorsque le diagnostic et la prise en charge débutent après une encéphalopathie aigüe, ou après l'apparition de symptômes, le traitement préviendrait l'apparition de dommages subséquents [Boy *et al.*, 2017b].

La supplémentation en carnitine réduirait la formation de lésions dans le striatum chez les patients qui ont eu un diagnostic précoce, et elle réduirait la mortalité chez les patients symptomatiques [Boy *et al.*, 2017b].

Dans une méta-analyse, Boy et ses collaborateurs [2021a] ont observé une corrélation entre l'adhésion à un type de traitement (de maintien ou d'urgence) et la présentation clinique. Pour les patients avec une présentation insidieuse, l'adhésion au traitement de maintien serait primordiale afin de limiter l'apparition de troubles du mouvement. Pour les patients qui présentent des encéphalopathies aigües (présentation aigüe), l'adhésion au traitement d'urgence permettrait de limiter l'apparition de troubles du mouvement. Le profil biochimique (excréteur faible ou élevé) n'aurait pas d'incidence sur l'efficacité du traitement [Boy *et al.*, 2021a].

Le traitement, ou l'adhésion à celui-ci, ne semble pas avoir d'effet sur les problèmes rénaux décelés chez certains patients [Boy *et al.*, 2018].

L'efficacité du traitement après l'âge de 6 ans n'a pas fait l'objet de recherches approfondies [Boy *et al.*, 2017b]. Cependant, dans une étude récente, il a été suggéré que les fonctions cognitives seraient touchées par GA1, principalement chez les patients avec un profil d'excréteur élevé [Märtner *et al.*, 2021b]. Lorsque le quotient intellectuel (QI) des patients a été évalué, les patients avec un profil d'excréteur faible avaient un quotient intellectuel médian (98 [IQR 92–105], n = 12) plus élevé que celui des patients avec un profil d'excréteur élevé (84 [IQR 75–96], n = 42) (p = 0,0164). Le traitement, un diagnostic précoce et les lésions du striatum ne semblent pas avoir d'impact sur ce déclin [Märtner *et al.*, 2021b]. Cependant, les fonctions cognitives de chacun des patients demeureraient stables avec les années [Märtner *et al.*, 2021b]. Finalement, l'impact du traitement sur la croissance (poids et taille) a été évalué, et le traitement nutritionnel n'aurait pas d'impact sur la croissance des patients [Märtner *et al.*, 2021a].

### 3.2.3 Suivi

Le suivi des patients devrait être régulier afin de repérer l'apparition de symptômes et il devrait s'intensifier lorsque les symptômes progressent, si de nouveaux symptômes apparaissent (liés à la maladie ou au traitement) ou si la non-observance du traitement est suspectée.

Les patients devraient aussi être suivis régulièrement afin de s'assurer que les concentrations d'acides aminés essentiels et de la carnitine demeurent dans les concentrations thérapeutiques. De même, des examens d'imagerie cérébrale et des évaluations neuropsychologiques devraient faire partie du suivi afin d'évaluer la progression de la maladie.

Les patients devraient être hospitalisés et surveillés de près après avoir reçu un coup à la tête afin de s'assurer qu'il n'y a pas développement d'un hématome sous-dural.

## 3.3 Pronostic

Lorsque le diagnostic est prononcé après des manifestations neurologiques, le pronostic est mauvais, et l'impact d'un traitement serait limité [Larson et Goodman, 1993]. Le pronostic à long terme de la maladie n'est pas très bien connu. Après l'âge de 6 ans, les risques d'encéphalopathie aigüe semblent diminuer, mais il y aurait une augmentation de la présentation insidieuse de la maladie et de la présentation tardive.

Chez certains patients, la capacité d'avaler est compromise au point qu'ils doivent être alimentés par un tube naso-gastrique ou une gastrostomie [Alasmari *et al.*, 2019]. Une alimentation adéquate est essentielle, puisque des patients peuvent souffrir de malnutrition et de retard de croissance. En effet, l'augmentation du tonus musculaire mène à une augmentation de la demande énergétique, et des carences peuvent rapidement survenir [Saudubray *et al.*, 2016].

Environ 40 à 50 % des patients symptomatiques décèderaient avant l'âge de 20 ans [Saudubray *et al.*, 2016].

## **POINTS SAILLANTS**

Le traitement de maintien consiste principalement en une diète sans lysine et une supplémentation en carnitine.

Un traitement d'urgence, en cas de stress catabolique, consiste en l'élimination de l'apport en protéines, une supplémentation en carnitine et un apport calorique.

Lorsqu'un traitement est débuté en période néonatale, avant l'apparition de symptômes, de 80 à 90 % des patients demeureraient asymptomatiques. Cependant, l'adhésion au traitement est essentielle.

Le traitement serait efficace pour prévenir les encéphalopathies aiguës et les troubles du mouvement, lorsqu'il est amorcé avant leur apparition. Toutefois, il ne semble pas efficace pour prévenir les problèmes rénaux.

Un suivi régulier est nécessaire, et sa fréquence serait tributaire des signes et symptômes et/ou de l'adhésion au traitement.

Le pronostic dépend principalement du moment du diagnostic, soit avant ou après l'apparition de symptômes. Les risques d'encéphalopathie aiguë diminuent après l'âge de six ans.

Environ de 40 à 50 % des patients symptomatiques décèderaient avant l'âge de 20 ans

## 4 PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE NÉONATAL

Dans un contexte de dépistage néonatal, le test de dépistage devrait être performant, c'est-à-dire qu'il devrait permettre de distinguer adéquatement et en temps opportun les nouveau-nés atteints de GA1 de ceux non atteints.

### 4.1 Performance du dépistage au Québec

Au Québec, le prélèvement de sang du nouveau-né est fait entre 24 et 48 heures de vie. Depuis août 2018, le dépistage de GA1 est analysé par spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) d'une goutte de sang séché. Le marqueur principal utilisé est le C5DC. Des ratios entre le C5DC et d'autres acylcarnitines (C3DC, C5OH et C16) sont aussi employés.

Entre août 2018 et septembre 2021, le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin a identifié 21 nouveau-nés qui avaient un résultat positif au dépistage. De ce nombre, moins de cinq étaient atteints de GA1, le reste étant des faux positifs ou toujours en attente d'une confirmation diagnostique.

Le diagnostic de GA1 a été décrit par le MSSS dans son protocole de prise en charge initial et de confirmation diagnostique [MSSS, 2018b]. Lorsqu'on soupçonne l'acidémie glutarique de type 1 chez un nouveau-né, un examen physique, des tests de laboratoire de routine comprenant un profil des acylcarnitines (AC), des acides organiques (AO) et de l'acide 3-hydroxyglutarique (3HG) doivent être faits [MSSS, 2018b]. Lorsque le bilan métabolique ou les symptômes présents sont compatibles avec GA1, un traitement est amorcé et une analyse moléculaire de *GCDH* est demandée. Toutefois, si aucun ou un allèle comporte un variant pathogène, un dosage enzymatique est requis afin de confirmer ou de réfuter un diagnostic de GA1 [MSSS, 2018b]. Si le bilan métabolique est anormal, mais ne suit pas le profil attendu pour cette maladie, les symptômes et l'histoire familiale doivent être évalués [MSSS, 2018b]. De même, comme certains patients peuvent être asymptomatiques, la mère devrait être soumise à un examen pour chercher la présence de GA1 [Boy *et al.*, 2017b].

La valeur prédictive positive a varié entre 0 et 50 % pour chacune des années où elle a pu être calculée depuis l'implantation du dépistage de GA1 au Québec. La valeur prédictive positive globale pour les trois premières années du dépistage de l'acidémie glutarique de type 1 au Programme québécois de dépistage néonatal sanguin est de 14,29 %.

### 4.2 Description des études primaires

Dix-huit études primaires provenant de programmes de dépistage ou d'études pilotes ont été retenues pour l'évaluation de la performance ([tableau 3](#), [tableau E-1](#)). L'ensemble des données et des indicateurs rapportés dans cette section ont été extraits ou calculés par l'INESSS à partir de l'information disponible dans les études primaires.



#### 4.2.1 Population et prélèvement sanguin

Les principales caractéristiques des 16 études retenues pour évaluer la performance du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de GA1 sont présentées au [tableau E-1](#). Ces études ont porté sur 164 000 à plus de 9 millions de nouveau-nés. Les études ont été menées en Europe (Allemagne, Danemark, République tchèque, Royaume-Uni, Portugal, Autriche, Espagne), en Asie (Chine, Taiwan, Singapour), en Arabie saoudite et aux États-Unis.

Les prélèvements sanguins étaient faits majoritairement entre les 24 à 72 premières heures de vie [Martín-Rivada *et al.*, 2022; Luders *et al.*, 2021; Lund *et al.*, 2020; David *et al.*, 2019; Alfadhel *et al.*, 2017; Tsai *et al.*, 2017; Lim *et al.*, 2014; Kasper *et al.*, 2010; Niu *et al.*, 2010; Frazier *et al.*, 2006; Zytkevicz *et al.*, 2001]. Toutefois, le prélèvement était fait après trois jours de vie dans quelques études [Lin *et al.*, 2022; 2021a; Hsieh *et al.*, 2010; Vilarinho *et al.*, 2010; Schulze *et al.*, 2003]. Un programme a modifié le moment du prélèvement, passant de 3 à 5 jours, à 36 à 72 heures au cours des années les plus récentes [Lindner *et al.*, 2011].

Quelques études ont mentionné qu'un protocole spécifique avec reprise du test de dépistage à un âge plus avancé avait été appliqué pour les prématurés afin d'éviter des faux positifs et des diagnostics erronés<sup>11</sup>.

#### 4.2.2 Test de dépistage et référence diagnostique

Dans les différentes études retenues, la mesure de la glutarylcarnitine (C5DC) constituait le marqueur principal du dépistage de l'acidémie glutarique de type 1. Elle était mesurée directement par spectrométrie de masse en tandem dans l'échantillon de sang séché. De nombreux ratios de la C5DC avec d'autres acylcarnitines – acétylcarnitine (C2), propionylcarnitine (C3), butyrylcarnitine (C4), 3-hydroxyisovalérylcarnitine (C5OH), octanoylcarnitine (C8), décanoylcarnitine (C10), dodécanoylcarnitine (C12), palmitoylcarnitine (C16) – ou avec la carnitine libre (C0) étaient également employés. Cependant, l'usage des ratios comme marqueurs secondaires n'était pas uniforme et variait considérablement d'une étude à l'autre.

#### 4.2.3 Confirmation diagnostique

Dans les différentes études retenues, la confirmation diagnostique était faite principalement par un bilan métabolique des acylcarnitines dans le sang ou dans le plasma, et des acides organiques dans l'urine. Cependant, le diagnostic de GA1 n'était confirmé que par l'identification de variants génétiques pathogènes sur les deux allèles du gène *GCDH* ou par l'évaluation de l'activité enzymatique de GCDH.

---

<sup>11</sup> Prématuré de < 32 semaines : prélèvement à 36 h et à l'équivalent de 32 semaines de gestation [Luders *et al.*, 2021]; prématuré de < 32 semaines : deuxième prélèvement après 14 jours [Viau *et al.*, 2012; Lindner *et al.*, 2011; Kasper *et al.*, 2010; Schulze *et al.*, 2003]; prématuré de < 32 semaines : deuxième prélèvement après un mois [Niu *et al.*, 2010]; prématurés de < 36 semaines : trois prélèvements (24-72 h, 2 semaines et 3-4 semaines) [Lim *et al.*, 2014].

### 4.3 Résultat sur la performance

Le [tableau 3](#) présente les résultats des indicateurs de performance du test de dépistage néonatal de GA1 par spectrométrie de masse en tandem, soit la sensibilité, la spécificité, le taux de référence, le taux de détection et la valeur prédictive positive. Les indicateurs ont été calculés à partir des données disponibles dans les études primaires retenues. Pour les seize études sélectionnées, le nombre de patients qui ont reçu un diagnostic de GA1 à la suite d'un résultat de dépistage positif a varié entre 0 et 66 patients.

**Tableau 3 Description des études primaires et des résultats du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de GA1**

Étude Pays (région)	Période (N)	VP	FN	FP	Sensibilité (IC95 %)	Spécificité (IC95 %)	Taux de référence (sur 100 000)	Taux de détection	Valeur prédictive positive (%) (IC95 %)
Martín-Rivada <i>et al.</i> [2022] Espagne (Madrid)	2011-2019 (592 822)	12	0	n.r.	100 (75,75-100)	n.d.	n.d.	1 : 49 402	n.d.
Lin <i>et al.</i> [2022] Chine (Zhejiang)	2009-2021 (4 202 587)	19	n.r.	27*	n.r.	99,999 (99,999-100)	1,21	1 : 221 189	41,30 (28,29-55,66)
Luders <i>et al.</i> [2021] Allemagne	2006-2018 (9 210 067)	66 <sup>†</sup>	n.r. <sup>‡</sup>	n.r.	n.r.	n.r.	18	1 : 139 675	4,052
Lin <i>et al.</i> [2021a] Chine (Quanzhou)	2014-2020 (517 484)	10	1 <sup>§</sup>	92	90,91 (62,26-98,38)	99,982 (99,978-99,986)	19,71	1 : 51 748	9,8 (5,4-17,1)
Lund <i>et al.</i> [2020] Danemark	2002-2019 (967 780)	11	2	12	84,62 (57,77-95,67)	99,999 (99,998-99,999)	2,38	1 : 87 980	47,83 (29,24-67,04)
David <i>et al.</i> [2019] République tchèque	2010-2017 (888 891)	5	0	29	100 (56,55-100)	99,997 (99,995-99,998)	3,82	1 : 177 778	14,71 (6,45-30,13)
Tsai <i>et al.</i> [2017] Taiwan	2001-2015 (1 490 636)	14	0	4	100 (78,47-100)	100 (99,999-100)	1,21	1 : 106 474	77,78 (54,79-91)
Alfadhel <i>et al.</i> [2017] Arabie saoudite	2005-2012 (775 000)	27	0	n.d.	100 (87,54-100)	n.d.	n.d.	1 : 28 704	n.d.
Lim <i>et al.</i> [2014] Singapour	2006-2014 (177 267)	3	0	24	100 (43,85-100)	99,986 (99,980-99,991)	15,23	1 : 59 089	11,11 (3,85-28,06)
UK NSC [2013] Royaume-Uni	2012-2013 (437 187)	4	0	0	100 (51,01-100)	100 (99,999-100)	0,91	1 : 109 297	100 (51,01-100)
Lindner <i>et al.</i> [2011] Allemagne (Sud-Ouest, 3 États)	1999-2005 (583 553) 2005-2009 (500 642)	6 <sup>†</sup>	0	n.d.	100 (60,97-100)	n.d.	n.d.	1 : 180 699	n.d.

Étude Pays (région)	Période (N)	VP	FN	FP	Sensibilité (IC95 %)	Spécificité (IC95 %)	Taux de référence (sur 100 000)	Taux de détection	Valeur prédictive positive (%) (IC95 %)
Vilarinho <i>et al.</i> [2010] Portugal	2004-2008 (316 243)	6	0	n.d.	100 (60,97-100)	n.d.	n.d.	1 : 52 707	n.d.
Niu <i>et al.</i> [2010] Taiwan	2000-2009 (1 321 123)	13	0	4	100 (77,19-100)	100 (99,999-100)	1,29	1 : 101 625	76,47 (52,74-90,45)
Kasper <i>et al.</i> [2010] Autriche	2002-2009 (622 489)	9	0	n.d.	100 (70,09-100)	n.d.	n.d.	1 : 69 165	n.d.
Hsieh <i>et al.</i> [2008] Taiwan	2001-2006 (357 307)	5	0	43	100 (56,55-100)	99,988 (99,984-99,991)	13,43	1 : 71 461	10,42 (4,53-22,17)
Frazier <i>et al.</i> [2006] États-Unis (Caroline du Nord)	2003-2004 (239 415)	1	n.d.	0	100 (20,66-100)	100 (99,998-100)	0,42	1 : 239 415	100 (20,66-100)
Schulze <i>et al.</i> [2003] Allemagne	1998-2001 (250 000)	3 <sup>†</sup>	0	59	100 (43,85-100)	99,976 (99,970-99,982)	24,80	1 : 83 333	4,84 (1,66-13,29)
Zytkovicz <i>et al.</i> [2001] États-Unis (Nouvelle- Angleterre)	1999-2001 (164 000)	0	0	32	n.d.	99,980 (99,972-99,986)	19,51	n.d.	0 (0-10,718)

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

Sigles et abréviations : n.d. : non déterminé; n.r. : non rapporté; VP : vrai positif.

\* 51 nouveau-nés ont obtenu un résultat positif au dépistage, mais la confirmation diagnostique n'a été complétée que chez 46 d'entre eux.

<sup>†</sup> Un chevauchement de patients est possible dans les études de Schulze et ses collaborateurs [2003], Lindner et ses collaborateurs [2011] et Luders et ses collaborateurs [2021].

<sup>‡</sup> La publication de Luders et ses collaborateurs [2021] ne rapporte pas de faux négatif. Cependant, des cas faux négatifs originaires d'Allemagne sont rapportés dans les publications de Heringer et ses collaborateurs [2010] et de Boy et ses collaborateurs [2018].

§ Le nouveau-né avait été référé pour évaluation diagnostique en raison d'une concentration de carnitine libre (C0) faible, et un diagnostic de GA1 a été établi.

#### **4.3.1 Sensibilité, spécificité et valeur prédictive**

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

La sensibilité du test de dépistage a été estimée à 100 % dans 13 des 15 études où elle a pu être calculée, et à 91 % et 84 % dans les deux autres études. La sensibilité plus faible dans ces deux études pourrait être expliquée par le repérage de résultats faux négatifs. Le faible nombre de patients repérés par le diagnostic dans plusieurs de ces études pourrait être responsable de l'imprécision concernant les estimations de la sensibilité, ce qui explique les larges intervalles de confiance obtenus. De plus la sensibilité pourrait être surestimée, puisqu'il est possible que des faux négatifs aient été manqués sans le repérage systématique. En outre, comme la durée du suivi est généralement limitée dans ces études, des cas pourraient ne pas avoir été recensés comme faux négatifs parce qu'ils n'avaient pas encore présenté des symptômes au moment de la publication des études.

D'après les normes du PQDNSU, un test de dépistage doit avoir une spécificité supérieure à 99 % [MSSS, 2018a]. Toutefois, les membres du comité consultatif en dépistage des EIM de l'INESSS ont établi à 99,975 % la spécificité minimale pour un test de dépistage. Dans les onze études où il était possible de calculer la spécificité, celle-ci respectait ces deux normes ([tableau 3](#)).

La valeur prédictive positive aide à brosser un portrait des patients orientés vers une démarche diagnostique et qui seront réellement atteints de la maladie. La valeur prédictive positive a pu être calculée dans treize études et elle a varié entre 0 et 100 %. Par ailleurs, 4 études avaient une valeur prédictive positive de plus de 75 %, 2 près de 45 %, 6 de moins de 15 % et 1 de 0 %. Le fait d'utiliser C5DC comme seul marqueur, ou en combinaison avec des ratios comme marqueurs secondaires, ne semble pas avoir eu un effet sur la valeur prédictive positive. Certaines des études avec une valeur prédictive positive élevée ont employé une valeur seuil de C5DC plus élevée, mais cette tendance n'a pas été observée pour toutes les études. Des études ont aussi rapporté avoir modifié leur valeur seuil au cours des années afin d'améliorer, entre autres, la valeur prédictive positive.

En Ontario, d'après le rapport annuel de Dépistage néonatal Ontario (NSO), la valeur prédictive positive du dépistage de GA1 était de 8,0 % en 2019 [NSO, 2019]. Elle a varié entre 7,6 % et 8,3 % entre 2017 et 2019, et, annuellement, entre 152 et 182 nouveau-nés ont reçu un résultat de dépistage positif. Au Québec, pour les trois premières années du dépistage de la maladie, la valeur prédictive positive serait d'environ 15 %.

#### **4.3.2 Taux de référence et taux de détection**

Le taux de référence et le taux de détection reflètent, outre la validité du test, la prévalence de la maladie dans les populations étudiées ainsi que les ressources à mobiliser pour accomplir les démarches diagnostiques et la prise en charge des patients atteints. Les données disponibles dans onze études ont permis de calculer un taux de

référence. Le taux de référence de Schulze et ses collaborateurs [2003] était le plus élevé à 24,8 sur 100 000 participants au dépistage. Les taux de référence calculés pour 4 études étaient entre 10 et 20 sur 100 000 participants au dépistage, alors qu'ils étaient de moins de 10 sur 100 000 participants au dépistage dans 7 études ([tableau 3](#)). La norme établie par le PQDNSU est de 35 références pour 100 000 participants au dépistage, et il est respecté par les 12 études où le taux de référence a pu être calculé. Les études avec une valeur prédictive positive avaient les taux de référence les plus faibles, mais aucune corrélation n'a pu être faite entre les valeurs seuils du marqueur principal (C5DC), l'utilisation de marqueurs secondaires ou le moment du prélèvement et un taux de référence plus faible.

Comme le montre le [tableau 3](#), le taux de détection a varié de 1 : 28 700 à 1 : 239 400. De plus, une étude n'a détecté aucun nouveau-né atteint de GA1 [Zytkovicz *et al.*, 2001]. Le taux de détection était le plus élevé dans l'étude de l'Arabie saoudite [Alfadhel *et al.*, 2017]. L'étude de Frazier et ses collaborateurs [2006] présente le taux de détection le plus faible, mais elle est basée sur des données portant sur seulement 240 000 nouveau-nés, et durant une courte période (2003-2004). De même, Zytkovicz et ses collaborateurs [2001] n'ont rapporté aucun bébé atteint de GA1 entre 1999 et 2001 en Nouvelle-Angleterre (164 000 nouveau-nés participants au dépistage). Ces données de prévalence sont plus faibles que ce qui a été rapporté par Therell et ses collaborateurs [2014] dans une étude américaine sur la prévalence des maladies dépistées, et portant sur un plus grand nombre de naissances. Aucune tendance n'a pu être établie entre les régions géographiques (Europe ou Asie) pour expliquer les variations du taux de détection entre les différentes études. La variation entre le nombre de participants au dépistage et les périodes couvertes varie d'une étude à l'autre et peut aussi toucher la comparaison de la prévalence des divers programmes de dépistage.

#### 4.4 Faux positifs

La littérature ne mentionne pas de problématique spécifique concernant les faux positifs.

#### 4.5 Faux négatif

De nombreuses études ont rapporté des faux négatifs. Selon la littérature, des faux négatifs sont attendus. Les patients qui ont un profil d'excréteurs faibles peuvent présenter des concentrations de C5DC dans l'intervalle des concentrations normales. Boy et ses collaborateurs [Boy *et al.*, 2018] ont rapporté qu'en Allemagne la sensibilité cumulative du dépistage était de 95,6 %, mais lorsque mesurée pour les patients caractérisés comme faibles excréteurs, la sensibilité du test est passée à 84 %.

Parmi les études retenues pour l'évaluation de la performance, les études de Lin et ses collaborateurs [2021a] et de Lund et ses collaborateurs [2020] ont rapporté un et deux faux négatifs, respectivement. Cependant, ce ne sont pas tous les faibles excréteurs qui seront des faux négatifs. Certains auront une excrétion intermittente ou suffisamment élevée pour être détectée [Heringer *et al.*, 2010].

Parmi les publications exclues pour l'évaluation des paramètres de performance, deux faux négatifs ont été rapportés. Frazier et ses collaborateurs [2006] ont rapporté deux faux négatifs dans les débuts du programme de dépistage en Caroline du Nord. Le premier bébé avait une concentration de C5DC entre la valeur seuil limite et la valeur seuil positive, ce qui nécessitait un nouvel échantillon à envoyer pour une reprise du test; celui-ci s'est avéré normal pour la concentration de C5DC, alors que le nouveau-né était réellement atteint de GA1. À la suite de ce faux négatif, les résultats positifs au premier test de dépistage sont maintenant automatiquement référés diagnostic et la valeur seuil limite a été retirée. Le second nouveau-né avait une concentration de C5DC normale au dépistage. À la suite de ce faux négatif, la valeur seuil a été ajustée à la baisse.

Dans la publication d'Heringer et ses collaborateurs [2010], parmi 55 patients atteints de GA1, trois faux négatifs au dépistage néonatal ont été repérés, alors que les 52 autres nouveau-nés avaient reçu un diagnostic à la suite d'un dépistage néonatal positif. Ces trois faux négatifs étaient des excréteurs faibles. Couce et ses collaborateurs [2011] ont aussi mentionné avoir été informés du cas d'un nouveau-né avec un résultat faux négatif.

Spenger et ses collaborateurs [2021] ont étudié les patients qui ont reçu un résultat faux négatif pour GA1 au test de dépistage néonatal. Ils ont rapporté trois enfants atteints de cette maladie chez qui la concentration de C5DC au dépistage était normale, mais qui étaient des excréteurs faibles et qui ont développé des symptômes neurologiques graduellement ou qui ont fait une encéphalopathie aigüe.

Il est aussi possible pour des nouveau-nés d'avoir une concentration élevée de C5DC au premier test de dépistage néonatal, mais au moment de la reprise du test les concentrations peuvent s'être normalisées. Le nouveau-né peut à ce moment être considéré comme en santé, alors qu'en réalité il est atteint de GA1. Heringer et ses collaborateurs [2010] ont rapporté un cas qui a reçu un résultat positif au dépistage, mais dont la confirmation diagnostique était négative avant d'être réévalué à l'âge de 4 mois. Spenger et ses collaborateurs [2021] ont aussi décrit ce problème, avec un nouveau-né qui avait des valeurs légèrement élevées au premier test de dépistage. Le protocole en place demandait une reprise sur un deuxième échantillon. Des concentrations normales à la reprise du test de dépistage ont été mesurées à huit jours. Aucun diagnostic n'a donc été établi jusqu'à ce que le bébé développe des symptômes de retard moteur à l'âge de 10 mois. Wilcken et ses collaborateurs [2009] ont aussi mentionné un bébé qui a été « manqué » par le programme de dépistage australien au moment où celui-ci demandait un deuxième échantillon afin de reprendre le test. Un deuxième prélèvement n'est plus exigé en Australie, et le nouveau-né aurait été convenablement soumis au dépistage avec le protocole en place au moment de la publication [Wilcken *et al.*, 2009].

Au Canada, pour les populations des Premières Nations du Manitoba et du nord de l'Ontario, un dépistage néonatal plus adapté au profil biochimique de faible excréteur a été mis en application afin d'augmenter la sensibilité. Ce dépistage a été introduit en 1998, et il consiste en la détection d'une mutation unique à cette population [Mhanni *et al.*, 2020; Greenberg *et al.*, 2002]. La prévalence de la maladie dans la communauté des

Premières Nations Obijwé serait de 1 : 235, et 1 personne sur 17 serait porteuse de la mutation [Greenberg *et al.*, 2002].<sup>12</sup>

## 4.6 Cas maternels

Quelques publications ont mentionné des cas maternels de GA1 repérés dans le cadre d'un programme de dépistage. Dans la publication de Lin et ses collaborateurs [2021a] et de Vilarinho et ses collaborateurs [2010], deux et trois mères, respectivement, auraient reçu un diagnostic d'acidémie glutarique de type 1 après les résultats anormaux de leur nouveau-né selon le programme de dépistage. Cependant, ce serait un niveau de carnitine libre (C0) qui était faible chez les nouveau-nés, et les mères étaient asymptomatiques.

Le protocole québécois de prise en charge initiale et de confirmation diagnostique suggère que, si un nouveau-né a reçu un résultat positif au dépistage de GA1, mais qu'il n'a pas de mutation spécifique à cette maladie sur les deux allèles ou une activité enzymatique diminuée, une évaluation de la mère doit être effectuée [MSSS, 2018a]. Boy et ses collaborateurs [Boy *et al.*, 2017b] suggèrent aussi une évaluation diagnostique de la mère lorsque C5DC est élevé, ou si la carnitine libre est faible, chez un nouveau-né, malgré un diagnostic négatif chez celui-ci.

### POINTS SAILLANTS

Le C5DC est le marqueur principal pour le dépistage néonatal de l'acidémie glutarique de type 1. Toutefois, une variété de marqueurs secondaires sont employés dans les différents programmes à travers le monde.

La spécificité du dépistage de GA1 respecte les normes du cadre de référence du MSSS ( $\geq 99\%$  et  $99,75\%$ , respectivement).

L'identification de faux négatif compromet la sensibilité du test, et celle-ci ne respecte donc pas toujours les normes du cadre de référence du MSSS ( $\geq 99\%$ ).

Les faux négatifs se produisent principalement chez des patients qui ont un profil d'excréteur faible.

---

<sup>12</sup> La prévalence de la mutation causant un profil d'excréteur faible des communautés des Premières Nations Obijwé du nord de l'Ontario et du Manitoba est inconnue dans les communautés des Premières Nations du Québec. Cela pourrait faire l'objet d'une évaluation subséquente.



## 5 EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL

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

### 5.1 Description des études

Une revue systématique dans laquelle une méta-analyse de l'impact du dépistage néonatal de GA1 a été publiée par Boy et ses collaborateurs [Boy *et al.*, 2021a]. Dans cette étude, quinze publications ont été retenues pour l'analyse quantitative ([tableau 4](#)). Les patients de treize des études retenues venaient de neuf pays différents, alors que deux études étaient internationales (37 et 16 pays, respectivement). Au total, 647 patients ont été inclus dans les analyses. Une recherche dans la littérature a été effectuée pour repérer des rapports sur l'efficacité du dépistage néonatal publiés depuis la parution de cette revue systématique (1<sup>er</sup> janvier 2020). Une seule nouvelle publication a été retenue, soit celle de E et ses collaborateurs [2021] dans laquelle est rapporté le développement général de patients chinois, repérés cliniquement à la suite de l'apparition de symptômes (n = 74), ou identifié en raison d'un diagnostic confirmé chez un membre de la famille (n = 3) ou par dépistage néonatal (n = 19).

Le développement moteur, la fréquence des troubles du mouvement et la mortalité ont tous été évalués dans la revue systématique à l'aide d'une méta-analyse. Pour la fonction cognitive, deux études ont été utilisées, soit l'étude prospective de Tsai et ses collaborateurs [2017], qui a évalué neuf patients soumis au dépistage à la naissance entre 2001 et 2015 et deux patients repérés cliniquement. La deuxième est l'étude prospective de Märtner et ses collaborateurs [2021b], qui a évalué 72 patients soumis au dépistage, six patients atteints de GA1 qui ont reçu un résultat faux négatif au dépistage, et trois cas maternels. Les patients ont reçu un diagnostic en Allemagne entre 1999 et 2020.

Les hématomes sous-duraux ont aussi été analysés par Boy et ses collaborateurs [2021b] dans une publication distincte. Ils ont évalué de façon prospective 69 patients atteints de GA1 et ont effectué des examens d'imagerie chez les patients de moins de 30 mois : 27 patients soumis au dépistage et 11 patients qui ont présenté au moins une encéphalopathie aigüe avant leur diagnostic [Boy *et al.*, 2021b].

**Tableau 4 Description des groupes de patients dans la méta-analyse de Boy *et al.* [2021a]**

	Patients soumis au dépistage (n = 261)			Patients repérés cliniquement (n=386)				
Nombre de patients	Asymptomatiques* : 195 Symptomatiques* : 66			Asymptomatiques* : 37 Symptomatiques* : 349				
Âge médian au diagnostic [intervalle]	Asymptomatiques* : 7 j [4-28] Symptomatiques* : 7,1 j [7-13]			Asymptomatiques* : 13,4 mois [4-144] Symptomatiques* : 13,3 mois [7-108]				
Âge médian dernier suivi [intervalle]	Asymptomatiques* : 35,4 mois [23,3-110,2] Symptomatiques* : 43,6 mois [7-88,6]			Asymptomatiques* : 10,2 ans [2,3-10,6] Symptomatiques* : 9,3 ans [2,6-15]				
Traitement de maintien (traitement et adhésion)	Asymptomatiques* : 140/195 (71,8 %) Symptomatiques* : 29/66 (43,9 %)			Asymptomatiques* : 11/37 (29,7 %) Symptomatiques* : 99/349 (28,4 %)				
Traitement d'urgence	Asymptomatiques* : 130/195 (66,6 %) Symptomatiques* : 3/66 (4,5 %)			Asymptomatiques* : 8/37 (21,6%) Symptomatiques* : n.r.				
<b>Profil biochimique</b>								
	<b>Excréteur élevé</b>	<b>Excréteur faible</b>	<b>Non rapporté</b>	<b>Excréteur élevé</b>	<b>Excréteur faible</b>	<b>Non rapporté</b>		
Nombre de patients	171	53	37	167	87	132		
Symptomatiques	44 (25,7%)	12 (22,6%)	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.		
<b>Forme (présentation clinique)</b>								
	Asymptomatiques	Aigüe	Insidieuse	n.r.	Asymptomatique	Aigüe	Insidieuse	n.r.
Nombre de patients	195	39	23	4	37	244	79	26

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

Abréviation : n.r. : non rapporté.

\*Les statuts symptomatique et asymptomatique font référence à la présence de symptômes au dernier suivi.

## 5.2 Limite des études

Les 15 études retenues par Boy et ses collaborateurs [2021a] ne contenaient pas toute l'information nécessaire pour l'analyse de chacun des résultats d'intérêt présentés dans la revue systématique. De plus, la qualité méthodologique des différentes études retenues était très hétérogène. L'hétérogénéité entre les groupes a également pu compromettre certaines analyses. À noter que plusieurs études ne comportaient qu'un petit nombre de patients soumis au dépistage.

Les patients ont été rassemblés en deux groupes principaux, soit les nouveau-nés soumis au dépistage néonatal et ceux dont le diagnostic a été établi à la suite d'une présentation clinique. Cependant, un petit nombre de patients dans le deuxième groupe ont reçu un diagnostic après avoir présenté des signes cliniques plus subtils (comme la macrocéphalie) avant que des dommages neuronaux ne soient causés, ou par un dépistage ciblé (cas familial). Ces patients sont donc moins représentatifs de la population de patients repérés cliniquement. Aussi, le dépistage familial ciblé peut ressembler plus au dépistage néonatal selon le moment du prélèvement.

Comme souvent observé dans les études qui ont comparé des patients soumis au dépistage et des patients repérés cliniquement, l'âge au diagnostic diffère entre les deux groupes, tout comme l'âge au dernier suivi.

L'étude de Tsai et ses collaborateurs [2017] et l'étude de Märtnner et ses collaborateurs [2021b], utilisées pour analyser la fonction cognitive, ont comparé des groupes de très petite taille. Pour certains de ces patients, les données et le suivi clinique sont peu détaillés, ce qui limite l'interprétation des résultats.

Aucun détail sur les symptômes et le moment de leur apparition n'ont été rapportés dans l'étude de E et ses collaborateurs [2021].

## 5.3 Développement moteur et troubles du mouvement

Selon la méta-analyse de Boy et ses collaborateurs [2021a], la grande majorité des patients soumis au dépistage ont présenté un développement moteur normal, et ils ont été moins nombreux à présenter des retards dans leur développement moteur, différence qui s'avère statistiquement significative ([tableau 5](#)).

Une réduction statistiquement significative a été observée dans la fréquence des troubles du mouvement en faveur du groupe de patients soumis au dépistage comparativement aux patients repérés cliniquement. Cette différence est demeurée significative lorsque des patients avec une présentation aiguë de la maladie étaient comparés, mais elle perdait sa significativité lors de la comparaison de patients avec une présentation insidieuse ([tableau 5](#)).

De leur côté, E et ses collaborateurs [2021] ont obtenu des résultats similaires. Ainsi, les troubles du développement du langage ont été observés majoritairement chez les patients repérés cliniquement comparativement aux patients soumis au dépistage ([tableau 5](#)). De plus, trois patients qui ont reçu un diagnostic à un stade

présymptomatique, à la suite d'un diagnostic confirmé chez un membre de leur famille, ont également montré un développement normal [E *et al.*, 2021].

**Tableau 5 Efficacité du dépistage néonatal sur les troubles du mouvement et la présentation clinique**

Étude		Dépistage néonatal Moyenne (IC95 %) [n/N]	Repéré cliniquement Moyenne (IC95 %) [n/N]	p
Boy <i>et al.</i> [2021a]	Développement moteur normal	84,4 % (72,2-94,2 %)	6,0 % (0,0-18,8%)	p < 0,0001
	Retard du développement moteur	14,9 % (4,8-27,8 %)	93,5 % (80,5-100 %)	p < 0,0001
	Fréquence de troubles du mouvement – Présentation clinique aiguë	11,3 % (3,0-22,3 %)	63,0 % (45,4-79,3 %)	p < 0,0001
	Fréquence de troubles du mouvement – Présentation clinique insidieuse	2,1 % (0,0-7,8 %)	17,4 % (7,8-28,9%)	p = 0,006
	Troubles du mouvement	21,6 (10,4-34,8 %)	89,8 % (76,0-98,9 %)	p < 0,0001
E <i>et al.</i> [2021]	Troubles du mouvement ou troubles du langage	5,6 % [1/18]	78,4 % [58/74]	p < 0,001

## 5.4 Fonction cognitive

L'étude de Tsai et ses collaborateurs [2017], incluse dans la méta-analyse de Boy et ses collaborateurs [Boy *et al.*, 2021a], a évalué le quotient intellectuel des patients en fonction du dépistage et de l'adhésion au traitement ([tableau 6](#)).

**Tableau 6 Efficacité du dépistage néonatal sur le quotient intellectuel selon l'étude de Tsai *et al.* [2017]**

	Dépistage néonatal		Repéré cliniquement (N = 2)
	Adhésion au traitement (N = 6)	Non-adhésion au traitement d'urgence (N = 3)	
Quotient intellectuel moyen (âge médian [min.-max.])	101,8 (5,1 ans [0,7-12,9 ans])	41,3 (5,7 ans [0,6-6,1 ans])	67 (9,9 ans [0,7-19,1])

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

Une différence statistiquement significative en faveur d'une adhésion au traitement d'urgence a été observée entre le groupe soumis au dépistage adhérent au traitement d'urgence et les deux autres groupes, soit le groupe soumis au dépistage n'adhérant pas au traitement (p = 0,007) et le groupe de patients repéré cliniquement (p = 0,003). Selon l'étude de Tsai et ses collaborateurs [2017], l'adhésion au traitement d'urgence serait le facteur le plus important pour préserver les fonctions cognitives. Un diagnostic précoce serait aussi bénéfique pour les patients, et l'absence de différence statistiquement significative entre le groupe soumis au dépistage adhérent au traitement et le groupe

repéré cliniquement ( $p = 0,47$ ) est en partie expliquée par le faible nombre de patients évalués.

De même, l'étude de Märtner et ses collaborateurs [2021b] a aussi évalué la fonction cognitive des patients soumis au dépistage ( $n = 72$ ), de patients qui avaient reçu un résultat faux négatif au dépistage néonatal ( $n = 6$ ) et de cas maternels ( $n = 3$ ). Les patients avec un résultat faux négatif étaient tous des excréteurs faibles, et cinq d'entre eux avaient développé des symptômes (troubles du mouvement) avant leur diagnostic de GA1. Les patients excréteurs faibles soumis au dépistage et les patients repérés cliniquement avaient des QI similaires. Un seul cas maternel a développé des symptômes mineurs (forme tardive), et tous les cas maternels étaient des excréteurs élevés et ne recevaient pas de traitement [Boy *et al.*, 2018]. Les évaluations du quotient intellectuel de deux mères étaient normales (82 et 106), alors que les évaluations partielles de la troisième patiente indiquaient un QI faible ou sous la normale. Selon Märtner et ses collaborateurs [2021b], le facteur de risque principal pour une atteinte des fonctions cognitive serait le profil biochimique d'excréteur élevé.

## 5.5 Hématome sous-dural

Boy et ses collaborateurs [2021b] ont recueilli de l'information sur 38 patients atteints de GA1 de moins de 30 mois afin d'étudier les facteurs de risque d'un hématome sous-dural. Selon leur observation ([tableau 7](#)), le dépistage néonatal ne procurerait pas d'avantage face au développement d'hématomes sous-duraux.

**Tableau 7 Efficacité du dépistage néonatal de GA1 sur l'incidence des hématomes sous-duraux selon l'étude de Boy *et al.* [2021b]**

	Dépistage néonatal (N = 27)	Repéré cliniquement et dépistage de patients à haut risque (N = 11)
Hématome sous-dural – avec trauma	7,4 % (2/27)	0 % (0/11)
Hématome sous-dural – sans trauma	14,8 % (4/27)	18,2 % (2/11)

L'incidence de cette complication variait avec l'âge et le risque de trauma, mais elle est le plus fréquemment observée chez les bébés et au début de l'enfance. De plus, certains hématomes sous-duraux peuvent ne pas être décelés, puisque les patients ne présenteront pas toujours des symptômes et que des tests d'imagerie de routine ne sont pas prescrits aux patients. L'incidence réelle de cette complication n'est donc pas connue.

## 5.6 Mortalité

Selon la méta-analyse de Boy et ses collaborateurs [2021a], le dépistage néonatal n'offrirait pas d'avantages sur le plan de la mortalité. Le taux de mortalité dans le groupe soumis au dépistage était de 0,2 % (IC95 % 0-5 %) et celui du groupe de patients repérés cliniquement était de 6,4 % (IC95 % 0,3-16,6 %) ( $p = 0,118$ ). Les auteurs mentionnent que cette observation diffère de ce qui a été observé dans des publications précédentes, ce qui pourrait être expliqué par la différence en âge au dernier suivi dans des études moins récentes. De plus, le dépistage et un traitement approprié ne préviennent pas complètement l'apparition de troubles du mouvement chez tous les nouveau-nés soumis au dépistage, et des décès peuvent tout de même survenir. Les neuf patients soumis au dépistage à la naissance et qui sont décédés présentaient des troubles sévères du mouvement. Deux autres décès sont survenus de causes non liées au diagnostic de GA1. Parmi les patients repérés cliniquement, 63 patients seraient décédés. E et ses collaborateurs [2021] ont rapporté un décès chez un patient de 18 mois qui avait reçu un diagnostic à la suite d'une présentation symptomatique de la maladie (1/74), alors qu'aucun des 19 patients soumis au dépistage durant la période néonatale n'est décédé.

### POINTS SAILLANTS

Les patients soumis au dépistage semblent avoir un meilleur développement moteur que les patients repérés cliniquement. Ils présenteraient aussi moins de troubles du mouvement.

Le dépistage néonatal, l'adhésion au traitement et le profil biochimique seraient des facteurs qui influent sur le développement des fonctions cognitives.

Le dépistage néonatal de l'acidémie glutarique de type 1 n'aurait pas d'impact sur le développement d'hématomes sous-duraux.

Le dépistage néonatal de l'acidémie glutarique de type 1 n'offrirait pas d'avantage du point de vue de la mortalité.

## 6 INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL

Aucune étude comparative n'a été repérée relativement à l'innocuité du dépistage néonatal de l'acidémie glutarique de type 1, que ce soit sur le plan des risques physiques ou psychosociaux. Les enjeux éthiques et sociaux associés au dépistage néonatal ainsi que la perspective des patients et celle des citoyens sur ces enjeux ont fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS afin de soutenir l'évaluation de la pertinence du dépistage néonatal des EIM. Considérant l'importance des enjeux éthiques et sociaux communs à l'ensemble des maladies évaluées, ils sont abordés de façon plus détaillée dans le document *Dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme : enjeux éthiques, perspective citoyenne et perspective des patients, parents et proches aidants*, consultable sur le site Web de l'INESSS [INESSS, 2020]. Les comités consultatif et délibératif ont soulevé divers éléments qui sont abordés dans la discussion du présent document.

L'évaluation de la performance du test de dépistage de GA1 indique que le dépistage peut mener à la détection de cas bénins qui pourraient demeurer asymptomatiques, à l'identification de cas maternels et à la détection de faux positifs et de faux négatifs. Ces scénarios présentent des risques psychosociaux et ils font l'objet de débats éthiques entourant le dépistage néonatal.

### 6.1 Faux positifs

Bien que la littérature n'ait pas mentionné d'enjeux particuliers associés à l'identification de faux positifs, il n'en demeure pas moins que certains nouveau-nés recevront un résultat faux positif à la suite d'un dépistage néonatal de GA1. Un résultat faux positif implique que le nouveau-né devra être pris en charge de la même façon qu'un nouveau-né atteint d'une EIM, et ce, jusqu'à ce que les résultats des tests diagnostiques confirment qu'il n'est pas atteint. Dans certains cas, le nouveau-né pourrait recevoir un traitement préventif durant la période précédant la confirmation du diagnostic. Cette période d'incertitude peut s'échelonner sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois, et elle est synonyme d'anxiété pour la famille. Cette anxiété peut compromettre l'attachement des parents à leur enfant, perdurer au-delà de la période de confirmation diagnostique et se traduire par un recours accru aux services de santé [OMS, 2020; Taylor-Phillips *et al.*, 2014].

### 6.2 Faux négatifs

Des faux négatifs ont été détectés, selon les études consultées, dans les différents programmes de dépistage de GA1. Les faux négatifs comportent des risques sur plusieurs plans. Sur le plan médical, l'établissement d'un diagnostic et l'instauration du traitement pourraient être retardés. De plus, la confiance de la population envers les programmes de dépistage et le système de santé en général risque d'être compromise par les résultats faux négatifs [OMS, 2020; Petticrew *et al.*, 2001].

### 6.3 Détection de cas maternel

Les lignes directrices suggèrent d'évaluer les mères des nouveau-nés qui ont des résultats faux positifs [MSSS, 2018b; Boy *et al.*, 2017b]. Des cas maternels ont été décelés dans la littérature [Lin *et al.*, 2022; Vilarinho *et al.*, 2010]. Lorsque, à la suite d'un résultat anormal au dépistage néonatal, les examens complémentaires mènent à la suspicion et ensuite à la confirmation d'un diagnostic chez la mère de l'enfant, la famille est confrontée à un résultat inattendu qui peut avoir des répercussions psychosociales et occasionner de l'incertitude concernant la prise en charge. En effet, quelques cas maternels décrits jusqu'à présent étaient asymptomatiques [Lin *et al.*, 2022; Vilarinho *et al.*, 2010].

### 6.4 Détection de cas asymptomatiques

L'identification de cas maternel et de cas familiaux asymptomatiques ainsi que l'augmentation de la prévalence observée dans certains pays à la suite de l'implantation du dépistage néonatal de GA1 suggèrent que des patients asymptomatiques pourraient être identifiés [Lin *et al.*, 2021a; Moorthie *et al.*, 2014; Lund *et al.*, 2012; Vilarinho *et al.*, 2010]. Le surdiagnostic survient lorsqu'un patient reçoit un diagnostic d'EIM à la suite d'un dépistage néonatal, alors qu'il n'aurait jamais développé de symptômes et que le diagnostic n'aurait par conséquent pas été posé. L'enfant est alors inutilement étiqueté comme malade, il fait l'objet d'un suivi médical et sa famille doit composer avec les incertitudes relatives à son devenir clinique. Le surdiagnostic peut entraîner un surtraitement qui comporte aussi des risques physiques et psychosociaux [OMS, 2020; Taylor-Phillips *et al.*, 2014]. Dans le cas de GA1, la première présentation symptomatique de la maladie peut avoir des conséquences à long terme pour le patient. Cependant, au moment de la confirmation diagnostique, il est impossible de prédire la forme, la sévérité ou le moment de l'apparition des symptômes.

#### POINTS SAILLANTS

Aucune étude comparative n'a été repérée concernant l'innocuité du dépistage néonatal de l'acidémie glutarique de type 1, que ce soit sur le plan des risques physiques ou psychosociaux.

Le dépistage de l'acidémie glutarique de type 1 s'accompagnerait d'un risque de faux positifs, de faux négatifs et de détection de cas maternels. Ces situations ont des conséquences importantes sur les plans éthique et psychosocial.



## 7 STATUT DU DÉPISTAGE NÉONATAL DANS LES PAYS INDUSTRIALISÉS

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

Au Québec, le dépistage néonatal sanguin de GA1 est offert depuis septembre 2018. Auparavant, il était dépisté chez les nouveau-nés québécois par le dépistage urinaire. Au moins 25 pays européens offrent le dépistage néonatal de cette maladie, de même que la majorité des États des États-Unis et toutes les provinces canadiennes [Loeber *et al.*, 2021; Therrell *et al.*, 2015]. Ailleurs dans le monde, le dépistage de GA1 serait fait au Costa Rica, au Chili, au Qatar, en Arabie saoudite, en Chine, à Taiwan et à Singapour [Lin *et al.*, 2021a; Alfadhel *et al.*, 2017; Tsai *et al.*, 2017; Lim *et al.*, 2014; UK NSC, 2013]. En Ontario et au Manitoba, un programme de dépistage génétique de GA1 spécifiquement orienté vers la détection chez des nouveau-nés qui ont un profil biochimique de faible excréteur a été mis en application pour les populations issues des Premières Nations [Mhanni *et al.*, 2020; Greenberg *et al.*, 2002].

Tous les avis qui se sont prononcés sur le dépistage néonatal de GA1 repérés dans la littérature étaient en faveur du dépistage néonatal de cette maladie. Ces avis incluent des prises de position par les autorités responsables du dépistage néonatal, par des associations professionnelles ou des agences d'évaluation des technologies de la santé.

Le [tableau 8](#) résume les principaux enjeux soulevés par les organisations qui ont recommandé l'inclusion du dépistage néonatal de l'acidémie glutarique de type 1 à leur programme de détection. Tous les avis mentionnent que le pronostic des patients serait amélioré par une prise en charge précoce. Selon les avis répertoriés dans la littérature, le dépistage néonatal de GA1 permettrait de commencer une diète et un traitement, et d'établir un traitement d'urgence, ce qui permettrait de prévenir des dommages neurologiques irréversibles. Cependant, l'adhésion aux traitements est essentielle pour avoir les effets favorables du dépistage. De plus, plusieurs avis ont noté que le dépistage de GA1 pourrait mener au dépistage fortuit d'une autre maladie, l'acidémie glutarique de type 2 (GA2).

**Tableau 8 Prise de position en faveur du dépistage néonatal populationnel de GA1**

Organisme (année)	Pays	Arguments en faveur	Enjeux propres au dépistage
HAS [2020]	France	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Le dépistage de GA1 par MS/MS à la naissance est recommandé dans le but d'une application rapide du traitement et ainsi d'éviter les séquelles neurologiques irréversibles.</li> <li>▪ Le suivi prospectif évaluant l'impact clinique des recommandations de prise en charge démontre que l'adhésion au traitement améliore considérablement le pronostic des patients chez qui GA1 a été dépisté à la naissance.</li> <li>▪ Les expériences internationales montrent que ce dépistage a un bon rapport coût-efficacité.</li> <li>▪ Le marqueur est sensible/spécifique.</li> </ul>	Le diagnostic différentiel permettra de repérer le MADD (GA2).
HGSA [2019]	Australasie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Un diagnostic précoce a démontré des avantages.</li> <li>▪ Un test de dépistage approprié existe, et les modalités de prise en charge sont connues.</li> <li>▪ L'avantage du diagnostic précoce justifie les coûts.</li> </ul>	Même si la sensibilité du test n'est pas de 100 %, le dépistage présente des avantages.
UK NSC [2013]	Royaume-Uni	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les patients soumis au dépistage ont obtenu les avantages importants d'une prise en charge précoce.</li> </ul>	n.r.
Einoder-Moreno et Atienza Merino [2016]	Espagne (Galicie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Le dépistage néonatal, en comparaison avec le repérage selon les signes cliniques, réduirait la mortalité et la présentation d'encéphalopathies aigües.</li> <li>▪ Il permettrait d'atteindre les jalons de développement moteur dans les délais prescrits ou avec des retards légers.</li> <li>▪ Le dépistage de GA1 remplit tous les critères pour être inclus dans le programme de dépistage.</li> </ul>	n.r.
American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert [2006]	États-Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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.</li> </ul>	Une cible secondaire, GA2, pourrait être identifiée chez des patients. Le profil clinique et le pronostic des patients varient selon leur famille.
HCN [2005]	Pays-Bas	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Maladie qui peut causer des dommages considérables, mais qui peuvent être évités par une prise en charge appropriée.</li> </ul>	n.r.

Sigles : GA1, acidémie glutarique de type 1; GA2, acidémie glutarique de type 2; MADD déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénases.

## **POINTS SAILLANTS**

Le dépistage néonatal de l'acidémie glutarique de type 1 est offert partout au Canada ainsi que dans plusieurs autres pays.

Sur le plan international, aucune organisation, autorité responsable du dépistage néonatal, association professionnelle ou agence d'évaluation des technologies de la santé ne s'est prononcée en défaveur du dépistage néonatal de GA1.

## 8 ASPECTS ORGANISATIONNELS ET ÉCONOMIQUES

### 8.1 Trajectoire de soin au Québec

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

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

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

**Figure 2 Schéma du dépistage néonatal des EIM sur échantillon sanguin**

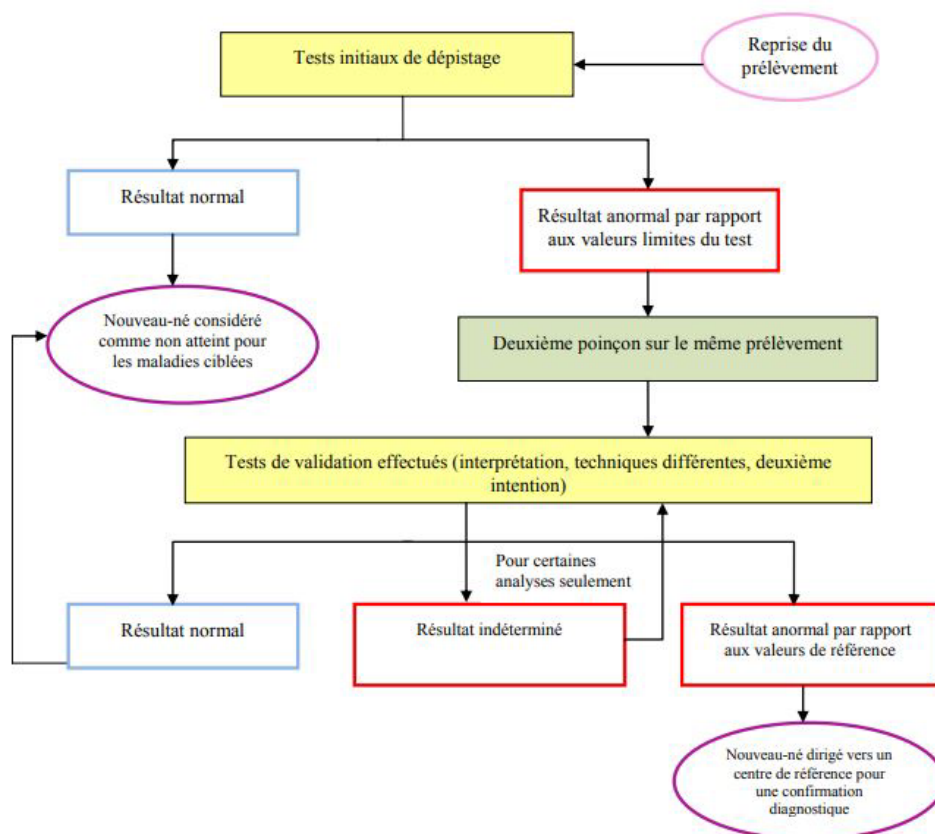
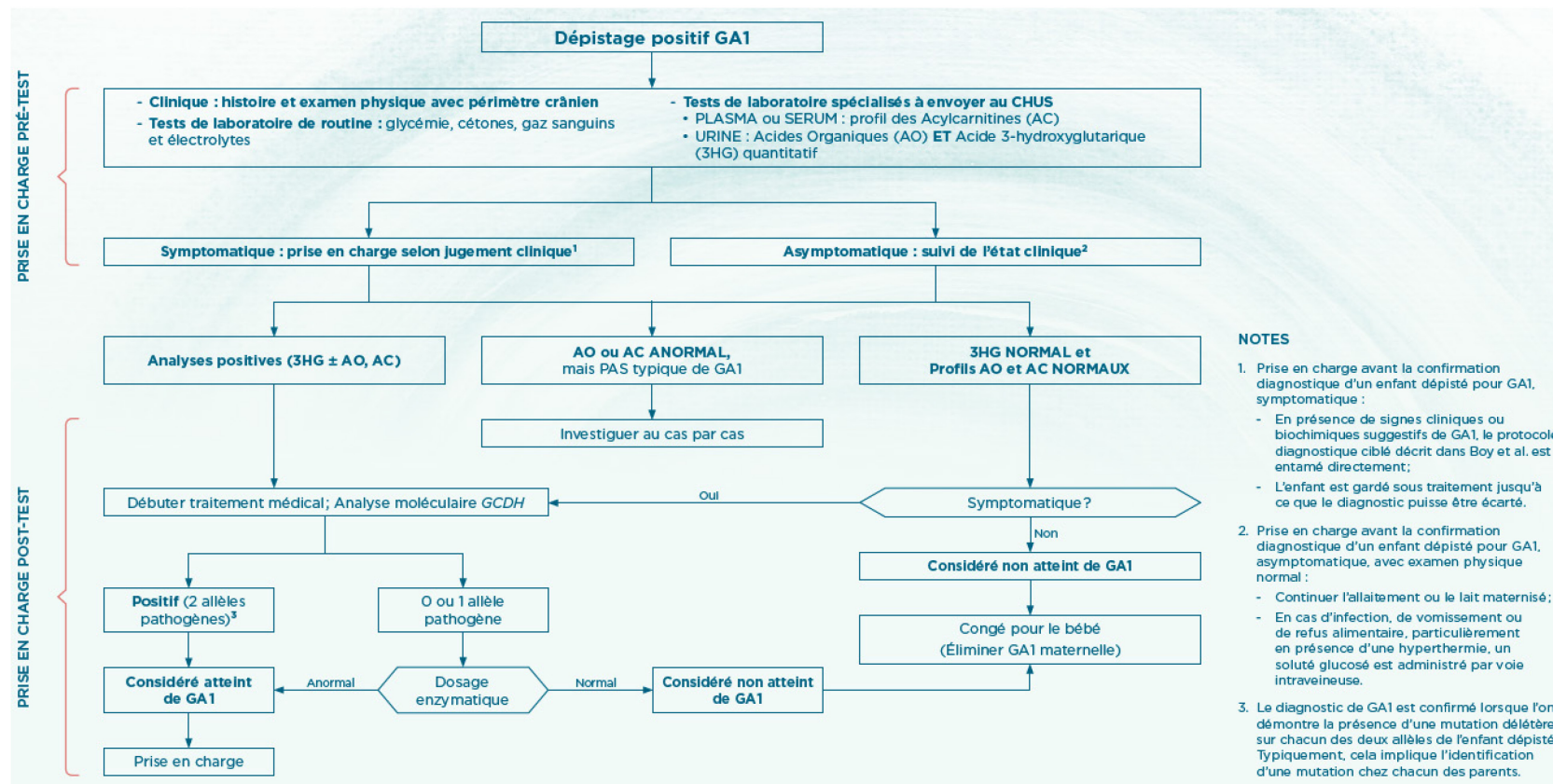


Schéma tiré du Cadre de référence du Programme québécois de dépistage néonatal, août 2018 [MSSS, 2018a].

Pour le dépistage de GA1, l'algorithme est présenté à la [figure 3](#). Il explique le protocole de prise en charge initiale et la confirmation diagnostique et est inspiré des lignes directrices de Boy et ses collaborateurs [MSSS, 2018b; Boy *et al.*, 2017b].

Figure 3 Protocole de prise en charge initiale et de confirmation diagnostique de l'acidémie glutarique de type 1



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

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

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

Le traitement de l'acidémie glutarique de type 1 est nutritionnel. Au Québec, le Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH) peut fournir des aliments adaptés à la diète prescrite. En 2020, les coûts annuels par patient atteint de cette maladie étaient d'environ 9 500 \$ pour les patients qui avaient entre 1 et 5 ans, et d'environ 5 000 \$ par la suite [PAQTMMH, 2020].

## 8.2 Aspects organisationnels

Les enjeux organisationnels du dépistage néonatal sanguin des maladies métaboliques et des maladies rares ont préalablement été décrits en 2020, lors de l'évaluation de la pertinence d'implanter le dépistage de neuf EIM<sup>13</sup>. Ces enjeux avaient été colligés à partir des données contextuelles et expérientielles obtenues lors des rencontres avec les membres du comité consultatif ainsi qu'à partir d'un survol de la littérature scientifique et grise.

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

---

<sup>13</sup> <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/evaluation-de-la-pertinence-du-depistage-neonatal-sanguin-de-neuf-erreurs-innees-du-metabolisme.html>.

découle [Kemper *et al.*, 2019; Sahai *et al.*, 2010]. L'implantation d'un registre nécessite cependant des ressources financières significatives à long terme pour en assurer la qualité et la pérennité.

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

Pour qu'un programme de dépistage soit en mesure de prévenir les complications et séquelles des EIM, le résultat du test de dépistage devrait être disponible avant l'apparition des symptômes. L'obtention des résultats en temps opportun est donc un facteur critique pour les maladies qui peuvent se manifester précocement. Les facteurs les plus importants responsables des retards sont les processus de collecte des échantillons, le transport, la préparation et l'analyse de ces échantillons, et enfin, la production du rapport des résultats. Ensuite, une bonne coordination entre le laboratoire d'analyse et le personnel qui assure la prise en charge du patient à la suite d'un résultat de dépistage positif est essentielle pour optimiser le début des traitements.

Finalement, l'ajout de nouvelles maladies aux programmes de dépistage a pour conséquence d'augmenter le besoin en services spécialisés. L'offre de services devrait donc être développée parallèlement à l'expansion du dépistage de façon à permettre l'accès à des services équitables dans l'ensemble des régions couvertes par un programme de dépistage de maladies métaboliques héréditaires [Burton *et al.*, 2006].

### **8.3 Revue de la littérature économique sur le dépistage de l'acidémie glutarique de type 1**

La recherche de la littérature concernant les conséquences économiques du dépistage néonatal sanguin par MS/MS du déficit de l'acidémie glutarique de type 1 (GA1) a permis de sélectionner trois analyses portant sur l'efficacité des programmes [Bessey *et al.*, 2020; Tiwana *et al.*, 2012; Cipriano *et al.*, 2007].

L'évaluation de la qualité méthodologique des études a été faite à l'aide de la grille CASP (*Critical Appraisal Skills Programme-Economic Evaluation Checklist*) et elle est présentée au [tableau F-2](#) de l'annexe F. La qualité méthodologique de ces études économiques retenues a été jugée bonne. Comme cela sera détaillé plus loin, la généralisabilité des résultats de ces études au contexte québécois est toutefois limitée.

#### **8.3.1 Caractéristiques des études**

Les principales caractéristiques des études sont présentées au [tableau 9](#). Parmi les trois études sélectionnées, l'une est canadienne [Cipriano *et al.*, 2007] et les deux autres proviennent des États-Unis [Tiwana *et al.*, 2012] et du Royaume-Uni [Bessey *et al.*, 2020]. L'étude canadienne avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'utilisation de la



spectrométrie de masse en tandem pour élargir le programme ontarien de dépistage néonatal afin de dépister chaque EIM indépendamment ou dans un ensemble allant jusqu'à 21 EIM, y compris GA1, pour une cohorte de 130 000 nouveau-nés [Cipriano *et al.*, 2007]. Un modèle d'analyse décisionnelle a été construit afin d'estimer les coûts différentiels et les années de vie qui peuvent être gagnées par le dépistage en comparaison avec le repérage d'après les signes cliniques de ces 21 EIM ou selon l'absence de dépistage. Les données de la littérature et les avis d'experts ont été employés pour estimer les caractéristiques du test, la prévalence de la maladie, l'efficacité du traitement, les taux de progression de la maladie et de mortalité. Les coûts des services de santé consommés ont été estimés à partir de la London Centre Case Costing Initiative, de l'Assurance-santé de l'Ontario (OHIP) et du Programme d'accès aux médicaments de l'Ontario. Les coûts des appareils de spectrométrie de masse en tandem et ceux de leur maintenance ont été estimés à partir des données de deux fabricants de ces appareils.

Les auteurs de l'étude provenant du Royaume-Uni ont employé les données épidémiologiques issues du dépistage de cinq maladies comprenant l'acidémie glutarique de type 1 (MSUD, HCY, IVA, GA1 et LCHADD) entre 2014 et 2018 en analyse de sensibilité pour mettre à jour les résultats de leur étude publiée en 2013 [Bessey *et al.*, 2020; Chilcott *et al.*, 2013; Tiwana *et al.*, 2012]. Cette dernière portait sur une évaluation de l'efficience préalable à l'ajout de cinq EIM qui ont, par la suite, été intégrées au programme de dépistage néonatal du Royaume-Uni en 2014, exception faite de LCHADD [UK NSC, 2013]. Les intrants cliniques du modèle décisionnel de cette étude ont été tirés de la revue systématique de la littérature et les coûts ont été estimés à partir des données clinico-administratives du système national de santé et de services sociaux (NHS/PS-UK) au Royaume-Uni [National Institute for Health and Care Excellence, 2012].

De son côté, l'étude provenant des États-Unis avait pour objectif d'évaluer l'efficience de l'élargissement du panel de dépistage chez des nouveau-nés de 7 à 27 maladies, y compris l'acidémie glutarique de type 1, pour la cohorte de nouveau-nés au Texas en 2007 [Tiwana *et al.*, 2012]. Un modèle de Markov a été construit afin de comparer les coûts et les années de vie ajustées en fonction de la qualité (QALY) entre le dépistage néonatal étendu et le dépistage néonatal préexpansion. Les estimations des coûts ont été obtenues à partir d'une combinaison des statistiques du Texas, de la littérature et d'avis d'experts. Le coût total du dépistage incluait le coût du test de dépistage, du test de deuxième intention et du test de confirmation. La somme totale des frais facturés par le département des services de santé de l'État du Texas pour le test de dépistage initial et le test de deuxième intention a été employée comme approximation du coût du dépistage, alors que les frais facturés par l'Institut métabolique de Baylor pour les tests de confirmation ont été employés comme approximation du coût des tests de confirmation.

### 8.3.2 Principaux résultats des études sur l'efficience

Les principaux résultats des études qui ont évalué l'efficience sont présentés au [tableau 9](#). Ces résultats suggèrent, comparativement à l'absence de dépistage, que l'efficience du dépistage néonatal de GA1 serait variable. En effet, au Royaume-Uni, les résultats de l'étude de Bessey et ses collaborateurs [2020] ont indiqué que le dépistage de GA1 était dominant en étant plus efficace (plus de QALY) et à moindre coût que l'absence de dépistage. Les résultats indiquaient également qu'il était très probable que le dépistage sera considéré « coût-efficace », avec une probabilité de 98,1 % d'obtenir un résultat inférieur aux seuils d'efficience acceptés par le NICE (20 000 et 30 000 £ par QALY). Il faut cependant préciser que les bénéfices en termes QALY étaient minimes (0,000120 année gagnée ou environ 1 heure) par bébé soumis au dépistage [Bessey *et al.*, 2020].

En Ontario, lorsqu'il a été évalué individuellement, le dépistage de GA1 s'est avéré non efficient en comparaison avec les seuils d'efficience habituellement utilisés – p. ex. 50 000 et 100 000 CAD par année de vie gagnée (AVG). En effet, en incluant les coûts de démarrage et de maintenance des appareils, le ratio coût-efficacité incrémental (RCEI) du dépistage néonatal sanguin de GA1 obtenu était de 463 835 dollars canadiens de 2022 (CAD 2022) par AVG. En excluant ces coûts, le RCEI obtenu était de 69 543 CAD par AVG [Cipriano *et al.*, 2007]. Lorsque le rapport coût-efficacité marginal de l'ajout de chaque maladie au dépistage des 11 EIM a été considéré, le RCEI associé à l'ajout de GA1 était de 95 627 CAD 2022 par AVG; il s'est donc avéré efficient au seuil de 100 000 CAD/AVG, mais supérieur au seuil de 50 000 CAD/AVG. Il convient aussi de noter que les avantages du dépistage néonatal de l'acidémie glutarique de type 1 en termes d'années de vie additionnelles gagnées seraient minimes (0,0000433 année gagnée ou environ 23 minutes en temps équivalent) [Cipriano *et al.*, 2007].

Selon l'étude américaine, le dépistage de GA1 seul augmenterait les coûts et la qualité de vie en étant associé à un rapport coût-utilité incrémental (RCUI) estimé à 23 477 CAD 2022 par QALY selon un taux d'actualisation de base de 3 % [Tiwana *et al.*, 2012]. Il est à noter que la réduction des troubles neurologiques était une différence majeure entre les patients soumis au dépistage et les patients non soumis au dépistage. La probabilité de décès différait également de manière significative pour les populations soumises au dépistage et non soumises au dépistage de patients atteints de GA1 selon la littérature consultée par Tiwana et ses collaborateurs [2012]. Ainsi, ces variables pourraient également avoir eu un impact sur les résultats globaux de l'étude.

**Tableau 9 Caractéristiques et résultats des études économiques**

Étude (pays)	Cipriano <i>et al.</i> [2007] (Canada)	Bessey <i>et al.</i> [2020] (Royaume-Uni)	Tiwana [2013]; Tiwana <i>et al.</i> [2012] (États-Unis)
<b>Type d'analyse</b>	Analyse coût-efficacité	Analyse coût- efficacité	Analyse coût-efficacité
<b>Perspective</b>	Sociétale : système de santé, services sociaux et parcours scolaire (Ontario, CANADA)	Tiers payeur en santé et services sociaux (NHS/PSS-UK)	Tiers payeur en santé (Texas, États-Unis)
<b>Population</b>	Cohorte de 130 000 nouveau-nés en Ontario au cours d'une année.	Cohorte de nouveau-nés au Royaume-Uni en 2013	Cohorte de nouveau-nés au Texas en 2007
<b>Intervention</b>	Dépistage néonatal de 1 à 21 conditions, comprenant GA1	Ajout de 5 EIM au programme de dépistage néonatal, comprenant GA1.	Élargissement du panel de dépistage des nouveau-nés de 7 à 27 maladies, y compris GA1.
<b>Comparateur</b>	Absence de dépistage néonatal	Absence de dépistage néonatal de ces 5 EIM	Programme de dépistage néonatal préexpansion
<b>Horizon temporel</b>	À vie	À vie	À vie
<b>Type de modèle</b>	Arbre décisionnel	Arbre décisionnel	Modèle de Markov
<b>Principaux intrants</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Incidence de GA1 : 1 / 50 000.</li> <li>▪ Performance du test de dépistage : sensibilité 100 %; spécificité 99,95 %.</li> <li>▪ Participation au dépistage : 98 %.</li> <li>▪ Bénéfices : les bénéfices ont été estimés en termes d'AVG.</li> <li>▪ Coûts : les coûts de démarrage et de maintenance du matériel, de diagnostic, de traitement et de suivi.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Incidence sur 100 000 naissances : sans dépistage 0,47 (0,26; 0,75); avec dépistage 1,02 (0,87; 1,17).</li> <li>▪ Performance du test de dépistage : sensibilité 90,72 % (35,50 %-100 %); spécificité 90,99% (90,90 %-100 %).</li> <li>▪ Participation au dépistage : non précisé.</li> <li>▪ Bénéfices : les bénéfices ont été estimés en termes de QALY gagnée.</li> <li>▪ Coûts : les coûts de diagnostic, de traitement et de suivi.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Incidence de GA1 : 1 / 100 000.</li> <li>▪ Performance du test de dépistage : sensibilité ~100 %; spécificité 99,95 %.</li> <li>▪ Participation au dépistage : 98 %.</li> <li>▪ Bénéfices : les bénéfices ont été estimés en termes d'AVG.</li> <li>▪ Coûts : les coûts directs de dépistage et de traitement.</li> </ul>
<b>Année financière (monnaie)</b>	2004 (CAD)	2011-2012 (GBP)	2007 (USD)
<b>Taux d'actualisation</b>	3 % (coûts et QALY)	1,5 % (coûts et QALY)	3 % (coûts et QALY)

Étude (pays)	Cipriano <i>et al.</i> [2007] (Canada)	Bessey <i>et al.</i> [2020] (Royaume-Uni)	Tiwana [2013]; Tiwana <i>et al.</i> [2012] (États-Unis)
Résultats	<p><b>1) GA1 évaluée isolément vs absence de dépistage</b>  <i>En incluant les coûts de démarrage et de maintenance des appareils MS/MS</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ΔCoûts : 21, 61 CAD (31,26 CAD 2022) par nouveau-né soumis au dépistage</li> <li>▪ AVG : 0,0000674</li> <li>▪ RCEI : 320 623 CAD/AVG (463 835 CAD 2022 /AVG)</li> </ul> <p><i>En excluant les coûts de démarrage et de maintenance des appareils MS/MS</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ΔCoûts : 3,24 CAD (4,69 CAD 2022) par nouveau-né soumis au dépistage</li> <li>▪ AVG : 0,0000674</li> <li>▪ RCEI : 48 071 CAD/AVG (69 543 CAD 2022 /AVG)</li> </ul> <p><b>2) GA1 en ajout au dépistage de 11 autres EIM</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ΔCoûts : 28,64 CAD (41,43 CAD 2022) par nouveau-né soumis au dépistage</li> <li>▪ AVG : 0,000433 AVG</li> <li>▪ RCEI : 66 102 CAD/AVG (95 627 CAD 2022/AVG)</li> </ul>	<p>Dépistage de GA1 vs absence de dépistage</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ΔCoûts : - £0.15 (- £2.14, £1.37)<sup>14</sup> (- 0,31 CAD 2022 (- 4,41 CAD 2022; 2,82 CAD 2022)</li> <li>▪ ΔQALY : 0,000120 (0,000034, 0,000218)</li> </ul> <p>▪ RCUI : Le dépistage de GA1 domine l'absence de dépistage</p> <p>▪ La probabilité de l'efficacité du dépistage de GA1 au seuil du NICE (entre 20 000 et 30 000 £) est de 98,1 %.</p>	<p><b>1) Sans dépistage</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Coûts : 291 269 USD (444 661,72 CAD 2022)</li> </ul> <p><b>2) Avec dépistage</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ΔCoûts : 217 145 USD (331 501,36 CAD 2022)</li> <li>▪ -RCEI : 15 378 USD/QALY (23 477 CAD 2022/ QALY)</li> </ul>

Sigles et abréviations : AVG : année de vie gagnée; CAD : dollars canadiens; CAD 2022 : dollars canadiens de 2022; EIM : erreur innée du métabolisme; GA1 : acidémie glutarique de type 1; QALY : *quality-adjusted life year*; USD : dollars américains.

<sup>14</sup> Les valeurs entre parenthèses correspondent à l'intervalle de confiance à 95 %.

### 8.3.3 Limites des études

La limite principale des études sélectionnées est la généralisation des résultats au contexte québécois. Cette dernière est limitée par l'utilisation de perspectives nationales, des coûts spécifiques, des taux d'incidence et des plans d'expansion de programmes de dépistage existants qui varient d'un pays à un autre. Bien qu'une étude en contexte canadien (Ontario) ait été repérée [Cipriano *et al.*, 2007] et que sa qualité méthodologique soit jugée bonne, les données employées reposent sur des coûts de 2004 et pourraient avoir significativement changé, notamment le coût des appareils et celui de leur maintenance.

La source des données employées dans ces études constitue une autre limite. En effet, bien qu'il existe un fort soutien à l'idée que le dépistage permettrait aux patients de vivre plus longtemps et en meilleure santé, les données des articles s'appuient toutefois sur des estimations de la littérature et des avis d'experts, ce qui peut entraîner une certaine subjectivité.

Finalement, il est important de reconnaître que, grâce au dépistage, des cas plus légers de la maladie peuvent être détectés. Les résultats pour ces patients seront intrinsèquement meilleurs que pour ceux qui présentent la forme grave de la même maladie. Toutefois, l'inclusion de patients légèrement atteints dans la cohorte peut créer un biais positif en faveur du dépistage.

#### **POINTS SAILLANTS**

##### **Aspects organisationnels**

Au Québec, le résultat du test de dépistage est obtenu entre 10 et 13 jours de vie, ce qui n'est pas un enjeu pour les nouveau-nés atteints de l'acidémie glutarique de type 1.

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

##### **Aspects économiques**

Sur la base des trois études incluses dans la revue économique, il est difficile de se prononcer sur l'efficacité du dépistage de GA1 et sur la transférabilité des résultats au contexte québécois. Le dépistage serait dominant selon une étude du Royaume-Uni et, selon des études canadienne et américaine, il augmenterait la qualité de vie des patients tout en élevant les coûts.

## DISCUSSION

L'acidémie glutarique de type 1 est une maladie autosomique récessive qui se présente chez la grande majorité des patients (80 à 90 %) par des encéphalopathies aigües généralement déclenchées par de la fièvre, un jeûne, une infection ou un stress catabolique [Boy *et al.*, 2017b; Larson et Goodman, 1993]. Chez 10 à 20 % des patients, une présentation insidieuse de la maladie sera détectée sans encéphalopathie aigüe. Chez ces patients, les signes et symptômes neurologiques deviennent cliniquement apparents chez les bébés quelques semaines ou quelques mois après la naissance [Saudubray *et al.*, 2016].

### **Un diagnostic précoce est bénéfique**

Les études qui ont analysé l'efficacité du dépistage indiquent qu'une identification précoce des patients avant la première manifestation clinique pourrait être très avantageuse et permettre de prévenir des séquelles graves [Boy *et al.*, 2021a; 2021b; E *et al.*, 2021; Märtner *et al.*, 2021b; Tsai *et al.*, 2017]. Ces observations ont été corroborées dans une étude rétrospective qui a comparé des patients identifiés à la suite de la présentation de symptômes à des patients qui ont été identifiés très rapidement après la naissance en raison de la présence de la maladie dans la famille (dépistage à haut risque) [Healy *et al.*, 2022]. Dans cette étude, les patients identifiés par dépistage à haut risque avaient moins de troubles du mouvement, de retard du développement moteur et fréquentaient l'école régulière dans une plus grande proportion [Healy *et al.*, 2022]. De même, plusieurs auteurs, sans avoir fait d'étude sur l'efficacité proprement dite, ont observé que le dépistage néonatal avait eu un impact positif sur le pronostic des patients atteints de GA-1 [UK NSC, 2013; Heringer *et al.*, 2010; Hsieh *et al.*, 2008]. Cependant, certaines manifestations cliniques non neurologiques pourraient tout de même se développer, indépendamment du dépistage néonatal [Boy *et al.*, 2018].

### **Les excréteurs faibles : risque de faux négatif**

Le dépistage néonatal de GA-1 comporte un risque de faux négatif alors que certains patients qui ont le profil biochimique d'excréteur faible pourraient ne pas être détectés par le test de dépistage. Certains programmes ont mentionné avoir ajusté leur méthodologie en ajustant les valeurs seuils ou en faisant une reprise du test sur le même prélèvement plutôt que sur un nouveau prélèvement afin de réduire les risques de résultats faux négatifs. Boy et ses collaborateurs [2019] ont mentionné que, pour les patients qui n'ont pas été identifiés par le test de dépistage, le pronostic neurologique serait similaire à celui des patients qui n'ont pas eu accès au test de dépistage.

## **L'adhésion aux traitements est primordiale**

L'efficacité du dépistage de GA1 repose cependant sur l'assiduité aux traitements de maintien et d'urgence [Heringer *et al.*, 2010]. Le non-respect du traitement peut entraîner des conséquences majeures pour les patients advenant un stress métabolique. Par conséquent, les résultats sur l'efficacité observés dans les études pourraient être biaisés selon le respect ou non des traitements. De plus, la présentation clinique de la maladie peut dicter quel aspect du traitement est primordial pour le contrôle de la maladie. Par exemple, des patients qui présentent des encéphalopathies aiguës devront adhérer strictement au traitement d'urgence, alors qu'un patient avec une présentation insidieuse devra porter une attention particulière au traitement de maintien [Boy *et al.*, 2021a]. De plus, il a été avancé que le traitement nutritionnel pouvait être allégé après l'âge de six ans, puisque les encéphalopathies devenaient alors plus rares [Boy *et al.*, 2017b]. Les membres du comité consultatif ont mentionné que les patients québécois étaient très hésitants à délaisser leur traitement nutritionnel, et que les génotypes des patients suivis dans les études de Boy et ses collaborateurs [2017b] pourraient être différents de ceux des patients québécois. Dans une étude rétrospective, Healy et ses collaborateurs [2022] ont observé des patients chez qui des symptômes étaient apparus après l'âge de 6 ans. Parmi ces patients, certains avaient eu de la difficulté à adhérer au traitement, mais même des patients qui avaient poursuivi leur traitement ont présenté des symptômes. Ces résultats récents appuient les opinions des membres du comité consultatif concernant la prudence à adopter concernant le relâchement du traitement nutritionnel. De plus, avec le dépistage néonatal et la prise en charge des patients en période présymptomatique, une amélioration de la longévité est constatée, ce qui amène les spécialistes à observer comment évolue la maladie sur un plus long terme, mais aussi à découvrir des manifestations cliniques qui étaient jusque-là très peu connues. Ces observations nécessiteront l'évaluation de nouveaux traitements à long terme pour les patients [Boy *et al.*, 2021a].

## **Aspects économiques**

Plusieurs études économiques ont évalué le coût-efficacité du dépistage néonatal de GA1. Les résultats de ces études suggèrent que, comparativement à l'absence de dépistage, l'efficacité du dépistage néonatal de GA1 serait variable. En effet, au Royaume-Uni, le dépistage de GA1 était dominant en étant plus efficace et à moindre coût que l'absence de dépistage [Bessey *et al.*, 2020]. Aux États-Unis, le dépistage de GA1 seul augmenterait les coûts et la qualité de vie en étant associé à un coût élevé de traitement [Tiwana *et al.*, 2012]. En Ontario, lorsqu'il a été évalué individuellement, le dépistage de GA1 s'est classé septième parmi les vingt maladies évaluées pour un potentiel ajout au programme de dépistage [Cipriano *et al.*, 2007].

Il existe cependant des différences méthodologiques importantes qui rendent ces études difficilement comparables et les résultats malaisément transposables au contexte québécois. En effet, bien qu'une étude en contexte canadien (Ontario) ait été trouvée [Cipriano *et al.*, 2007] et que sa qualité méthodologique soit jugée bonne, les données employées reposent sur des coûts de 2004 qui pourraient avoir significativement changé,

notamment le coût des appareils et celui de leur maintenance. De plus, les hypothèses quant à la maladie et à son pronostic ne semblent pas représenter la réalité actuelle. Cipriano et ses collaborateurs [2007] ont créé une catégorie combinant les maladies avec une présentation néonatale classique ou sévère. Dans la plupart des erreurs innées du métabolisme, la présentation de la forme néonatale est aussi la plus sévère. Dans le cas de GA1, la présentation de la forme infantile, qui inclut la majorité des patients, se produit après la période néonatale, ce qui donne plus de temps pour une prise en charge en période présymptomatique. L'estimation de l'espérance de vie semble plus pessimiste que ce qui a été observée dans la littérature consultée pour rédiger le présent document. Donc, bien que l'étude ait été conduite avec des données canadiennes, elles sont difficilement transférables au contexte québécois actuel.

### **Limites**

Le présent avis présente quelques limites dont on devra tenir compte. D'abord, la littérature sur les maladies rares est limitée, et chaque publication traite d'un nombre restreint de patients. Compte tenu du peu de littérature disponible, toutes les études repérées ont donc été analysées, sans évaluation de leur qualité. Cependant, une revue systématique avec méta-analyse a été publiée et utilisée dans l'évaluation de l'efficacité du dépistage de GA1, et une évaluation de la qualité a été menée pour cette revue systématique. Sur les plans de la sélection des études et de l'extraction des données, elles ont été validées par un deuxième professionnel uniquement pour les sections portant sur la performance et l'efficacité du test de dépistage. Également, des variations génétiques entre les différentes populations étudiées pourraient constituer une limite importante lorsque les données sont appliquées au Québec. D'ailleurs, les données québécoises reposent sur les communications avec les différents membres du comité consultatif. Il a été impossible d'extraire des données clinico-administratives sur les patients québécois atteints de GA1 dû à l'absence de code spécifique à cette maladie<sup>15</sup>.

---

<sup>15</sup> Répertoire des diagnostics - CIM-10. Site Web : [https://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/optometristes/facturation/repertoire-diagnostics/Pages/CIM-10\\_par-code.aspx](https://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/optometristes/facturation/repertoire-diagnostics/Pages/CIM-10_par-code.aspx).



## CONSTATS FINAUX

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

### Un pronostic sombre chez les enfants non traités

- Les lésions cérébrales découlant des encéphalopathies aiguës et de l'accumulation de métabolites neurotoxiques sont irréversibles;
- Le repérage clinique des patients avant l'apparition des symptômes est difficile :
  - 75 % des patients auront une macrocéphalie, mais qui n'est pas détectée ou ne mènera pas à un diagnostic de GA1;
  - les bébés atteints de GA1 peuvent être confondus avec des patients victimes du syndrome du bébé secoué;
  - il n'y a pas de signe précurseur d'une encéphalopathie aiguë.

### Un traitement précoce améliorerait le pronostic des patients

- Le traitement de maintien consiste principalement en une diète sans lysine et en une supplémentation en carnitine. De plus, un traitement d'urgence doit être appliqué en cas de stress métabolique (p. ex. jeûne, fièvre);
- Lorsqu'un traitement est amorcé en période néonatale, avant l'apparition de symptômes, de 80 à 90 % des patients demeureraient asymptomatiques;
- Le traitement serait efficace pour prévenir les encéphalopathies aiguës et les troubles du mouvement, lorsque débuté avant leur apparition;
- Le traitement ne semble cependant pas efficace pour prévenir les problèmes rénaux;
- L'adhésion au traitement de maintien et au traitement d'urgence serait essentielle pour obtenir pleinement les avantages escomptés.

### Un test de dépistage fiable et valide existe, mais il comporte certaines limites

- La spécificité du dépistage de GA1 respecte les normes suggérées par les membres du comité consultatif ( $\geq 99,75\%$ ) et celles du cadre de référence du MSSS ( $\geq 99\%$ ).
- La sensibilité ne respecte pas toujours les normes du cadre de référence du MSSS ( $\geq 99\%$ ), principalement en raison de l'identification de faux négatifs;
- Les personnes qui ont un résultat faux négatif possèdent principalement un profil d'excréteur faible;
- Pour la grande majorité des nouveau-nés atteints, le résultat du test de dépistage néonatal sera obtenu en temps opportun.

### Le dépistage néonatal de GA1 serait bénéfique pour les patients

- Les patients soumis au dépistage semblent avoir un meilleur développement moteur que les patients repérés cliniquement. Ils présenteraient aussi moins de troubles du mouvement;
- Le dépistage néonatal, l'adhésion au traitement et le profil biochimique seraient des facteurs qui influent sur le développement des fonctions cognitives;
- Le dépistage néonatal de GA1 n'aurait cependant pas d'impact sur le développement d'hématomes sous-duraux et sur la mortalité.

### L'efficacité économique du dépistage néonatal de GA1 demeure incertaine

- Les données disponibles suggèrent que, comparativement à l'absence de dépistage, l'efficacité du dépistage néonatal de GA1 serait variable;
- Aucune étude repérée dans la littérature n'a évalué le coût du dépistage néonatal sanguin de GA1 par MS/MS au Québec, alors que les autres études recensées ont été effectuées dans des conditions difficilement transposables au contexte québécois.

## PROCESSUS DÉLIBÉRATIF

Les principaux constats relatifs à la problématique de santé, la performance, l'efficacité et l'innocuité du test de dépistage néonatal sanguin de l'acidémie glutarique de type 1 ont fait l'objet d'échanges avec les membres du comité consultatif et les membres du Comité délibératif permanent (CDP) - Approches diagnostiques et dépistage. Les perspectives et enjeux soulevés lors de la rencontre avec les membres du comité consultatif ont été partagés avec les membres du CDP. Les constats issus de la revue de la littérature économique ont aussi été présentés et ils ont été intégrés à leur délibération.

### **Position du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage**

Lors des discussions suivant l'évaluation de la pertinence clinique de maintenir ou non le dépistage de l'acidémie glutarique de type 1 au Programme québécois de dépistage néonatal sanguin, les membres du CDP – Approches diagnostiques et dépistage ont souligné l'importance d'entreprendre un traitement avant l'apparition de signes cliniques de la maladie, ce que permet actuellement ce dépistage au Québec. Ils ont aussi reconnu que le test de dépistage était pertinent et performant et que, selon les études analysées, le traitement semblait améliorer le pronostic des patients.

Une revue de la littérature économique a relevé trois études dont les résultats suggéraient que le dépistage augmenterait la qualité de vie des patients, mais pourrait augmenter les coûts pour le système de santé selon deux études, alors que le dépistage serait dominant selon la troisième étude. La réalisation d'une analyse de l'efficacité *de novo* ou d'une analyse d'impact budgétaire n'a pas été jugée nécessaire, puisque le dépistage de GA1 est déjà en place au Québec et que sa performance et son efficacité sont suffisamment convaincantes pour appuyer son maintien dans le Programme de dépistage néonatal sanguin.

Au terme des échanges délibératifs, les membres du CDP - Approches diagnostiques et dépistage se sont prononcés à l'unanimité en faveur du maintien du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem de l'acidémie glutarique de type 1 en raison de la performance du test de dépistage et de l'efficacité du dépistage et du traitement.

## RECOMMANDATION

L'INESSS recommande le maintien du dépistage de l'acidémie glutarique de type 1 par spectrométrie de masse en tandem à la plateforme sanguine du Programme québécois de dépistage néonatal.

La pertinence de maintenir le dépistage de GA1 pourrait être réévaluée ultérieurement, comme pour toutes les autres maladies dépistées, afin de les prioriser et de déterminer si ce dépistage demeure pertinent dans le contexte québécois. Advenant une réévaluation, il serait toutefois nécessaire que des données québécoises soient disponibles, tant les données du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin que des données sur l'état de santé et le suivi des personnes atteintes. Un registre des maladies rares, comme mentionné dans la Politique québécoise pour les maladies rares, pourrait permettre de colliger les données nécessaires à une telle réévaluation [MSSS, 2022b].

## RÉFÉRENCES

- AETMIS La spectrométrie de masse en tandem et le dépistage néonatal sanguin au Québec. Rapport rédigé par Héra Makni, Carole St-Hilaire, Laura Robb, Kathy Larouche et Ingeborg Blancquaert Québec, Qc : Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé; 2007. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/AETMIS/Rapports/DepistageGenetique/E TMIS2007 Vol.3 No3.pdf>.
- Al-Jasmi FA, Al-Shamsi A, Hertecant JL, Al-Hamad SM, Souid AK. Inborn Errors of Metabolism in the United Arab Emirates: Disorders Detected by Newborn Screening (2011-2014). *JIMD Rep* 2016;28:127-35.
- Al Hosani H, Salah M, Osman HM, Farag HM, El-Assiouty L, Saade D, Hertecant J. Expanding the comprehensive national neonatal screening programme in the United Arab Emirates from 1995 to 2011. *East Mediterr Health J* 2014;20(1):17-23.
- Alasmari AM, Saleh MM, Peer Zada AA. Glutaric aciduria type 1: a review of phenotypic and genetic characteristics. *Journal of Biochemical and Clinical Genetics* 2019;2(1):40-53.
- Alfadhel M, Al Othaim A, Al Saif S, Al Mutairi F, Alsayed M, Rahbeeni Z, et al. Expanded Newborn Screening Program in Saudi Arabia: Incidence of screened disorders. *J Paediatr Child Health* 2017;53(6):585-91.
- Alratrout R, Alsadah Z, Ansari N. The frequency of inherited metabolic and endocrine disorders in the eastern and north-western Jawf provinces of Saudi Arabia: Four years data from the newborn screening department, ministry of health, Dammam. *Current Pediatric Research* 2017;21(4):665-73.
- American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert G. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system--executive summary. *Pediatrics* 2006;117(5 Pt 2):S296-307.
- Auray-Blais C, Cyr D, Drouin R. Quebec neonatal mass urinary screening programme: from micromolecules to macromolecules. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(4):515-21.
- Bessey A, Chilcott J, Pandor A, Paisley S. The Cost-Effectiveness of Expanding the UK Newborn Bloodspot Screening Programme to Include Five Additional Inborn Errors of Metabolism. *Int J Neonatal Screen* 2020;6(4)
- Bonita R, Beaglehole T, Kjellström T. *Éléments d'épidémiologie*. 2ième édition éd. Genève, Suisse : Édition de l'OMS; 2010.
- Bouchereau J et Schiff M. Inherited Disorders of Lysine Metabolism: A Review. *J Nutr* 2020;150(Suppl 1):2556s-60s.
- Boy N, Garbade SF, Heringer J, Seitz A, Kolker S, Harting I. Patterns, evolution, and severity of striatal injury in insidious- vs acute-onset glutaric aciduria type 1. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2019;42(1):117-27.

- Boy N, Heringer J, Brackmann R, Bodamer O, Seitz A, Kolker S, Harting I. Extrastriatal changes in patients with late-onset glutaric aciduria type I highlight the risk of long-term neurotoxicity. *Orphanet J Rare Dis* 2017a;12(1):77.
- Boy N, Mengler K, Heringer-Seifert J, Hoffmann GF, Garbade SF, Kölker S. Impact of newborn screening and quality of therapy on the neurological outcome in glutaric aciduria type 1: a meta-analysis. *Genetics in Medicine* 2021a;23(1)(1):13-21.
- Boy N, Mengler K, Thimm E, Schiergens KA, Marquardt T, Weinhold N, et al. Newborn screening: A disease-changing intervention for glutaric aciduria type 1. *Ann Neurol* 2018;83(5):970-9.
- Boy N, Mohr A, Garbade SF, Freisinger P, Heringer-Seifert J, Seitz A, et al. Subdural hematoma in glutaric aciduria type 1: High excreters are prone to incidental SDH despite newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2021b;44(6):1343-52.
- Boy N, Muhlhausen C, Maier EM, Heringer J, Assmann B, Burgard P, et al. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. *J Inherit Metab Dis* 2017b;40(1):75-101.
- Burton H, Sanderson S, Shortland G, Lee P. Needs assessment and review of services for people with inherited metabolic disease in the United Kingdom. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(5):667-76.
- Chilcott J, Bessey A, Pandor A, Paisley S Expanded newborn screening for inborn errors of the metabolism, Health economics. School of Health and Related Research, The University of Sheffield; 2013. 13 novembre 2013.
- Chong SC, Law LK, Hui J, Lai CY, Leung TY, Yuen YP. Expanded newborn metabolic screening programme in Hong Kong: a three-year journey. *Hong Kong Med J* 2017;23(5):489-96.
- Cipriano LE, Rupar CA, Zaric GS. The cost-effectiveness of expanding newborn screening for up to 21 inherited metabolic disorders using tandem mass spectrometry: results from a decision-analytic model. *Value Health* 2007;10(2):83-97.
- Couce ML, Castineiras DE, Boveda MD, Bana A, Cocho JA, Iglesias AJ, et al. Evaluation and long-term follow-up of infants with inborn errors of metabolism identified in an expanded screening programme. *Mol Genet Metab* 2011;104(4):470-5.
- Crochard-Lacour A et LeLorier J. Introduction à la pharmacoéconomie. Presses de l'Université de Montréal; 2000.
- David J, Chrastina P, Peskova K, Kozich V, Friedecky D, Adam T, et al. Epidemiology of rare diseases detected by newborn screening in the Czech Republic. *Cent Eur J Public Health* 2019;27(2):153-9.
- Deng K, Zhu J, Yu E, Xiang L, Yuan X, Yao Y, et al. Incidence of inborn errors of metabolism detected by tandem mass spectrometry in China: A census of over seven million newborns between 2016 and 2017. *J Med Screen* 2020:969141320973690.

- E H, Liang L, Zhang H, Qiu W, Ye J, Xu F, et al. Evaluation of the Clinical, Biochemical, Neurological, and Genetic Presentations of Glutaric Aciduria Type 1 in Patients From China. *Front Genet* 2021;12:702374.
- Einoder-Moreno M et Atienza Merino G. Clinical effectiveness of newborn screening for inborn errors of metabolism using mass spectrometry: Maple Syrup Urine Disease, Homocystinuria, Glutaric Aciduria Type I, Isovaleric Acidaemia, Long-chain 3-Hydroxyacyl CoA Dehydrogenase Deficiency (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2016;(4)
- EURODIS. The voice of 12,000 patients. Experiences and expectations of rare disease patients on diagnosis and care in Europe. 2009.
- Expanded newborn screening study [site Web]. Londres : UK National Screening Committee. 2013. Disponible à : [https://legacyscreening.phe.org.uk/policydb\\_download.php?doc=386](https://legacyscreening.phe.org.uk/policydb_download.php?doc=386).
- Filière de Santé Maladies Rares G2M Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Acidurie glutarique type 1. Haute autorité de santé; 2021. Disponible à : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-04/acidurie\\_glutarique\\_type\\_1\\_-\\_pnds.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-04/acidurie_glutarique_type_1_-_pnds.pdf).
- Flanagan JL, Simmons PA, Vehige J, Willcox MD, Garrett Q. Role of carnitine in disease. *Nutr Metab (Lond)* 2010;7:30.
- Frazier DM, Millington DS, McCandless SE, Koeberl DD, Weavil SD, Chaing SH, Muenzer J. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005. *J Inher Metab Dis* 2006;29(1):76-85.
- Greenberg CR, Prasad AN, Dilling LA, Thompson JR, Haworth JC, Martin B, et al. Outcome of the first 3-years of a DNA-based neonatal screening program for glutaric acidemia type 1 in Manitoba and northwestern Ontario, Canada. *Mol Genet Metab* 2002;75(1):70-8.
- Hamel C, Michaud A, Thuku M, Skidmore B, Stevens A, Nussbaumer-Streit B, Garritty C. Defining Rapid Reviews: a systematic scoping review and thematic analysis of definitions and defining characteristics of rapid reviews. *J Clin Epidemiol* 2021;129:74-85.
- Harting I, Neumaier-Probst E, Seitz A, Maier EM, Assmann B, Baric I, et al. Dynamic changes of striatal and extrastriatal abnormalities in glutaric aciduria type I. *Brain* 2009;132(Pt 7):1764-82.
- HAS Évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France (volet 2) - Argumentaire. Haute Autorité de Santé; 2020. janvier 2020. Disponible à : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2866458/fr/evaluation-a-priori-de-l-extension-du-depistage-neonatal-a-une-ou-plusieurs-erreurs-innees-du-metabolisme-par-spectrometrie-de-masse-en-tandem-volet-2#toc\\_1\\_1\\_1](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2866458/fr/evaluation-a-priori-de-l-extension-du-depistage-neonatal-a-une-ou-plusieurs-erreurs-innees-du-metabolisme-par-spectrometrie-de-masse-en-tandem-volet-2#toc_1_1_1).

- Hassan FA, El-Mougy F, Sharaf SA, Mandour I, Morgan MF, Selim LA, et al. Inborn errors of metabolism detectable by tandem mass spectrometry in Egypt: The first newborn screening pilot study. *J Med Screen* 2016;23(3):124-9.
- HCN Neonatal screening. Presentation of advisory report on Neonatal Screening. La Haye : Health Council of the Netherlands; 2005. Disponible à : <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2005/08/22/neonatal-screening>.
- Healy L, O'Shea M, McNulty J, King G, Twomey E, Treacy E, et al. Glutaric aciduria type 1: Diagnosis, clinical features and long-term outcome in a large cohort of 34 Irish patients. *JIMD Rep* 2022;63(4):379-87.
- Hedlund GL, Longo N, Pasquali M. Glutaric acidemia type 1. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006;142C(2):86-94.
- Heringer J, Boy SP, Ensenauer R, Assmann B, Zschocke J, Harting I, et al. Use of guidelines improves the neurological outcome in glutaric aciduria type I. *Ann Neurol* 2010;68(5):743-52.
- Herskovitz M, Goldsher D, Sela BA, Mandel H. Subependymal mass lesions and peripheral polyneuropathy in adult-onset glutaric aciduria type I. *Neurology* 2013;81(9):849-50.
- HGSA Recommendations for Screening for Specific Disorders. Human Genetics Society of Australasia; 2019.
- Hinton CF, Homer CJ, Thompson AA, Williams A, Hassell KL, Feuchtbaum L, et al. A framework for assessing outcomes from newborn screening: on the road to measuring its promise. *Mol Genet Metab* 2016;118(4):221-9.
- Hsieh CT, Hwu WL, Huang YT, Huang AC, Wang SF, Hu MH, Chien YH. Early detection of glutaric aciduria type I by newborn screening in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2008;107(2):139-44.
- Hsieh SH, Cheng PH, Chen CH, Huang KH, Chen PH, Weng YC, et al. A multi-voting enhancement for newborn screening healthcare information system. *J Med Syst* 2010;34(4):727-33.
- Huang HP, Chu KL, Chien YH, Wei ML, Wu ST, Wang SF, Hwu WL. Tandem mass neonatal screening in Taiwan--report from one center. *J Formos Med Assoc* 2006;105(11):882-6.
- INESSS Dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme : enjeux éthiques, perspective citoyenne et perspective des patients, parents et proches aidants. Québec : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux; 2020. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS\\_DepistageNeonatal\\_Ethique.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_DepistageNeonatal_Ethique.pdf).



- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Glossaire en ETS [site Web]. Québec, Qc : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. 2018. Disponible à : <https://htaglossary.net/Accueil> (consulté le 20 avril 2018).
- Kasper DC, Ratschmann R, Metz TF, Mechtler TP, Moslinger D, Konstantopoulou V, et al. The national Austrian newborn screening program - eight years experience with mass spectrometry. past, present, and future goals. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122(21-22):607-13.
- Kemper AR, Boyle CA, Brosco JP, Grosse SD. Ensuring the Life-Span Benefits of Newborn Screening. *Pediatrics* 2019;
- Khan AR, Alothaim A, Alfares A, Jowed A, Enazi SMA, Ghamdi SMA, et al. Cut-off values in newborn screening for inborn errors of metabolism in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med* 2022;42(2):107-18.
- Kolker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Boneh A, Burlina AB, et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I--revised recommendations. *J Inherit Metab Dis* 2011;34(3):677-94.
- Kolker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Burlina AB, Burlina AP, et al. Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I). *J Inherit Metab Dis* 2007;30(1):5-22.
- 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* 2015;38(6):1059-74.
- Larson A et Goodman S. Glutaric Acidemia Type 1. Dans : Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., éd. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA) : University of Washington, Seattle University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
- 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, Wang W, Lin C, Zheng Z, Fu Q, Peng W, Chen D. Biochemical and molecular features of Chinese patients with glutaric acidemia type 1 detected through newborn screening. *Orphanet J Rare Dis* 2021a;16(1):339.
- Lin Y, Xu H, Zhou D, Hu Z, Zhang C, Hu L, et al. Screening 3.4 million newborns for primary carnitine deficiency in Zhejiang Province, China. *Clin Chim Acta* 2020;
- Lin Y, Zhang W, Chen Z, Lin C, Lin W, Fu Q, et al. Newborn screening and molecular features of patients with multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Quanzhou, China. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2021b;34(5):649-52.

- Lin Y, Zhu X, Zhang C, Yin X, Miao H, Hu Z, et al. Biochemical, molecular, and clinical features of patients with glutaric acidemia type 1 identified through large-scale newborn screening in Zhejiang Province, China. *Clin Chim Acta* 2022;530:113-8.
- 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.
- Loeber JG, Platis D, Zetterstrom RH, Almashanu S, Boemer F, Bonham JR, et al. Neonatal Screening in Europe Revisited: An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010. *Int J Neonatal Screen* 2021;7(1)
- Luders A, Blankenstein O, Brockow I, Ensenauer R, Lindner M, Schulze A, Nennstiel U. Neonatal Screening for Congenital Metabolic and Endocrine Disorders-Results From Germany for the Years 2006-2018. *Dtsch Arztebl Int* 2021;118(Forthcoming)
- Lund A, Wibrand F, Skogstrand K, Cohen A, Christensen M, Japelt RB, et al. Danish expanded newborn screening is a successful preventive public health programme. *Dan Med J* 2020;67(1)
- Lund AM, Hougaard DM, Simonsen H, Andresen BS, Christensen M, Duno M, et al. Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland--experience and development of a routine program for expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* 2012;107(3):281-93.
- Ma TP et Geyer HL. The basal nuclei. Dans : Haines DE et Mihailoff GA, réd. *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications*. Elsevier; 2018.
- 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.
- Martín-Rivada Á, Palomino Pérez L, Ruiz-Sala P, Navarrete R, Cambra Conejero A, Quijada Fraile P, et al. Diagnosis of inborn errors of metabolism within the expanded newborn screening in the Madrid region. *JIMD Rep* 2022;63(2):146-61.
- Märtner EMC, Maier EM, Mengler K, Thimm E, Schiergens KA, Marquardt T, et al. Impact of interventional and non-interventional variables on anthropometric long-term development in glutaric aciduria type 1: A national prospective multi-centre study. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2021a;44(3):629-38.
- Märtner EMC, Thimm E, Guder P, Schiergens KA, Rutsch F, Roloff S, et al. The biochemical subtype is a predictor for cognitive function in glutaric aciduria type 1: a national prospective follow-up study. *Sci Rep* 2021b;11(1):19300.
- Mhanni A, Aylward N, Boy N, Martin B, Sharma A, Rockman-Greenberg C. Outcome of the glutaric aciduria type 1 (GA1) newborn screening program in Manitoba: 1980-2020. *Mol Genet Metab Rep* 2020;25:100666.
- Millington DS. Newborn Screening for Metabolic Diseases. *American Scientist* 2002;90(1):40-7.
- Mohamed S, Elsheikh W, Al-Aqeel AI, Alhashem AM, Alodaib A, Alahaideb L, et al. Incidence of newborn screening disorders among 56632 infants in Central Saudi Arabia. A 6-year study. *Saudi Med J* 2020;41(7):703-8.

- Moorthie S, Cameron L, Sagoo GS, Bonham JR, Burton H. Systematic review and meta-analysis to estimate the birth prevalence of five inherited metabolic diseases. *J Inherit Metab Dis* 2014;37(6):889-98.
- MSSS Liste de produits nutritionnels thérapeutiques couverts par le Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires. 2022a.
- MSSS Pour une meilleure reconnaissance et prise en charge des personnes atteintes de maladies rares - Politique québécoise pour les maladies rares. Québec : Ministère de la Santé et des Services sociaux; 2022b. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2022/22-916-01W.pdf>.
- MSSS Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire - Cadre de référence. Qc, Québec : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2018a. Août 2018. Disponible à : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000293>.
- MSSS Protocole de prise en charge initiale et de confirmation diagnostique - Acidémie glutarique de type 1 (Glutaric Acidemia type 1, GA1). 2018b. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2018/18-918-03W.pdf>.
- National Institute for Health and Care Excellence. Methods for the Development of NICE Public Health Guidance. Dans : *Methods for the Development of NICE Public Health Guidance*. London : 2012. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27905711>.
- 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.
- NSO Annual Report to the Newborn Screening Ontario Advisory Council – Public Version. Ottawa, Ont 2019 :. Disponible à : [https://www.newbornscreening.on.ca/sites/default/files/2019\\_nso\\_annual\\_report\\_final\\_public.pdf](https://www.newbornscreening.on.ca/sites/default/files/2019_nso_annual_report_final_public.pdf).
- OMS Guide succinct des programmes de dépistage. Accroître leur efficacité et optimiser le rapport entre leurs avantages et inconvénients. Copenhague : Organisation mondiale de la Santé; 2020.
- Orphanet Les cahier d'Orphanet - Prévalence des maladies rares: Données bibliographiques. 2021. Janvier 2021. Disponible à : [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence\\_des\\_maladies\\_rares\\_par\\_ordre\\_alphabetique.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_ordre_alphabetique.pdf).
- PAQTMMH Rapport Annuel 2019-20 du PROGRAMME ALIMENTAIRE QUÉBÉCOIS POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES. Montréal : Centre universitaire de santé McGill; 2020. 30 septembre 2020.
- PAQTMMH Rapport Annuel 2018-19 du PROGRAMME ALIMENTAIRE QUÉBÉCOIS POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES. Montréal : Centre universitaire de santé McGill; 2019. 30 septembre 2019.

- PAQTMMH Rapport Annuel 2016-17 du PROGRAMME ALIMENTAIRE QUÉBÉCOIS POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES. Montréal : Centre universitaire de santé McGill; 2017. 30 septembre 2017.
- PAQTMMH Rapport Annuel 2015-16 du PROGRAMME ALIMENTAIRE QUÉBÉCOIS POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES. Centre Universitaire de McGill; 2016. 30 septembre 2016.
- PAQTMMH Rapport Annuel 2014-15 du PROGRAMME ALIMENTAIRE QUÉBÉCOIS POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES. Centre Universitaire de McGill; 2015. 30 septembre 2015.
- PAQTMMH Rapport Annuel 2013-14 du PROGRAMME ALIMENTAIRE QUÉBÉCOIS POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES. Centre universitaire de santé McGill; 2014. 16 septembre 2014.
- PAQTMMH Rapport Annuel 2012-13 du PROGRAMME ALIMENTAIRE QUÉBÉCOIS POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES. Montréal : Centre universitaire de santé McGill; 2013. 18 octobre 2013.
- PAQTMMH Rapport Annuel 2011-12 du PROGRAMME ALIMENTAIRE QUÉBÉCOIS POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES. Montréal : Centre universitaire de santé McGill; 2012. 20 septembre 2012.
- Petticrew M, Sowden A, Lister-Sharp D. False-negative results in screening programs. Medical, psychological, and other implications. *Int J Technol Assess Health Care* 2001;17(2):164-70.
- Sahai I, Eaton RB, Hale JE, Mulcahy EA, Comeau AM. Long-term follow-up to ensure quality care of individuals diagnosed with newborn screening conditions: early experience in New England. *Genet Med* 2010;12(12 Suppl):S220-7.
- Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter J. *Inborn Metabolic Diseases - Diagnosis and treatment*. Berlin-Heidelberg : Springer; 2016.
- 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.
- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;358:j4008.
- Simpson A, Beaucage C, Bonnier Viger Y. *Épidémiologie appliquée, 3e édition - Une initiation à la lecture critique en sciences de la santé*. 3ième édition éd. Montréal, QC : Chenelière éducation; 2017.
- Sorensen L, von Döbeln U, Ahlman H, Ohlsson A, Engvall M, Naess K, et al. Expanded screening of one million Swedish babies with R4S and CLIR for post-analytical evaluation of data. *International Journal of Neonatal Screening* 2020;6(2)

- Spenger J, Maier EM, Wechselberger K, Bauder F, Kocher M, Sperl W, et al. Glutaric Aciduria Type I Missed by Newborn Screening: Report of Four Cases from Three Families. *Int J Neonatal Screen* 2021;7(2)
- Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919.
- Taylor-Phillips S, Boardman F, Seedat F, Hipwell A, Gale N, Clarke A, et al. The ethical, social and legal issues with expanding the newborn blood spot test. Coventry, Royaume-Uni : The University of Warwick; 2014. Disponible à : [http://legacy.screening.nhs.uk/policydb\\_download.php?doc=470](http://legacy.screening.nhs.uk/policydb_download.php?doc=470) (consulté le 20 juin 2017).
- Therrell BL, Jr., Lloyd-Puryear MA, Camp KM, Mann MY. Inborn errors of metabolism identified via newborn screening: Ten-year incidence data and costs of nutritional interventions for research agenda planning. *Mol Genet Metab* 2014;113(1-2):14-26.
- 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.
- Tiwana SK. Cost-effectiveness of expanded newborn screening in Texas-author response to letter to the editor. *Value Health* 2013;16(6):1105.
- Tiwana SK, Rascati KL, Park H. Cost-effectiveness of expanded newborn screening in Texas. *Value Health* 2012;15(5):613-21.
- Tsai FC, Lee HJ, Wang AG, Hsieh SC, Lu YH, Lee MC, et al. Experiences during newborn screening for glutaric aciduria type 1: Diagnosis, treatment, genotype, phenotype, and outcomes. *J Chin Med Assoc* 2017;80(4):253-61.
- Viau K, Ernst SL, Vanzo RJ, Botto LD, Pasquali M, Longo N. Glutaric acidemia type 1: outcomes before and after expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* 2012;106(4):430-8.
- Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcao A, Fonseca H, Bogas M, Osorio RV. Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 2010;33 Suppl 3:S133-8.
- 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.
- Yang C, Zhou C, Xu P, Jin X, Liu W, Wang W, et al. Newborn screening and diagnosis of inborn errors of metabolism: A 5-year study in an eastern Chinese population. *Clin Chim Acta* 2020;502:133-8.
- 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.
- Zytkovicz TH, Fitzgerald EF, Marsden D, Larson CA, Shih VE, Johnson DM, et al. Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: a two-year summary from the New England Newborn Screening Program. *Clin Chem* 2001;47(11):1945-55.

# ANNEXE A

## Méthodologie

### Question décisionnelle

Est-ce que le MSSS devrait maintenir ou retirer le dépistage néonatal sanguin de l'acidémie glutarique de type 1 (GA1) du Programme québécois de dépistage néonatal?

### Questions d'évaluation

#### Question d'évaluation principale

Est-ce que le dépistage néonatal sanguin de l'acidémie glutarique de type 1 (GA1) est pertinent?

#### Questions d'évaluation spécifiques

- 1) Quelle est la problématique de santé entourant le GA1?
- 2) Est-ce que le dépistage néonatal de GA1 est performant, efficace et sécuritaire?
- 3) Quels sont les enjeux éthiques liés au dépistage de GA1?
- 4) Quel est l'impact sur le système de santé du maintien ou du retrait de GA1 du Programme québécois de dépistage néonatal?

### Type de revue de la littérature

Une revue rapide<sup>16</sup> de la littérature scientifique et de la littérature grise a été réalisée pour répondre aux questions d'évaluation. Pour la question 2 (performance, efficacité et innocuité), le processus de sélection des études est rapporté à l'aide de l'outil PRISMA ([annexe C](#)) et les raisons de l'exclusion des études non retenues sont documentées ([annexe D](#)).

### Stratégie de repérage de l'information scientifique

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

Une recherche exhaustive de la littérature scientifique a été effectuée dans les bases de données PubMed, Embase et EBM Reviews (avril 2010 à avril 2020; français ou anglais) pour repérer les publications concernant la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage ainsi que les enjeux organisationnels et économiques liés à une des EIM ciblées. Les bibliographies des publications retenues ont été consultées pour trouver d'autres publications pertinentes, y compris la problématique de santé. Une recherche

---

<sup>16</sup> Une revue rapide se définit comme étant une synthèse de littérature rigoureuse et transparente dans laquelle on accélère le processus de réalisation d'une revue systématique traditionnelle en rationalisant ou en omettant diverses étapes afin de produire des données probantes pour des prises de décision dans un contexte d'urgence sanitaire et émergente, ou de questions d'évaluation jugées hautement prioritaires [Hamel *et al.*, 2021]. L'INESSS établit présentement des lignes directrices pour la rédaction de revues rapides.

manuelle complémentaire a été effectuée dans la base de données PubMed pour repérer les publications concernant la problématique de santé ainsi que les enjeux éthiques et organisationnels de l'EIM évaluée.

Des mises à jour des stratégies de recherche ont été effectuées en novembre 2021 et avril 2022, et une veille scientifique systématique concernant les publications pertinentes a été réalisée jusqu'à la fin du projet pour chaque EIM.

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

### **Critères et processus de sélection des études**

#### Problématique de santé (question 1)

Pour décrire la problématique de santé, les aspects suivants ont été abordés : l'étiologie, l'épidémiologie, la présentation clinique de la maladie et le moment opportun du dépistage. Une revue sommaire de la littérature a été effectuée par une professionnelle scientifique. Les publications priorisées ont été les revues systématiques, les rapports d'ETMIS, les ouvrages de référence sur les maladies métaboliques, les données québécoises et les lignes directrices ou protocoles concernant la prise en charge et le traitement des patients atteints de GA1.

#### Performance, efficacité et innocuité (question 2)

Une recherche exhaustive de la littérature scientifique et grise a été effectuée pour répondre à la question 2. Dans la mesure où les EIM sont des maladies rares pour lesquelles les données de la littérature sont conséquemment basées sur un nombre limité de sujets, aucun type de publication n'a été exclu. Les guides de pratique, les lignes directrices et les algorithmes servant à harmoniser le dépistage, ainsi que la prise en charge et le suivi des patients atteints de l'une des EIM ciblées ont également été recensés. Le processus de sélection est présenté à l'[annexe C](#). La sélection des publications a été faite par un professionnel scientifique selon des critères de sélection préétablis ([tableau A-1](#)). Les raisons de l'exclusion des études initialement sélectionnées par la lecture des titres et résumés ont été validées par un second professionnel scientifique ([annexe D](#)).



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

Éléments PICOTS	Critères d'inclusion
<b>Population</b>	Nouveau-nés âgés de < 28 jours lors du prélèvement sanguin pour le test de dépistage.
<b>Intervention</b>	Test de dépistage à partir d'un échantillon de sang séché pour l'une des cinq EIM (GA1, ASA, VLCADD, LCHADD, TFPD), ou Programme de dépistage néonatal ciblant l'une des cinq EIM considérées.
<b>Comparateur</b>	Démarches diagnostiques pour l'EIM considérée, ou absence d'un programme de dépistage néonatal pour l'EIM considérée.
<b>Résultats d'intérêt (Outcomes)</b>	<p><b>Performance du test</b> : validité (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive), taux de référence et taux de détection.</p> <p><b>Efficacité du dépistage</b> : morbidité, mortalité, qualité de vie.</p> <p><b>Effets indésirables</b> : santé psychologique et physique, surdiagnostic et surtraitement (formes légères ou bénignes), dépistage de maladies non ciblées.</p>
<b>Contexte (Setting)</b>	Projets de recherche, projets pilotes ou programmes de dépistage néonatal pour l'une des cinq EIM considérées.
<b>Types de publication</b>	Tous
<b>Période de recherche</b>	De la création de la base de données à mai 2022
<b>Langue</b>	Français ou anglais

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

Les enjeux éthiques liés au dépistage néonatal ont fait l'objet d'une publication de l'unité de dépistage de l'INESSS en 2020<sup>17</sup>. Cette revue de la littérature n'a pas été reprise, mais plutôt bonifiée pour recenser les enjeux éthiques et socioculturels s'appliquant plus spécifiquement à l'EIM à l'étude. Cependant, une revue sommaire de la littérature a été effectuée par une professionnelle scientifique pour recenser les enjeux organisationnels et économiques. Les types de publications retenues ont été les rapports d'ETMIS, les revues systématiques et les études primaires traitant notamment des coûts du dépistage néonatal, de l'impact budgétaire, de l'efficacité du dépistage, de l'impact des faux positifs et de l'utilisation des ressources pour une ou plusieurs des EIM considérées.

### **Gestion des références**

La gestion des publications a été effectuée à l'aide du logiciel EndNote. Les professionnels du service d'information scientifique ont fourni à l'équipe de projet un fichier EndNote contenant les résultats du repérage de l'information, auquel l'équipe de projet a ajouté toute publication repérée manuellement. Ce fichier a été utilisé pour la

<sup>17</sup> [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS\\_DepistageNeonatal\\_Ethique.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_DepistageNeonatal_Ethique.pdf).

sélection initiale des études et pour consigner les décisions d'exclusion sur la base des titres et résumés.

### **Processus d'extraction et d'analyse des données**

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

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

Pour l'évaluation de la performance, lorsque nécessaire, les paramètres de sensibilité, spécificité, taux de détection, taux de référence et valeur prédictive positive ont été calculés par un professionnel scientifique à partir des données provenant des études primaires, et les calculs ont été validés par un second professionnel. Ces valeurs calculées sont présentées en italique dans les tableaux. Les sujets dont la démarche diagnostique n'a pas été complétée ont été exclus du nombre de participants au dépistage dans nos calculs<sup>18</sup>. À défaut de précisions, le calcul est basé sur l'hypothèse que le processus diagnostique a été complété pour l'ensemble des cas référés. Les intervalles de confiance à 95 % (IC95 %) ont été calculés selon la méthode de Wilson. Pour les faux négatifs, la valeur 0 a été employée si les auteurs mentionnaient n'avoir eu connaissance d'aucun cas alors que l'information a été jugée non disponible si les auteurs ne faisaient pas mention de résultats faux négatifs dans l'article. L'équipe du projet a choisi de considérer les résultats anormaux liés à des maladies non ciblées par le dépistage comme des résultats faux positifs. Une telle situation est décrite dans le présent document comme la détection de « maladies secondaires ».

### **Appréciation des limites des publications sélectionnées**

L'évaluation de la qualité des rapports d'ETMIS et des revues systématiques n'a pas été effectuée méthodiquement. En effet, elle ne reflète pas le niveau de qualité des études primaires dont les données sont issues. Les limites et les biais possibles des publications sélectionnées ont toutefois été analysés et utilisés pour interpréter les données extraites des études retenues. Afin d'apprécier l'efficacité du dépistage, le risque de biais et les types de biais sont rapportés de manière qualitative dans le document pour les études retenues [Simpson *et al.*, 2017; Sterne *et al.*, 2016; Bonita *et al.*, 2010]. La qualité méthodologique de la revue systématique a été évaluée avec l'outil AMSTAR-2 [Shea *et al.*, 2017]. L'outil AMSTAR-2 comporte 16 questions; chaque question comporte un ou plusieurs critères et on y répond par oui, oui partiel ou non ([annexe F](#)). L'évaluation a été validée par un deuxième professionnel.

---

<sup>18</sup> Sauf pour ce qui est du taux de référence qui tient compte de tous les patients soumis au dépistageés.

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

### **Collecte de données québécoises**

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

### **Consultation des parties prenantes**

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

Une consultation de parents, patients et proches aidants touchés par des maladies rares ciblées par le dépistage néonatal a été menée par les professionnels de l'unité de dépistage des maladies chroniques en 2019<sup>19</sup>. Puisque les enjeux relatifs au dépistage néonatal sont similaires pour l'ensemble des maladies ciblées, ces travaux de consultation n'ont pas été dupliqués pour le présent projet.

### **Analyse économique**

Une revue de la littérature a été réalisée afin d'examiner la méthodologie et les résultats sur l'efficacité du dépistage de GA1. L'évaluation de la qualité méthodologique a été faite à l'aide de la grille CASP (*Critical Appraisal Skills Programme-Economic Evaluation Checklist*) et elle est présentée au [tableau F-2](#) de l'annexe F.

### **Validation scientifique**

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

Le comité consultatif est composé de deux médecins généticiens, d'un médecin biochimiste, d'un biochimiste clinique, d'une diététiste et d'une infirmière qui détient une expertise en maladies rares. Ce comité a contribué à la validation des données

---

<sup>19</sup> [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS\\_DepistageNeonatal\\_Ethique.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_DepistageNeonatal_Ethique.pdf).

scientifiques et à la collecte de données contextuelles et expérientielles. Les membres ont été invités à se prononcer sur la pertinence du dépistage des maladies évaluées.

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

### **Processus de délibération et formulation de la recommandation**

La délibération relative à l'implantation du dépistage néonatal de GA1 s'est déroulée en deux phases. Lors d'une première rencontre, les membres du comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage ont pu apprécier l'ensemble de la preuve scientifique disponible en vue de statuer sur la pertinence d'approfondir les enjeux de l'implantation, de produire un modèle économique pour l'analyse de l'efficacité et de procéder à une analyse d'impact budgétaire. L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles ont été intégrées à l'aide d'une grille délibérative multidimensionnelle, développée à partir de l'*Énoncé de principes et fondements éthiques du cadre d'appréciation de la valeur des interventions en santé et services sociaux*<sup>20</sup>. Les cinq dimensions de l'évaluation sur lesquelles repose l'intégration de la preuve scientifique sont les dimensions clinique, organisationnelle, populationnelle, socioculturelle et économique.

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

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

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

La prévention, la déclaration et la gestion des conflits d'intérêts et de rôles font appel à différentes modalités, en accord avec les codes d'éthique applicables à l'INESSS, pour assurer l'intégrité des travaux d'évaluation menés et des recommandations formulées, et

---

<sup>20</sup> [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuAdmin/INESSS-Enonce-de-principes-2021\\_VF.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuAdmin/INESSS-Enonce-de-principes-2021_VF.pdf).

ainsi préserver la confiance du public envers l'INESSS, ses membres et ses collaborateurs.

- Une première modalité de gestion mise en œuvre est l'équilibrage des diverses perspectives représentées au sein des comités et groupes de travail formés afin que l'ensemble des positions soient prises en considération. Ainsi, les membres représentent les diverses parties prenantes relativement au thème du dossier, y compris une diversité de professionnels de la santé, d'expertises médicales et de champs d'activité pertinents au présent travail.
- Toute personne appelée à collaborer à ce dossier a dû déclarer les intérêts personnels qui pouvaient la placer dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts, qu'ils soient commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres. Elle a dû également déclarer les différentes activités professionnelles ou les rôles qui pouvaient la placer dans une situation propice au développement de conflits de rôles. Une telle déclaration a été faite sur la base du formulaire standardisé applicable à l'INESSS.
- Les formulaires de déclaration remplis par les collaborateurs au dossier ont fait l'objet d'une évaluation par la direction de l'INESSS concernée. Cette évaluation permet de déterminer les modalités de gestion qui seront appliquées, variables selon les situations déclarées.
- Les collaborateurs pour lesquels il a été jugé que le niveau de risque éthique est trop élevé ne seront pas invités à participer aux travaux à titre de membre du CDP, puisque ce comité est responsable de délibérer au sujet des recommandations. Ils pourraient toutefois être invités à participer aux travaux à titre de membre du comité consultatif.
- L'intégration des différentes sources de connaissances, y compris celles issues de la documentation scientifique, fondent les bases des délibérations des groupes de travail.
- Les délibérations des groupes de travail en vue de formuler des recommandations sont structurées à l'aide de processus et de critères clairs, bien définis et transparents, qui permettent d'objectiver les positions prises par leurs membres.
- Par souci de transparence, les intérêts et les situations de conflit d'intérêts pour lesquels il a été jugé qu'ils ne constituaient pas un empêchement de participer aux travaux ont été systématiquement divulgués à tous les membres et ont permis à chacun de moduler les propos des intervenants en fonction de ces situations.
- L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles ont été divulgués publiquement dans les pages liminaires du rapport, par souci de transparence pour les lecteurs et les utilisateurs de la production.

## ANNEXE B

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

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

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



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

#### Embase (Ovid)

Date du repérage : 20 avril 2020

Limites : 2010-; anglais, français; Embase

Dernière mise à jour : 25 avril 2022

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



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

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

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

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

## Stratégie de repérage de la littérature grise

**Limites** : 2000-2022; anglais et français

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

#### **Canada**

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

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

Alberta Health Evidence Reviews

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

BC Guidelines

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

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

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

Health Quality Ontario (HQO)

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

Infobanque AMC (Association médicale canadienne – Canadian Medical Association)

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

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

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

Institute of Health Economics (IHE)

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

Toward Optimized Practice (TOP)

<https://actt.albertadoctors.org/pages/default.aspx>

#### **États-Unis**

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

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

U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)

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

#### **Europe**

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

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

Haute Autorité de Santé (HAS), France

[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_6056/fr/recherche-avancee](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_6056/fr/recherche-avancee)

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

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

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

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

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Écosse

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

UK National Screening Committee (NSC), Royaume-Uni

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

### **Australasie**

Agency for Care Effectiveness (ACE), Singapour

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

*Australian Clinical Practice Guidelines* (NHMRC)

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

New Zealand Guidelines Group (NZGG)

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

*Singapore Clinical Practice Guidelines*

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

### **International**

Guidelines International Network (G-I-N)

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

International Network for Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)

<http://www.inahta.org>

### **Répertoires**

*Catalogue et index des sites médicaux de langue française*

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

Centre for Reviews and Dissemination (CRD)

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

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

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

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

[http://www.chu-rouen.fr/page/detail/fr/PUB\\_1477](http://www.chu-rouen.fr/page/detail/fr/PUB_1477)

Geneva Foundation for Medical Education and Research

[http://www.gfmer.ch/Guidelines/Obstetrics\\_gynecology\\_guidelines.php](http://www.gfmer.ch/Guidelines/Obstetrics_gynecology_guidelines.php)

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

Alberta Health Services (AHS) – *Newborn Metabolic Screening Program*  
<http://www.albertahealthservices.ca/info/page9014.aspx>

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

British Columbia Medical Services Commission  
<http://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/mssp/publications>

Canadian Organization for Rare Disorders (CORD)  
<https://www.raredisorders.ca/>

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

Maritime Newborn Screening Program  
[http://www.iwk.nshealth.ca/sites/default/files/mnsp/disorder\\_list\\_en.pdf](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.perinatalervicesbc.ca/>

Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO)  
<http://rqmo.org/>

Saskatchewan Disease Control Laboratory (SDCL)  
<https://www.saskatchewan.ca/government/health-care-administration-and-provider-resources/treatment-procedures-and-guidelines/sk-disease-control-laboratory-compendium-of-tests>

Société canadienne de pédiatrie (SCP)  
<http://www.cps.ca/fr/>

## **États-Unis**

American Association for Clinical Chemistry (AACC)

<https://www.aacc.org>

American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)

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

Association of State and Territorial Health Officials (ASTHO)

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

Inborn Errors of Metabolism Collaborative (IBEMC)

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

Newborn Screening Coding and Terminology Guide

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

Newborn Screening Translational Research Network

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

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

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

## **Europe**

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

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

Angleterre - Public Health England

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

Danemark – *Data and Policies for rare diseases*

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

Écosse - Scottish Government – Newborn Screening

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

European Reference Network for Hereditary Metabolic Disorders

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

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

[www.e-imd.org](http://www.e-imd.org)

France – Institut de veille sanitaire, santé publique

<http://invs.santepubliquefrance.fr>

Irlande - Newborn Bloodspot Screening

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

Portugal – Service national de santé

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

Royaume-Uni – Newborn bloodspot screening Wales

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

Suisse - Dépistage néonatal

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

*Unified European Registry for Inherited Metabolic Disorders*

<https://u-imd.org>

### **Australasie**

Australasie - COAG Health Council (CHC)

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

Australie - Ministry of Health – NSW

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

Nouvelle-Zélande - Ministry of Health New Zealand

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

Nouvelle-Zélande - National Screening Unit NZ

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

### **International**

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)

<http://clsi.org/>

International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

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

Orphanet

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

Urea Cycle Disorders Consortium (UCDC)

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

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

***Québec***

Laboratoire de biologie médicale du CUSM

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

Laboratoire du CHUQ

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

Laboratoires du CHU Sainte-Justine

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

Laboratoire du CHUS

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

***États-Unis***

Mayo Medical Laboratories

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



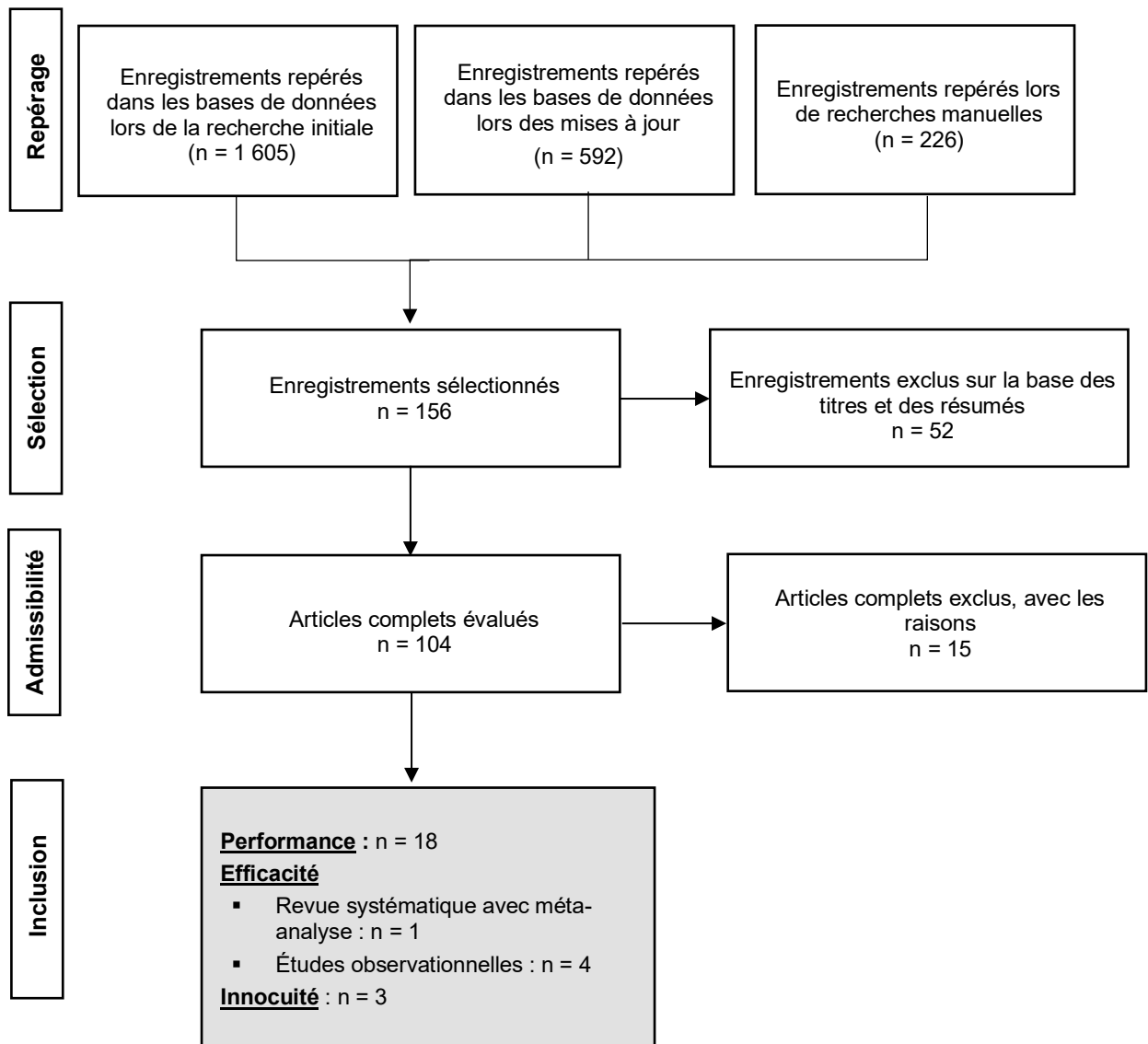
# ANNEXE C

## Processus de sélection de la littérature pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage de GA1

Figure C-1 Diagramme de flux

Période visée par le repérage :

1<sup>er</sup> avril 2010 au 30 avril 2020, mise à jour novembre 2021 et avril 2022 et veille bibliographique par les professionnels



## ANNEXE D

### Raison de l'exclusion des publications non retenues pour l'évaluation de la performance, de l'efficacité et de l'innocuité du dépistage de GA1

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

Étude	Raison
	<b>Évaluation de programme ou projet pilote</b>
Khan <i>et al.</i> [2022]	n trop faible (< 75 000)
Sorensen <i>et al.</i> [2020]	Incertitude concernant les marqueurs et valeurs seuils employés
Yang <i>et al.</i> [2020]	Données incomplètes sur la performance pour GA1, ne permettant pas de faire les calculs appropriés; prévalence seulement.
Mohamed <i>et al.</i> [2020]	n trop faible (< 60 000)
Alratrout <i>et al.</i> [2017]	Données incomplètes sur la performance pour GA1, ne permettant pas de faire les calculs appropriés; prévalence seulement.
Chong <i>et al.</i> [2017]	Aucune donnée sur la performance pour GA1.
Heringer <i>et al.</i> [2010]	Aucune information sur les marqueurs, valeurs seuils et confirmation diagnostique.
Al-Jasmi <i>et al.</i> [2016]	Données incomplètes sur la performance pour GA1, ne permettant pas de faire les calculs appropriés; prévalence seulement.
Hassan <i>et al.</i> [2016]	N trop faible (< 30 000), données sur la performance incomplètes pour GA1, ne permettant pas de faire les calculs appropriés.
Al Hosani <i>et al.</i> [2014]	Données incomplètes sur la performance de GA1, ne permettant pas de faire les calculs appropriés; n trop faible (< 60 000); aucune information sur le marqueur et la valeur seuil; prévalence seulement.
Couce <i>et al.</i> [2011]	Données incomplètes sur la performance de GA1, ne permettant pas de faire les calculs appropriés; aucune information sur le marqueur et la valeur seuil.
Sahai <i>et al.</i> [2010]	n trop faible (<5 000)
Heringer <i>et al.</i> [2010]	Aucune information sur le marqueur et la valeur seuil.
Yoon <i>et al.</i> [2005]	Données incomplètes sur la performance pour GA1, ne permettant pas de faire les calculs appropriés; prévalence seulement.
Yoon <i>et al.</i> [2003]	Données reprises dans Yoon 2005

## ANNEXE E

### Description des études primaires et des résultats du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de GA1

Tableau E-1 Description des études primaires et des résultats du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de GA1

Étude Pays (région)	Période (N)	Âge au prélèvement	Test de dépistage			Résultats des tests de dépistage et tests diagnostiques			
			Marqueur (VS)	Critères de référence vers la confirmation diagnostique	Démarche diagnostique	Résultat anormal au DN	VP (phénotype)	FN	FP
Martín-Rivada <i>et al.</i> [2022] Espagne (région de Madrid)	2011-2019 (592 822)	48 h	C5DC	> VS sur deux échantillons	AAP, ACP, AOU	n.r.	12	0	n.r.
Lin <i>et al.</i> [2022] Chine (Zhejiang)	2009-2021 (4 202 587)	3-7 j <sup>1</sup>	C5DC > 0,32 µmol/l C5DC/C8 > 6	>VS sur deux prélèvements	AOU, analyse moléculaire, évaluation clinique	51 (Dx 46)	19	n.r.	27
Luders <i>et al.</i> [2021] Allemagne	2006-2018 (9 210 067)*	36-72 h	Primaire C5DC Secondaire (selon les laboratoires) <sup>†</sup> C5DC/C0, C5DC/C2, C5DC/C4, C5DC/C8, C5DC/C12, C5DC/C16, C5DC/C8+C10	> VS sur deux échantillons	ACP, AOU, activité enzymatique, analyse moléculaire	n.r.	66	n.r. <sup>‡</sup>	n.r.
Lin <i>et al.</i> [2021b] Chine (Quanzhou)	2014-2020 (517 484)	3-7 j	C5DC > 0,3 µmol/l	>VS sur deux prélèvements	Test biochimique, AOU, analyse moléculaire	102	10	1 <sup>§</sup>	92
Lund <i>et al.</i> [2020] Danemark	2002-2019 (967 780)	2002-2009 4-9 j 2009-2019 48-72 h	Primaire <sup>l</sup> C5DC > 0,5 U Secondaire C5DC/C3 > 0,35 ou C5DC/C2 > 0,023	>VS en duplicata	Analyse moléculaire et enzymatique	23	11	2	12

Étude Pays (région)	Période (N)	Âge au prélèvement	Test de dépistage		Démarche diagnostique	Résultats des tests de dépistage et tests diagnostiques			
			Marqueur (VS)	Critères de référence vers la confirmation diagnostique		Résultat anormal au DN	VP (phénotype)	FN	FP
David <i>et al.</i> [2019] République tchèque	2010-2017 (888 891)	48-72 h	C5DC > 0,4 µmol/l et C5DC/C8 > 5,40 C5DC/C16 > 0,40	n.r.	C5DC, C8, C16, activité enzymatique ou analyse moléculaire	34	5	0	29
Tsai <i>et al.</i> [2017] Taiwan	2001-2015 (1 490 636)	48-72 h <sup>¶</sup>	Limite Laboratoire 1 C5DC ≥ 0,4 µmol/l Laboratoire 2 C5DC ≥ 0,3 µmol/l Positif Laboratoire 1 C5DC ≥ 0,8 µmol/l Laboratoire 2 C5DC ≥ 0,6 µmol/l	≥ VS positif sur premier échantillon  Ou  ≥VS limite sur deux prélèvements	AOU, ACP, test surplus de carnitine, analyse moléculaire	18	14	0	4
Alfadhel <i>et al.</i> [2017] Arabie saoudite	2005-2012 (775 000)	≥ 24 h	C5DC ≥ 0,3 µmol/l	≥ VS sur deux échantillons**	n.r.	n.r.	27	0	n.d.
Lim <i>et al.</i> [2014] Singapour	2006-2010 (61 313) 2010-2014 (115 954)	> 24 h	C5DC > 0,20 µmol/l C5DC/C8 > 1,20 C5DC/C5OH > 0,70	≥VS en 2 essais (2 <sup>e</sup> prélèvement possible)	ACP, AOU, ammoniaque, analyse moléculaire	27	3	0	24
UK NSC [2013] Royaume-Uni	2012-2013 (437 187)	Recommandé 5j (selon NHS)	1 <sup>er</sup> C5DC > 0,56 µmol/l 2 <sup>e</sup> C5DC > 0,70 µmol/l	> 1 <sup>er</sup> VS au 1 <sup>er</sup> essai et > 2 <sup>e</sup> VS sur second échantillon	ACS, AOU, analyse moléculaire	4	4	0	0
Lindner <i>et al.</i> [2011] Allemagne (sud- ouest, 3 États)	1999-2005 (583 553) 2005-2009 (500 642)*	1999-2002 <sup>††</sup> 3-5 j 2002-2009 36-72 h	C5DC > 0,14 µmol/l <sup>††</sup> C5DC/C8 > 1,8 C5DC/C16 > 0,06	> VS sur 2 échantillons <sup>††</sup>	AOU, génotype	n.r.	6	0	n.d.
Vilarinho <i>et al.</i> [2010] Portugal	2004-2008 (316 243)	3-6 j	C5DC > 0,20 µmol/l	n.r.	AOU, analyse moléculaire ou enzymatique	n.r.	6	0	n.d.

Étude Pays (région)	Période (N)	Âge au prélèvement	Test de dépistage		Démarche diagnostique	Résultats des tests de dépistage et tests diagnostiques			
			Marqueur (VS)	Critères de référence vers la confirmation diagnostique		Résultat anormal au DN	VP (phénotype)	FN	FP
Niu <i>et al.</i> [2010] Taiwan	2000-2009 (1 321 123)	48-72 h	Centre 1 &2 C5DC ≥ 0,3 µmol/ Centre 3 C5DC ≥ 0,23 µmol/	≥ VS sur un échantillon	AAP, ACP, AOU, test surplus de carnitine	17	13	0	4
Kasper <i>et al.</i> [2010] Autriche	2002-2009 (622 489)	36-72 h	C5DC élevé (VS n.r.) C5DC/C16 C5DC/C2 C5DC/C8 (VS n.r.)	> VS sur 2 échantillons	MS/MS sur 2 <sup>e</sup> prélèvement, AAP, ACP, AOU	n.r.	9	0	n.d.
Hsieh <i>et al.</i> [2008] Taiwan	2001-2006 (357 307)	3 j	2001-2005 C5DC > 0,13 µmol/l	> VS sur deux prélèvements	AOU, analyse moléculaire, imagerie cérébrale	40	2	0	38
			2005-2006 C5DC > 0,22 µmol/l			8	3	0	5
Frazier <i>et al.</i> [2006] États-Unis (Caroline du Nord)	2003-2004 (239 415)	≥ 24 h (moyenne 39 h)	C5DC > 0,38 µmol/l	> VS sur 2 échantillons	ACP, AOU, analyse moléculaire, activité enzymatique	1	1	n.d.	0
Schulze <i>et al.</i> [2003] Allemagne	1998-2001 (250 000)*	3-7 j	C5DC > 0,14 µmol/l C5DC/C8 > 1,8 C5DC/C16 > 0,06	> VS sur 2 échantillons	Activité enzymatique, GA et 3-OHGA urinaire	62	3	0	59
Zytkovicz <i>et al.</i> [2001] États-Unis (Nouvelle- Angleterre)	1999-2001 (164 000)	1-3 j	C5DC/C8 > 0,21	> VS sur 2 échantillons	Bilan métabolique	32 <sup>††</sup>	0	0	32

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

Lorsque non rapporté, l'INESSS a émis l'hypothèse que tous les DN+ ont complété la démarche Dx.

Sigles et abréviations : AAP : acide aminé plasmatique; AC : acylcarnitine; ACS : acylcarnitines sanguins; ACP : acylcarnitines plasmatiques; AOU : acides organiques urinaires; C5DC : glutaryl carnitine; DN+ : dépistage néonatal positif; Dx : bilan diagnostique complété; Glut : glutaryl; FN : faux négatif; FP : faux positif; j : jour; n : nombre; n.d. : non déterminé; n.r. : non rapporté; sem. : semaine; VS : valeur seuil.

1 Selon la publication de Lin et ses collaborateurs [2020].

\* Un chevauchement de patients est possible dans les études de Schulze et ses collaborateurs [2003], Lindner et ses collaborateurs [2011] et Luders et ses collaborateurs [2021].

† Selon les rapports annuels du programme de dépistage, les valeurs seuils varient selon les laboratoires. Entre 2006 et 2010, dans les 11 laboratoires, les valeurs seuils de C5DC ont varié entre  $> 0,13 \mu\text{mol/l}$  et  $> 0,778 \mu\text{mol/l}$ . Le choix des marqueurs secondaires variait aussi entre les laboratoires.

‡ La publication de Luders et ses collaborateurs ne rapporte pas de faux négatif. Cependant, des faux négatifs originaires de l'Allemagne sont rapportés dans les publications de Heringer et ses collaborateurs [2010] et de Boy et ses collaborateurs [2018].

§ Le nouveau-né avait été référé pour évaluation diagnostique basée sur une concentration de carnitine libre (C0) faible, et un diagnostic de GA1 a été établi.

|| Valeur seuil et marqueurs selon Lund et ses collaborateurs [2012]. En 2002, les valeurs seuils initiales étaient C5DC  $> 0,23$  U C5DC/C3  $> 0,134$  et C5DC/C2  $> 0,0083$ .

¶ Moment du prélèvement selon Niu et ses collaborateurs [Niu *et al.*, 2010].

\*\* Selon les auteurs, seulement 51 % des familles avec un résultat initial de dépistage positif se sont présentées pour le deuxième prélèvement. Les raisons évoquées étaient le refus, l'état de santé du nouveau-né ou l'incapacité de joindre les parents.

†† Les marqueurs, valeurs seuils et critères pour la référence diagnostique ont été extraits de Schulze et ses collaborateurs [2003].

‡‡ Parmi les 32 nouveau-nés qui ont reçu un résultat de dépistage positif, 10 étaient à l'unité néonatale de soins intensifs.

## ANNEXE F

### Appréciation de la qualité méthodologique des études retenues

**Tableau F-1** Appréciation de la qualité méthodologique de Boy *et al.* [2021a] concernant l'évaluation de l'efficacité du dépistage néonatal de GA1 (outil AMSTAR-2)

Questions	
Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Oui
Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Non
Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Non
Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Oui partiel
Did the review authors perform study selection in duplicate?	Non
Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Oui
Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Oui partiel
Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Oui
Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	Oui
Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	Non
If meta-analysis was performed, did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	Non
If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	Oui
Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?	Non
Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Non
If they performed quantitative synthesis, did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	Oui
Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Oui

**Tableau F-2 Évaluation des études économiques selon la grille CASP**

	<b>Cipriano <i>et al.</i> [2007] (Canada)</b>	<b>Bessey <i>et al.</i> [2020] (Royaume-Uni)</b>	<b>Tiwana [2013]; Tiwana <i>et al.</i> [2012] (États-Unis)</b>
1- L'évaluation repose-t-elle sur une question bien définie?	Oui	Oui	Oui
2- A-t-on fait une description complète des alternatives comparées?	Oui	Oui	Oui
3- L'article démontre-t-il l'efficacité de l'intervention? (L'innocuité de l'intervention est-elle acceptable?)	Oui	Oui	Oui
4- Les effets de l'intervention ont-ils été identifiés, mesurés et évalués adéquatement?	Oui	Oui	Oui
5- A-t-on identifié, mesuré avec les unités appropriées et évalué de façon vraisemblable toutes les ressources et tous les coûts importants et pertinents pour chaque alternative considérée?	Partiellement	Oui	Partiellement
6- Les auteurs ont-ils ajusté les coûts et les conséquences en fonction du moment où ils se concrétiseront (actualisation)?	Oui	Oui	Oui
7- Quels sont les résultats de l'évaluation?	Le dépistage du GA1 évalué individuellement n'est pas efficient par rapport à l'absence de dépistage	Le dépistage de GA1 est dominant et à moindre coût que l'absence de dépistage.	Le dépistage de GA1 entraîne une augmentation substantielle des QALY tout en étant « coût-efficace ».
8- Une analyse différentielle des conséquences et du coût a-t-elle été réalisée pour les alternatives comparées?	Oui	Oui	Oui
9- Une analyse de sensibilité en bonne et due forme a-t-elle été effectuée?	Partiellement	Oui	Oui
10- Le modèle aura-t-il la même efficacité dans le contexte québécois?	On ne peut pas se prononcer	On ne peut pas se prononcer	On ne peut pas se prononcer
11- Les coûts sont-ils transposables au contexte québécois?	Non	Non	Non
12- L'utilisation du même modèle dans le contexte québécois est-elle justifiée?	Non	Non	Non



*Institut national  
d'excellence en santé  
et en services sociaux*

**Québec** 

### Siège social

2535, boulevard Laurier, 5<sup>e</sup> étage  
Québec (Québec) G1V 4M3  
418 643-1339

### Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12<sup>e</sup> étage, bureau 1200  
Montréal (Québec) H3A 2S9  
514 873-2563

[inesss.qc.ca](http://inesss.qc.ca)

