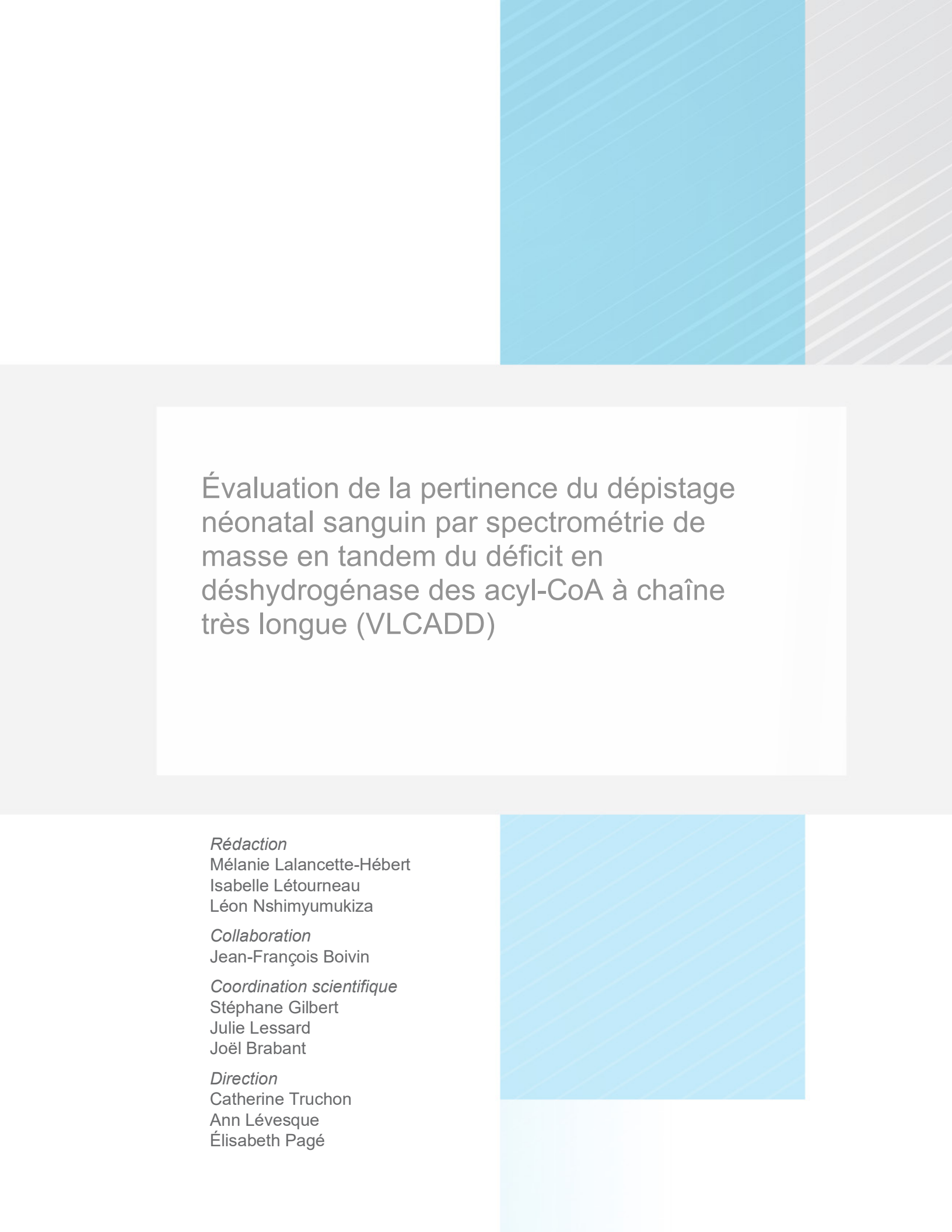


AVIS

Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem du déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne très longue (VLCADD)

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

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



Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem du déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne très longue (VLCADD)

Rédaction

Mélanie Lalancette-Hébert
Isabelle Létourneau
Léon Nshimyumukiza

Collaboration

Jean-François Boivin

Coordination scientifique

Stéphane Gilbert
Julie Lessard
Joël Brabant

Direction

Catherine Truchon
Ann Lévesque
Élisabeth Pagé

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

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

Membres de l'équipe de projet

Auteur et auteures principaux

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

Collaborateur interne

Jean-François Boivin, M.D., D. Sc.

Coordonnateurs et coordonnatrice scientifiques

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

Adjointe à la directrice

Élisabeth Pagé, Ph. D., M.B.A.

Directrice adjointe, volets scientifique et transversal

Ann Lévesque, Ph. D.

Directrice

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

Repérage de l'information scientifique

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

Soutien administratif

Jacinthe Clusiau
Sonia Morisset
Jean Talbot

Équipe de l'édition

Hélène St-Hilaire
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Catherine Olivier, Ph. D.

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

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2023
ISBN 978-2-550-94144-6 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2023

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par spectrométrie de masse en tandem du déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne très longue (VLCADD). Avis rédigé par Mélanie Lalancette-Hébert, Isabelle Létourneau et Léon Nshimyumukiza. Québec, Qc : INESSS; 2023. 92 p.

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

Comité consultatif

Pour ce rapport, les membres du comité consultatif sont :

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

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

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

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

D^{re} Isabelle De Bie, médecin généticienne, Hôpital de Montréal pour enfants, CUSM

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

Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage

Présidente

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

Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Autres contributions

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

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

M^{me} Marie Lefrançois, nutritionniste, retraitée

Déclaration d'intérêts

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

Responsabilité

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

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	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	4
1.3.2 Collecte d'information contextuelle et de savoirs expérientiels	4
1.4 Formulation et délibération sur 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	9
2.3.1 Formes précoce et intermédiaire	10
2.3.2 Forme tardive.....	10
2.4 Apparition des premiers symptômes, moment opportun et âge au diagnostic.....	12
2.4.1 Âge à l'apparition des premiers signes et symptômes.....	12
2.4.2 Âge au diagnostic et errance diagnostique	13
2.4.3 Moment opportun.....	13
3 MODALITÉS DE TRAITEMENT ET DE SUIVI	16
3.1 Modalités diagnostiques	16
3.1.1 Tests biochimiques	16
3.1.2 Tests génétiques.....	16
3.1.3 Tests complémentaires	16
3.1.4 Situation au Québec.....	17
3.2 Modalités de traitement et de suivi.....	17
3.2.1 Traitement des patients atteints de VLCADD soupçonné ou confirmé durant les périodes asymptomatiques.....	17
3.2.2 Traitement lors d'une infection ou d'un épisode symptomatique.....	18
3.2.3 Suivi.....	18
3.2.4 Exercice.....	19

3.3	Efficacité du traitement et pronostic	19
4	PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE	22
4.1	Performance du dépistage au Québec	22
4.2	Description des études primaires	22
4.2.1	Test de dépistage	22
4.2.2	Faux négatifs	23
4.3	Résultats sur la performance	24
4.3.1	Sensibilité, spécificité et valeur prédictive	24
4.3.2	Taux de référence et taux de détection	24
5	EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL	29
5.1	Description et limites des études primaires	29
5.2	Issues cliniques	30
5.2.1	Hypoglycémie	30
5.2.2	Troubles cognitifs et croissance	32
5.2.3	Troubles cardiaques	32
5.2.4	Troubles myopathiques	33
5.2.5	Mortalité	35
5.2.6	Autres troubles	35
6	INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL	37
7	STATUT INTERNATIONAL	39
8	ASPECTS ORGANISATIONNELS ET ÉCONOMIQUES	41
8.1	Trajectoire de soins au Québec	41
8.2	Aspects organisationnels	44
8.3	Aspects économiques	45
8.3.1	Revue de la littérature économique sur le dépistage du déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne très longue	45
8.3.2	Caractéristiques de l'étude	46
8.3.3	Principaux résultats sur l'efficacité de l'étude de Cipriano et al. [2007]	46
8.3.4	Limites des études	48
	DISCUSSION	49
	CONSTATS FINAUX	52
	PROCESSUS DÉLIBÉRATIF	54
	RECOMMANDATION	55
	RÉFÉRENCES	56
	ANNEXE A	68
	Méthodologie	68
	Stratégie de collecte de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels	72
	ANNEXE B	75
	Stratégie de repérage de la littérature scientifique et de la littérature grise	75

ANNEXE C.....	86
Processus de sélection de la littérature pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal de VLCADD	86
ANNEXE D.....	87
Raisons de l'exclusion des études non retenues pour l'évaluation de la performance, de l'efficacité et de l'innocuité du dépistage néonatal par MS/MS de VLCADD	87
ANNEXE E.....	88
Description des études primaires sur le dépistage néonatal sanguin par MS/MS de VLCADD pour l'évaluation de la performance.....	88
ANNEXE F	92
Appréciation de la qualité méthodologique de l'étude économique retenue	92

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Prévalence mondiale de VLCADD	8
Tableau 2	Caractéristiques cliniques et biochimiques des trois formes cliniques de VLCADD.....	11
Tableau 3	Âge au moment de l'apparition des symptômes des patients atteints de VLCADD	12
Tableau 4	Âge au moment du diagnostic des patients atteints de VLCADD.....	13
Tableau 5	Moment opportun	14
Tableau 6	Données sur la performance du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de VLCADD	26
Tableau 7	Caractéristiques des études retenues pour l'évaluation de l'efficacité du dépistage néonatal de VLCADD	30
Tableau 8	Épisodes d'hypoglycémie	31
Tableau 9	Troubles cardiaques	33
Tableau 10	Troubles myopathiques et rhabdomyolyse.....	34
Tableau 11	Décès rapportés d'après le mode de repérage.....	35
Tableau 12	Prise de position pour le dépistage néonatal populationnel de VLCADD	39
Tableau 13	Prise de position contre le dépistage néonatal populationnel de VLCADD.....	40
Tableau 14	Caractéristiques et résultats de l'étude économique de Cipriano <i>et al.</i> [2007].....	47
Tableau A-1	Critères de sélection des études qui ont évalué la performance du test, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal des cinq EIM ciblées	70
Tableau D-1	Raisons de l'exclusion des publications non retenues.....	87
Tableau E-1	Description des études primaires et des résultats du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de VLCADD	88
Tableau F-1	Évaluation de la qualité de l'évaluation de l'efficacité du dépistage de VLCADD selon la grille CASP	92

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Bêta-oxydation des acides gras.....	6
Figure 2	Corrélation entre le phénotype et l'activité résiduelle de VLCAD (mesure de l'oxydation du palmitoyl-CoA dans les lymphocytes).....	7
Figure 3	Schéma du dépistage néonatal des EIM sur échantillon sanguin	42
Figure 4	Protocole de prise en charge initiale et de confirmation diagnostique du déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne très longue (VLCADD).....	43
Figure C-1	Diagramme de flux.....	86

RÉSUMÉ

Introduction

Le déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne très longue (VLCADD) est une maladie génétique associée à une anomalie dans la bêta-oxydation des acides gras, transmise de façon autosomale récessive et causée par des mutations dans le gène encodant pour VLCAD. L'absence ou le mauvais fonctionnement de VLCAD pourra entraîner le dysfonctionnement de multiples organes à fort besoin énergétique comme le cœur, le foie, les muscles et les reins, et provoquer divers symptômes cliniques plus ou moins graves selon l'âge de sa présentation ou la présence de facteurs déclencheurs. La prévalence du VLCADD varie entre 1 cas sur 30 000 à 1 cas sur 100 000 naissances et change selon les régions du monde et le mode d'identification. Au Québec, la prévalence se situerait autour de 1 cas sur 60 000 naissances.

Le déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne très longue peut se présenter sous trois formes cliniques, soit les formes précoce, intermédiaire ou tardive. La forme précoce est la plus fréquente et la plus sévère. Elle se manifeste habituellement au cours des premières semaines de vie par des signes moins spécifiques comme des vomissements, une hypoglycémie hypocétosique, de l'irritabilité et de la léthargie. Des troubles cardiaques et hépatiques graves, souvent mortels, sont aussi caractéristiques de cette forme. Cette maladie est également responsable d'une certaine proportion de cas de mort subite du nourrisson. De plus, les individus atteints de VLCADD, quelle qu'en soit la forme, peuvent souffrir de crises de rhabdomyolyse. Toutefois, certains patients atteints de VLCADD pourraient rester asymptomatiques ou présenter des symptômes uniquement après un événement déclencheur.

Bien qu'il n'y ait jamais eu d'évaluation de sa pertinence, VLCADD est dépisté 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 afin qu'il évalue la pertinence de maintenir ou non le dépistage néonatal de VLCADD dans le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin (PQDNS).

Méthodologie

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

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

La mise en commun de l'ensemble de ces renseignements a ainsi permis de dégager des constats sur les différents paramètres de 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.

VLCADD est une urgence métabolique

- Les symptômes néonataux sont subtils et très peu spécifiques au début et ils peuvent évoluer très rapidement vers le décès si aucun traitement n'est appliqué.
- La mortalité est très élevée chez les patients atteints de la forme précoce s'il n'y a pas de diagnostic rapide ou de dépistage néonatal.
- L'errance diagnostique peut durer de plusieurs mois à plusieurs années chez les personnes atteintes de VLCADD.

Un traitement précoce semble améliorer le pronostic

- Le traitement consiste à prévenir les épisodes d'hypoglycémie et la rhabdomyolyse en évitant les périodes de jeûne prolongées et en offrant une alimentation fréquente, riche en glucides et très pauvre en acides gras à longue chaîne.
- Un traitement strict et rapide pourrait éliminer les troubles cardiaques déjà présents chez certains individus.
- De nombreux patients pourraient demeurer asymptomatiques, surtout ceux atteints des formes intermédiaire ou tardive, qui adhèrent à un traitement nutritionnel et à un protocole de prise en charge plus strict lors des jours de maladie (par exemple fièvre ou vomissements).

Un test de dépistage fiable et valide existe

- La performance du test calculée dans les différentes études de programmes respecte les normes du MSSS pour les valeurs de sensibilité et de spécificité ainsi que pour le taux de référence.
- Au Québec, VLCADD est dépisté depuis 2018. Moins de 5 nouveau-nés ont eu un diagnostic positif de cette maladie, 76 ont reçu un résultat faux positif dont 44 avaient un statut de porteur.
- Au Québec, environ les deux tiers des nouveau-nés recevraient le résultat de leur test de dépistage avant de développer des symptômes.

- Étant donné que la concentration de C14 :1 est sensible à l'alimentation ou au stress métabolique, un nouveau-né, surtout s'il est atteint de la forme tardive, pourrait obtenir un résultat faux négatif à son test de dépistage.

Le dépistage néonatal de VLCADD semble efficace

- Le dépistage néonatal semble plus efficace que le repérage d'après les signes cliniques pour réduire le nombre d'épisodes d'hypoglycémie, les anomalies du rythme cardiaque ainsi que les troubles musculaires chez les patients atteints de VLCADD.
- De nombreuses limites sont relevées dans les différentes publications retenues, ce qui restreint l'interprétation des résultats.

L'efficacité économique du dépistage néonatal de VLCADD demeure incertaine

- Une seule étude retenue semble démontrer que le dépistage ne serait pas efficient (augmenterait les coûts pour des gains cliniques minimes), mais elle n'a pas été jugée transférable au contexte québécois.

Délibération et recommandation

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 de VLCADD sur la plateforme de dépistage du PQDNSU. Cependant, une réévaluation ultérieure pourrait être à pertinente selon le comité compte tenu du peu d'information sur les patients québécois soumis au dépistage, du nombre plus élevé de résultats faux positifs que pour d'autres tests de dépistage néonatal, et pour permettre la priorisation des différentes maladies dépistées dans l'éventualité de l'ajout de nouvelles maladies à la plateforme de dépistage.

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

La pertinence de maintenir le dépistage de VLCADD 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 requises pour une telle réévaluation [MSSS, 2022a].

SUMMARY

Assessment of the relevance of tandem mass spectrometry-based newborn blood spot screening for very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCADD)

Introduction

Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCADD) is a genetic disease associated with a defect in fatty acid beta-oxidation, transmitted in an autosomal recessive manner and caused by mutations in the gene encoding for the enzyme VLCAD. The absence or malfunction of VLCAD can lead to the dysfunction of multiple energy-intensive organs such as the heart, liver, muscles, and kidneys, and cause various clinical symptoms of varying severity depending on the age of presentation or the presence of triggering factors. The prevalence of VLCADD varies from 1 in 30,000 to 1 in 100,000 births and varies according to the region of the world and identification method. In Québec, the prevalence is estimated to be around 1 in 60,000 births.

Very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency can present in three clinical forms: early, intermediate, and late. The early form is the most common and severe. It usually presents in the first few weeks of life with less specific signs such as vomiting, hypoketotic hypoglycemia, irritability, and lethargy. Severe, often fatal, cardiac, and hepatic disorders are also characteristic of this form. The disease is also responsible for a number of cases of sudden infant death syndrome. In addition, individuals with any form of VLCADD may suffer from rhabdomyolysis. However, some patients with VLCADD may remain asymptomatic or present with symptoms only after a triggering event.

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

Methodology

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

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

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

Major Findings

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

VLCADD is a metabolic emergency

- Newborn symptoms are subtle and very nonspecific at first and can progress very rapidly to death if no treatment is applied.
- Mortality is very high in patients with the early form if there is no rapid diagnosis or newborn screening.
- Diagnostic delay can last from several months to several years in people with VLCADD.

Early treatment appears to improve prognosis

- Treatment consists of preventing hypoglycemic episodes and rhabdomyolysis by avoiding prolonged periods of fasting and providing a frequent diet high in carbohydrates and very low in long-chain fatty acids.
- Strict and prompt treatment may eliminate cardiac problems already present in some individuals.
- Many patients may remain asymptomatic, especially those with intermediate or late forms, who adhere to nutritional therapy and a stricter management protocol on sick days (e.g., fever or vomiting).

A reliable and valid screening test exists

- The test performance calculated in various program studies meets MSSS standards for sensitivity and specificity values as well as reference rate.
- In Québec, VLCADD has been screened since 2018. Less than 5 newborns had a positive diagnosis of this disease, 76 received a false positive result of which 44 had a carrier status.
- In Québec, approximately two-thirds of newborns will receive their screening test result before developing symptoms.
- Since C14:1 concentration is sensitive to feeding or metabolic stress, a newborn, especially if has affected by the late form, could obtain a false negative result on his/her screening test.

Newborn screening for VLCADD appears to be effective

- Newborn screening appears to be more effective than identification by clinical signs in reducing the number of hypoglycemic episodes, heart rhythm abnormalities, and muscle disorders in patients with VLCADD.
- Many limitations are present in the studies included, which limit the interpretation of the results.

The economic value of newborn VLCADD screening remains unclear

- Only one study selected seems to indicate that screening would not be cost-effective (would increase costs for minimal clinical gains), but it was not considered applicable to Québec.

Discussion and Recommendation

At the end of the discussions, *CDP - Approches diagnostique et dépistage* members were unanimously in favour of maintaining newborn blood screening for VLCADD on the Québec Neonatal Blood and Urine Screening Program. However, a subsequent reassessment may be appropriate, according to the committee, given the limited information on Québec patients screened, the higher number of false-positive results than for other newborn screening tests, and to allow for the prioritization of various diseases screened in the event that new diseases are added to the screening platform.

The INESSS recommends that blood screening for very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCADD) by tandem mass spectrometry be maintained in the blood platform of the Québec Newborn Screening Program.

The relevance of maintaining VLCADD screening could be reassessed at a later date, as for all other screened diseases, in order to prioritize them and to 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 data from the Québec Neonatal Blood and Urine Screening Program and health status and follow-up data of affected individual). A rare disease registry, as mentioned in the *Politique québécoise pour les maladies rares*, could make it possible to collect the data required for such a reassessment [MSSS, 2022a].

SIGLES ET ACRONYMES

ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
ACADVL	<i>Acyl-CoA dehydrogenase very long chain</i>
ADN	Acide désoxyribonucléique
AGCL	Acide gras à chaîne longue
ATP	Adénosine triphosphate
C0	Carnitine libre
C2	Acétylcarnitine
C12 :1	Dodécénoylcarnitine
C14	Tétradécanoylcarnitine
C14 :1	Tétradécénoylcarnitine
C14 :2	Tétradécadiénoylcarnitine
C16	Palmitoylcarnitine
C18 :1	Octadécénoylcarnitine
CASP	<i>Critical Appraisal Skills Programme-Economic Evaluation Checklist</i>
CHU	Centre hospitalier universitaire
CK	Créatine kinase
ECG	Électrocardiogramme
EIM	Erreur innée du métabolisme
EIQ	Écart interquartile
FN	Faux négatif
HAS	Haute Autorité de Santé
HCN	Health Council of the Netherlands
HELLP	<i>Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets</i>
HGSA	Human genetics society of Australasia
HMG	Acidurie 3-hydroxy-3 méthylglutarique
IC95 %	Intervalle de confiance à 95 %
IMC	Indice de masse corporelle
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
LC-FAO	Oxydation des acides gras à longues chaînes
LCHADD	Déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne longue ou déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue
MMA	Acidémie méthylmalonique
MS/MS	Spectrométrie de masse en tandem
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux

MSUD	Leucinose
OHIP	Assurance-santé de l'Ontario (Ontario Health Insurance Plan)
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
PA	Acidémie propionique
PAQTMMH	Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires
PCU	Phénylcétonurie
PQDNSU	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire
RCEI	Ratio coût-efficacité incrémental
SHAG	Stéatose hépatique aiguë de la grossesse
TCM	Triglycérides à chaînes moyennes sous forme d'huile
TFPD	Déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale
UK NSC	United Kingdom National Screening Committee
VLCAD	Acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue
VLCADD	Déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne très longue ou déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue
VP	Vrai positif
VPP	Valeur prédictive positive
VS	Valeur seuil

GLOSSAIRE

Allèles

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

Autosome

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

Décompensation métabolique

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

Errance diagnostique

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

Faux négatif

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

Faux positif

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

Génotype

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

Hétérozygote

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

Hétérozygote composite

Terme employé en génétique dans le contexte d'une maladie à transmission autosomique récessive pour désigner la présence d'un variant génétique pathogène différent sur chacun des deux allèles d'un même gène¹.

¹ Définition proposée par les auteurs.

Mode de transmission autosomique récessif

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

Phénotype

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

Porteur

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

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 dépistage¹.

Taux de référence

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

Test de deuxième intention

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

¹ Définition proposée par les auteurs.

Valeur prédictive positive

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

Variant génétique

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

¹ Définition proposée par les auteurs.

MANDAT

Les erreurs innées du métabolisme (EIM) sont des maladies métaboliques héréditaires rarement observées chez les nouveau-nés (prévalence de 1 sur 10 000 à 1 sur 1 000 000 nouveau-nés) [Millington, 2002], mais leur prévalence collective est élevée (1 sur 800 nouveau-nés) [Mak *et al.*, 2013]. Les EIM sont causées par des variants génétiques dans un gène codant pour une enzyme ou un transporteur impliqué dans une voie métabolique. L'accumulation ou la carence de métabolites qui en résulte peut entraîner des conséquences critiques pour les fonctions de divers organes, voire entraîner le décès. Le moment de l'apparition des symptômes et la sévérité des manifestations cliniques diffèrent selon les EIM et varient d'un patient à l'autre [Saudubray *et al.*, 2016].

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

Au Québec, le dépistage néonatal est fait dans le cadre du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire (PQDNSU). Un cadre de référence présente l'offre de service du programme ainsi que les normes de performance² à respecter pour les tests de dépistage [MSSS, 2018b].

Tous les enfants qui naissent au Québec et qui sont admissibles au régime d'assurance maladie du Québec peuvent bénéficier du dépistage néonatal. Un prélèvement sanguin est réalisé aux fins du dépistage par le personnel infirmier ou la sage-femme lorsque le bébé a entre 24 et 48 heures de vie, et il est déposé sur un papier buvard. Le CHU de Québec est le Centre fiduciaire désigné pour le dépistage néonatal sanguin³. Si un test de dépistage présente un résultat positif (ou anormal), le patient est référé à l'un des quatre centres de référence⁴ pour une évaluation diagnostique et une prise en charge [MSSS, 2018b]. Lorsqu'un apport nutritionnel restreint en protéines, en lipides ou en glucides est nécessaire, le Programme alimentaire québécois pour le traitement des

² Trois normes sont rapportées dans cet avis; 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 inférieure à 1/10 000.

³ Centre hospitalier qui héberge le laboratoire où sont réalisés les tests de dépistage sur sang séché et qui est également responsable de fournir le matériel nécessaire pour les prélèvements aux centres d'accouchement et aux maisons de naissance du Québec en plus de gérer le fonctionnement et la collecte d'information concernant le dépistage.

⁴ 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).

maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH) peut fournir aux patients les produits nutritionnels thérapeutiques prescrits [MSSS, 2022b].

En 2017, le MSSS a mandaté l'INESSS afin qu'il réévalue la pertinence de dépister spécifiquement certaines erreurs innées du métabolisme. L'INESSS a d'abord publié, en 2019, le résultat des évaluations de la pertinence du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de sept EIM détectées sur la plateforme urinaire⁵, suivi en 2020 des résultats de l'évaluation de la pertinence du dépistage néonatal sanguin de neuf autres EIM⁶. Dans le cadre du mandat actuel, l'INESSS analyse la pertinence du dépistage de cinq EIM déjà incluses au PQDNS. Ces maladies ont été introduites dans le programme de dépistage néonatal sanguin en 2018, mais elles n'avaient pas fait l'objet d'une évaluation individuelle. Le présent avis porte donc sur la pertinence du dépistage néonatal sanguin du déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne très longue (VLCADD)⁷.

⁵ 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>)

⁶ Ces neuf avis sur l'homocystinurie, le déficit en β -cétotiolase, la galactosémie, l'acidémie isovalérique, le déficit en biotinidase, le défaut de captation de la carnitine cellulaire, la 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>).

⁷ VLCADD est aussi nommé déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue.

1 MÉTHODOLOGIE SOMMAIRE

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

1.1 Question décisionnelle

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

1.2 Questions d'évaluation

1.2.1 Question d'évaluation principale

Est-ce que le dépistage néonatal sanguin du déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne très longue (VLCADD) est pertinent ?

1.2.2 Questions d'évaluation spécifiques

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

1.3.1 Revue de la littérature et synthèse

Revue rapide⁸ de la littérature sur les paramètres de performance du test, l'efficacité et l'innocuité du dépistage ([annexe B](#)).

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

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 dont on a tenu compte sont les dimensions clinique, organisationnelle, socioculturelle, économique et populationnelle.

La délibération relative au maintien ou au retrait du dépistage néonatal de VLCADD du programme de dépistage s'est déroulée en deux phases. Lors d'une première rencontre, les membres du CDP 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 VLCADD au Programme québécois de dépistage néonatal sanguin. Dans une seconde rencontre, le CDP a pu analyser les enjeux organisationnels et

⁸ 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.

économiques du maintien ou du retrait du programme du dépistage néonatal de VLCADD.

1.5 Gestion des conflits d'intérêts

Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités⁹ 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.

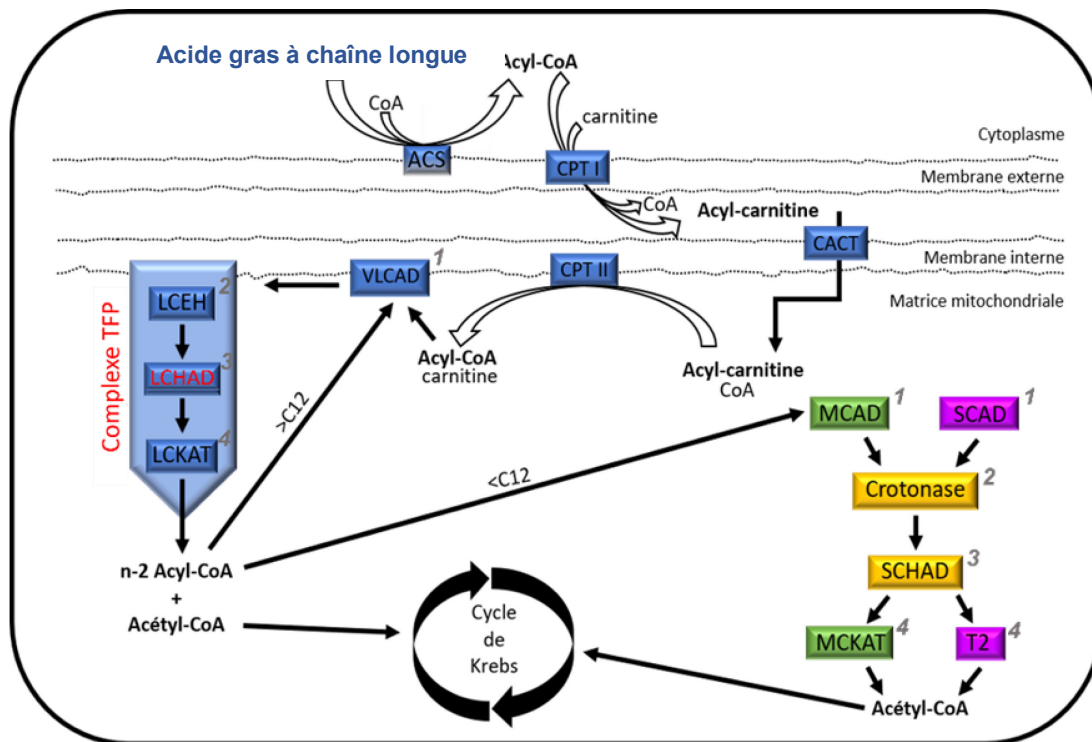
⁹ La liste des membres des comités est présentée dans les pages liminaires de cet avis.

2 PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ

2.1 Étiologie

Les organes à fort besoin énergétique comme le cœur, les muscles, le foie et les reins utilisent la bêta-oxydation des acides gras afin de générer une partie de l'énergie nécessaire à leur fonctionnement. Cette voie métabolique s'effectue dans la mitochondrie et implique une séquence de quatre réactions enzymatiques, appelée hélice de Lynen (1 à 4 en gris, [figure 1](#)), qui permet la conversion des acides gras en acétyl-CoA. L'acétyl-CoA entre ensuite dans le cycle de Krebs afin de produire des molécules d'adénosine triphosphate (ATP) ([figure 1](#)) [Bastin et Djouadi, 2019]. L'enzyme responsable de la première étape de l'hélice de Lynen, l'acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue (VLCAD) catalyse l'oxydation des acides gras à longue chaîne (entre 14 et 20 carbones) [Bastin et Djouadi, 2019]. Un déficit de cette enzyme cause une maladie métabolique appelée déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne très longue (VLCADD).

Figure 1 Bêta-oxydation des acides gras

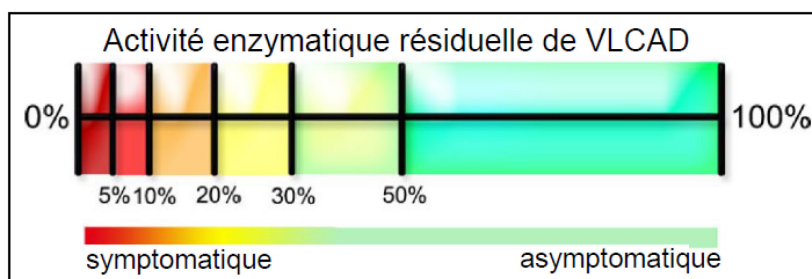


Source : adapté de Bastin et Djouadi, 2007.

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

Cette maladie est héréditaire, se transmet de façon autosomique récessive et est causée par des mutations dans le gène *ACADVL* (*acyl-CoA dehydrogenase very long chain*). Plus de 150 variants génétiques ont été trouvés à travers les 20 exons du gène [Jones et Bennett, 2017a]. Une corrélation existerait entre le type de variants génétiques observés et les phénotypes de VLCADD. Par exemple, les personnes qui ont deux mutations nulles (*stop*, *frameshift* et *severe splicing*) dans le gène *ACADVL* [Watanabe *et al.*, 2018; Boneh *et al.*, 2006; Straussberg et Strauss, 2002] auraient habituellement une présentation clinique précoce et sévère de la maladie associée à une très faible (< 10 %) ou à aucune activité enzymatique, tandis que ceux qui possèdent au moins une mutation faux-sens (ou une délétion d'un acide aminé) auraient généralement une présentation clinique plus tardive et modérée. Les présentations tardives et modérées sont généralement associées à une activité enzymatique partielle (10 % à 20 %) [Hoffmann *et al.*, 2012]. Toutefois, des individus qui ont une plus faible activité enzymatique peuvent aussi avoir une présentation tardive [Maguolo *et al.*, 2020]. Les porteurs hétérozygotes auraient une activité enzymatique supérieure à 30 %. À ce jour, aucune coupure nette en fonction de l'activité enzymatique n'a été suggérée quant à l'apparition des symptômes chez les patients atteints de VLCADD, puisque des facteurs externes pourraient également influencer sur leur apparition chez un individu possédant, par exemple, une activité enzymatique résiduelle située entre 20 % et 30 %. D'ailleurs, Hoffmann et ses collaborateurs [2012] ont publié une illustration de l'activité enzymatique résiduelle et du phénotype possiblement observable ([figure 2](#)).

Figure 2 Corrélation entre le phénotype et l'activité résiduelle de VLCAD (mesure de l'oxydation du palmitoyl-CoA dans les lymphocytes)



Source : adapté de Hoffmann *et al.*, 2012.

Abréviation : VLCAD : *very long-chain acyl-CoA dehydrogenase*

2.2 Épidémiologie

La prévalence de VLCADD oscille entre 1 cas sur 30 000 à 1 cas sur 100 000 naissances et varie selon les régions du monde et le mode d'identification [Leslie *et al.*, 2021; McHugh *et al.*, 2011]. L'instauration du dépistage du VLCADD par MS/MS a cependant révélé une prévalence supérieure à celle estimée avec le repérage selon les signes cliniques. Cette hausse pourrait s'expliquer par le fait qu'au moment du dépistage une partie des enfants auraient une présentation tardive des symptômes et pourraient même demeurer asymptomatiques tout au long de leur vie [Yamada et Taketani, 2019]. Par conséquent, avant l'instauration du dépistage, certains de ces patients demeureraient sans

diagnostic. Toutefois, sans dépistage, des enfants auraient pu décéder sans qu'aucun diagnostic ait été posé. Le [tableau 1](#) rassemble les prévalences observées selon le mode de repérage.

Tableau 1 Prévalence mondiale de VLCADD

Population	Année	Prévalence à la naissance (mode de repérage)	Référence
Asie et Océanie			
Australie (New South Wales)	1998-2010	1 : 142 857 (RC)	[Marsden <i>et al.</i> , 2021]
	2010-2015	1 : 47,619 (DN)	[Marsden <i>et al.</i> , 2021]
Chine (Quanzhou)	2014-2018	1 : 121,515 (DN)	[Lin <i>et al.</i> , 2019]
Chine (Jining)	2014-2018	1 : 171,411 (DN)	[Yang C. <i>et al.</i> , 2020]
Chine (Zhejiang)	2009-2016	1 : 625,000 (DN)	[Zheng <i>et al.</i> , 2017]
Corée	2000-2015	1 : 383 000 (DN)	[Shibata <i>et al.</i> , 2018]
	2001-2003	1 : 38 461 (DN)	[Yoon <i>et al.</i> , 2003]
Japon	1997-2015	1 : 93 000 (DN)	[Shibata <i>et al.</i> , 2018]
Nouvelle-Zélande	2004-2006	1 : 175 438 (RC)	[Wilson <i>et al.</i> , 2012]
	2006-2009	1 : 185 185 (DN)	[Wilson <i>et al.</i> , 2012]
Singapour	2006-2014	1 : 44 300 (DN)	[Lim <i>et al.</i> , 2014]
Taiwan	2001-2014	1 : 1 392 000 * (DN)	[Shibata <i>et al.</i> , 2018]
	2003-2012	1 : 400 000 (DN)	[Chien <i>et al.</i> , 2013]
Europe			
Autriche	2002-2009	1 : 88 927	[Kasper <i>et al.</i> , 2010]
Allemagne	2002-2015	1 : 500 000 (RC)	[Shibata <i>et al.</i> , 2018]
	1999-2000	1 : 76 000 (DN)	[Klose <i>et al.</i> , 2002]
Pays-Bas	1963-2007	1 : 333 333 (RC)	[Diekman <i>et al.</i> , 2011]
	2007-2010	1 : 76 923 (DN)	[Diekman <i>et al.</i> , 2011]
Portugal et Espagne	2004-2009	1 : 105 141 (DN)	[Rocha <i>et al.</i> , 2014]
République tchèque	2002-2010	1 : 142 857 (DN)	[Marsden <i>et al.</i> , 2021]
	2010-2017	1 : 222 223 (DN)	[David <i>et al.</i> , 2019]
Slovénie	1999-2013	1 : 294 118 (RC)	[Smon <i>et al.</i> , 2018]
	2013-2014	1 : 10 000 [†] (DN)	[Smon <i>et al.</i> , 2018]

Population	Année	Prévalence à la naissance (mode de repérage)	Référence
Amérique du Nord			
États-Unis	2001-2010	1 : 63 481 [†] (DN)	[Therrell <i>et al.</i> , 2014]
Moyen-Orient			
Arabie Saoudite	2013-2017	1 : 3 211 [§] (DN)	[Alratrout <i>et al.</i> , 2017]
	2001-2014	1 : 37 000 (DN)	[Alfadhel <i>et al.</i> , 2016]
Qatar	2013-2017	1 : 71 069 (DN)	[Lindner <i>et al.</i> , 2010]

* Données compilées entre 2001 et 2014. Le dépistage a été implanté en 2011.

[†] Dépistage effectué sur 10 048 nouveau-nés.

[‡] La prévalence à la naissance varie grandement selon les États.

[§] Province Jawf (est et nord-ouest).

^{||} Pediatric Department of King Abdulaziz Medical City in Riyadh.

Abréviations : DN : dépistage néonatal; RC : repérage clinique.

Au Canada, l'estimation de la prévalence de la maladie diffère d'une province à l'autre. Le programme de dépistage des Maritimes l'estime à 1 sur 30 000, et le programme de la Colombie-Britannique l'estime entre 1 sur 50 000 à 1 sur 120 000. Les programmes de dépistage de l'Ontario, de l'Alberta et du Manitoba ne fournissent pas d'estimation de la prévalence du VLCADD. Au Québec, la prévalence est aussi inconnue. Toutefois, depuis que cette maladie est dépistée, une prévalence à la naissance d'environ 1 cas positif sur 60 000 naissances a été observée, avec, toutefois, 11 patients toujours en attente d'un diagnostic en 2021¹⁰. Sept patients atteints du VLCADD seraient inscrits au PAQTMMH et deux patients se seraient désinscrits [PAQTMMH, 2019]

2.3 Présentation clinique

Chez les patients atteints de VLCADD, l'activité enzymatique de VLCAD est insuffisante pour permettre le métabolisme adéquat des acides gras à longue chaîne en acétyl-CoA. Par conséquent, l'absence d'une production suffisante d'acétyl-CoA forcera le corps à utiliser le glucose comme unique source d'énergie disponible [Van Calcar *et al.*, 2020]. Ainsi l'absence ou le mauvais fonctionnement de cette enzyme pourra entraîner le dysfonctionnement de multiples organes à fort besoin énergétique comme le cœur, le foie et les muscles, et provoquer divers symptômes cliniques plus ou moins graves selon l'âge de présentation de la maladie ou la présence de facteurs déclencheurs [STAR-G, 2020] ([tableau 2](#)).

¹⁰ Données fournies par le directeur de la plateforme du PQDSN, le Dr Yves Giguère.

2.3.1 Formes précoce et intermédiaire

La forme précoce est sévère et correspond à environ 50 % des cas [Wilcken, 2010]. Les symptômes apparaissent dès les premiers jours ou les premières semaines de vie [GARD, 2015]. L'enfant présente d'abord des symptômes moins spécifiques comme des vomissements, une hypoglycémie hypocétosique, de l'irritabilité et de la léthargie. L'hypoglycémie hypocétosique peut occasionner des convulsions, un coma et des dommages cérébraux. La forme précoce est aussi associée à des troubles cardiaques, une hépatomégalie ainsi que de l'hypoglycémie intermittente [Andresen *et al.*, 1999; Mathur *et al.*, 1999; Strauss *et al.*, 1995].

Les principales manifestations cardiaques sont les cardiomyopathies hypertrophiques ou dilatées, les effusions péricardiques et les épisodes d'arythmie [Leslie *et al.*, 2021]. Généralement, les manifestations cardiaques apparaissent durant un intervalle allant de la période néonatale jusqu'au début de l'enfance [Leslie *et al.*, 2021; Merritt *et al.*, 2020; Pena *et al.*, 2016; Vockley *et al.*, 2016]. Les épisodes d'arythmie et les cardiomyopathies sont souvent mortels, le taux de mortalité pouvant atteindre 60 à 80 % chez les patients atteints d'une forme précoce de la maladie [Xiong *et al.*, 2014; Andresen *et al.*, 1999; Mathur *et al.*, 1999; Strauss *et al.*, 1995].

La forme intermédiaire, qui représente environ 30 % des cas, apparaît le plus souvent durant l'enfance, mais elle peut survenir jusqu'à l'adolescence. Cette forme est associée à une hypoglycémie hypocétosique et une hépatomégalie. La forme intermédiaire n'est généralement pas associée à des troubles cardiaques [Leslie *et al.*, 2021; Knottnerus *et al.*, 2018; Jones et Bennett, 2017a; Morris et Spiekerkoetter, 2016]. Cette forme de la maladie est moins souvent mortelle [Jones et Bennett, 2017a].

Les formes précoce et intermédiaire de VLCADD peuvent aussi causer la mort subite du nourrisson. D'ailleurs, de 1 à 5 % des cas de mort subite seraient causés par des troubles de l'oxydation des acides gras, dont VLCADD fait partie [Andresen *et al.*, 1999; Mathur *et al.*, 1999; Boles *et al.*, 1998; Strauss *et al.*, 1995].

2.3.2 Forme tardive

La présentation tardive peut survenir de l'adolescence à l'âge adulte. Elle est généralement associée à une rhabdomyolyse intermittente, des douleurs musculaires et/ou de la myoglobininurie qui peuvent être provoquées, notamment, par l'exercice, toute sorte d'infection, une exposition au froid, un grand stress, une consommation excessive d'alcool ou un jeûne. La grossesse et l'accouchement peuvent aussi provoquer l'apparition de symptômes comme des décompensations métaboliques et de la rhabdomyolyse, selon les membres du comité consultatif. Des dommages rénaux aigus nécessitant une dialyse peuvent également survenir [Leslie *et al.*, 2021; Jones et Bennett, 2017a; Morris et Spiekerkoetter, 2016]. Comme les symptômes observés dans la forme tardive peuvent être peu spécifiques, intermittents et ne survenir qu'en présence d'un événement déclencheur, il est possible que certaines personnes ne présentent pas de symptômes reconnaissables de VLCADD durant leur vie. Des patients qui ont des troubles musculaires à l'âge adulte ont pu avoir des antécédents d'hypoglycémie dans

leur enfance, qui sont restés sans diagnostic précis [Orphanet, 2014]. Toutefois, bien que rare, l'apparition de manifestations tardives sévères est possible et pourrait occasionner de l'insuffisance rénale, des cardiomyopathies et le décès [Hoffman *et al.*, 2006].

Tableau 2 Caractéristiques cliniques et biochimiques des trois formes cliniques de VLCADD

Forme clinique	Âge à l'apparition des symptômes	Caractéristiques cliniques principales	Caractéristiques biochimiques *	Activité résiduelle VLCAD†
Précoce	Premiers jours ou semaines de vie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypoglycémie hypocétosique ▪ Irritabilité, convulsions, coma, léthargie ▪ Troubles cardiaques ▪ Hépatomégalie ▪ Décès ▪ Rhabdomyolyse 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↑ NH₄ ▪ ↑ lactate ▪ ↑ acylcarnitines ▪ ↑ acides organiques ▪ ↓ glucose ▪ ↑ enzymes hépatiques (transaminases) ▪ ↓ facteurs de coagulation ▪ ↓ cétones ▪ ↑ créatine kinase ▪ ↑ myoglobine 	< 10 %
Intermédiaire	Enfance-adolescence	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypoglycémie hypocétosique ▪ Hépatomégalie ▪ Rhabdomyolyse 		10-20 %
Tardive	Adolescence-adulte	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rhabdomyolyse ▪ Douleurs musculaires ▪ Myoglobinurie ▪ Dommages rénaux 		10-30 %

Sources : Leslie *et al.*, 2021; NORD, 2020; Jones et Bennett, 2017b; Pena *et al.*, 2016.

* Les symptômes peuvent être observés dans toutes les formes et à divers degrés.

† Activité résiduelle de VLCAD généralement trouvée chez les patients.

Sigle : VLCAD : *very long-chain acyl-CoA dehydrogenase*.

Des membres du comité consultatif ont mentionné suivre des patients présentant toutes les formes cliniques de VLCADD. Ils ont observé la forme précoce très sévère en période néonatale, la forme intermédiaire chez des enfants avec des atteintes au foie et la forme tardive chez des adultes avec décompensations et rhabdomyolyse. Selon les membres du comité consultatif, les symptômes néonataux sont subtils et très peu spécifiques au début et ils peuvent évoluer très rapidement vers le décès si aucun traitement n'est initié. De plus, des épisodes de rhabdomyolyse peuvent être observés chez tous les patients, quelle que soit la forme clinique de VLCADD dont ils sont atteints. Ces épisodes peuvent conduire au décès dans les cas les plus graves, mais ils peuvent aussi nécessiter de l'hémodialyse. De l'insuffisance rénale est aussi observée chez certains patients suivis par des membres du comité consultatif.

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

2.4.1 Âge à l'apparition des premiers signes et symptômes

Plusieurs signes et symptômes ont été rapportés dans la littérature, notamment des vomissements, une hypoglycémie hypocétosique, des troubles neurologiques et des signes et symptômes associés à la rhabdomyolyse, à des troubles cardiaques ou des dommages au foie ([tableau 2](#)). Six études publiées avec des données précises sur l'âge de l'apparition des symptômes chez les individus repérés selon leurs signes cliniques ont été trouvées dans la littérature ([tableau 3](#)) [Shiraishi *et al.*, 2021; Knottnerus *et al.*, 2020; Shiraishi *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2015; Laforet *et al.*, 2009; Andresen *et al.*, 1999].

L'ensemble des études incluent 85 individus atteints de VLCADD identifiés après l'apparition de leurs symptômes ([tableau 3](#)). L'âge médian de l'apparition des symptômes varie entre 12 et 108 mois selon les études. Il n'a pas été possible de calculer un âge médian pour l'étude d'Andresen et ses collaborateurs [1999]. Toutefois, dans cette étude, 46 des 54 enfants ont montré des symptômes avant l'âge de 4 ans, dont 26 nouveau-nés qui ont manifesté des symptômes au cours de leurs 3 premiers jours de vie, et 12 entre 1 et 12 mois de vie. Ces derniers ont été inclus dans le groupe 3 mois – 4 ans du [tableau 3](#). En général, plus du tiers des enfants qui ont montré des symptômes l'ont fait au cours des trois premiers mois de leur vie (n = 33), alors que 32 autres patients ont développé des symptômes lorsqu'ils avaient entre 3 mois et 4 ans.

Tableau 3 Âge au moment de l'apparition des symptômes des patients atteints de VLCADD

Étude (Pays)	Âge médian à l'apparition des symptômes (mois)	Âge au moment de l'apparition des symptômes			
		0-3 mois n/total (%)	3 mois -4 ans n/total (%)	4 - 12 ans n/total (%)	≥ 13 ans n/total (%)
Shiraishi <i>et al.</i> [2021] (Japon)	36 mois (EIQ :6,5-102,0)	1/5 (20 %)	2/5 (40 %)	2/5 (40 %)	0/5 (0 %)
Shiraishi <i>et al.</i> [2019] (Japon)	18 mois (EIQ :8,5-96,0)	0/5 (0 %)	4/5 (80 %)	0/5 (0 %)	1/5 (0 %)
Li <i>et al.</i> [2015] (Chine)	12 mois (EIQ :1,0-16,0)	5/8 (63 %)	3/8 (37 %)	0/8 (0 %)	0/8 (0 %)
Laforet <i>et al.</i> [2009] (France)	108 mois (EIQ :30-120)	1/13 (8 %)	3/13 (23 %)	8/13 (61 %)	1/13 (8 %)
Andresen <i>et al.</i> [1999] (Danemark)	n.d.	26/54 (48 %)	20/54* (37 %)	0/54 (0 %)	8/54 (15 %)
Total		33/85 (38 %)	32/85* (38 %)	10/85 (12 %)	10/85 (12 %)

* 12 des 20 patients ont développé des symptômes entre 1 et 11 mois.

Abréviations : EIQ : écart interquartile; n : nombre de patients; n.d. : non déterminé.

2.4.2 Âge au diagnostic et errance diagnostique

L'âge au diagnostic des enfants atteints de VLCADD est mentionné dans trois études [Li *et al.*, 2015 ; Baruteau *et al.*, 2013; Laforet *et al.*, 2009]. Dans l'étude de Baruteau et ses collaborateurs [2013], sur les 36 individus inclus dans l'étude, 39 % ont présenté des symptômes entre 0 et 2 mois, 56 % entre 3 mois et 3 ans et 5 % entre 4 et 6 ans. L'âge médian à l'apparition des symptômes est de cinq mois dans cette étude. L'âge médian des cinq patients identifiés par repérage d'après leurs signes cliniques est de 20 mois (EIQ = 16,5 – 41,0) dans l'étude de Li et ses collaborateurs [2015]. Dans l'étude de Laforêt et ses collaborateurs [2009], l'âge médian au diagnostic des 11 patients repérés d'après leurs signes cliniques est de 23 ans (EIQ = 17 - 36).

Seules les données de l'étude de Li et ses collaborateurs [2015] et de Laforêt et ses collaborateurs [2009] ont permis de calculer la période d'errance diagnostique¹¹ vécue par les individus atteints de VLCADD, puisqu'elles incluaient à la fois l'âge à l'apparition des symptômes et au diagnostic ([tableau 4](#)). La période d'errance diagnostique augmente selon l'âge de présentation des symptômes. De l'errance diagnostique a été démontré pour tous les patients, indépendamment de la forme dont ils sont atteints, mais les individus atteints de la forme intermédiaire et tardive de VLCADD souffrent d'errance diagnostique plus longue que les individus atteints de la forme précoce. D'ailleurs, Hoffman et ses collaborateurs [2006] rapportent deux cas d'adultes qui ont présenté des symptômes au début de la vingtaine et qui ont reçu leur diagnostic 10 et 15 ans plus tard à la suite d'une insuffisance rénale, d'une rhabdomyolyse et d'une myoglobininurie.

Tableau 4 Âge au moment du diagnostic des patients atteints de VLCADD

Période d'apparition des symptômes (n)	Âge au diagnostic moyenne [min.-max.]	Errance diagnostique moyenne [min.-max.]
0-3 mois (n = 4)	16,5 mois* [15 ;18]	15,5 mois [13-18]
3 mois- 4 ans (n = 6)	131 mois [20 ;276]	115,7 mois [2-270]
4 ans-12 ans (n = 7)	342,9 mois [132 ;516]	229,7 mois [0-396]
≥ 13 ans (n = 1)	408 mois	252 mois

Source : Li *et al.*, 2015; Laforet *et al.*, 2009.

*Un enfant a eu un diagnostic post-mortem et un avait une histoire familiale de la maladie.

Abréviation : n : nombre de patients.

2.4.3 Moment opportun

Si on se base sur l'ensemble des données répertoriées dans les publications dans lesquelles l'âge de l'apparition des symptômes était mentionné, la grande majorité des enfants présentaient des symptômes avant l'âge de six ans. Cela suggère que les présentations précoce ou intermédiaire de la maladie sont les plus courantes. Parmi les 92 cas de nouveau-nés trouvés dans l'ensemble des études ([tableau 5](#)), le tiers ont présenté des symptômes au cours des deux premières semaines de leur vie [Shiraishi *et*

¹¹ Période qui sépare le moment entre l'apparition des symptômes et celui du diagnostic.

al., 2021; Shiraishi *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2015; Baruteau *et al.*, 2013; Laforet *et al.*, 2009; Andresen *et al.*, 1999].

Tableau 5 Moment opportun

Étude (pays)	Apparition des symptômes < 15 jours - n/total (%) (%)	Nouveau-nés dépistés au moment opportun au Québec ¹² (%)
Shiraishi <i>et al.</i> [2021] (Japon)	0/5 (0 %)	100 %
Shiraishi <i>et al.</i> [2019] (Japon)	0/5 (0 %)	100 %
Li <i>et al.</i> [2015] (Chine)	2/8 (25 %)	75 %
Laforet <i>et al.</i> [2009] (France)	1/13 (8 %)	92 %
Andresen <i>et al.</i> [1999] (Danemark)	26/54 (48 %)	52 %
Total	29/85 (34 %)	66 %

Abréviation : n : nombre de patients

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

¹² Afin de déterminer le moment opportun pour le Québec, un délai de 15 jours a été employé dans les calculs.

POINTS SAILLANTS

Trois formes cliniques de VLCADD sont observées : précoce, intermédiaire et tardive.

La forme précoce de VLCADD est la plus fréquente et la plus sévère.

Elle se manifeste au cours des premières semaines de vie, généralement par une hypoglycémie hypocétosique. Des troubles cardiaques et hépatiques graves, souvent mortels, sont aussi caractéristiques de la forme précoce.

VLCADD est également responsable d'une certaine proportion de cas de mort subite du nourrisson.

Les individus atteints de toutes les formes cliniques de VLCADD peuvent souffrir de crises de rhabdomyolyse.

Certains patients atteints de VLCADD pourraient rester asymptomatiques ou présenter des symptômes uniquement après un événement déclencheur.

L'errance diagnostique peut durer de plusieurs mois à plusieurs années chez les personnes atteintes de VLCADD.

Au Québec, environ 66 % des nouveau-nés recevraient le résultat de leur test de dépistage avant de développer des symptômes.

3 MODALITÉS DE TRAITEMENT ET DE SUIVI

3.1 Modalités diagnostiques

Un déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne très longue (VLCAD) doit être suspecté lors d'un test anormal au dépistage néonatal, lorsqu'un enfant présente des troubles cardiaques, lors d'une décompensation métabolique, lorsqu'un trouble hépatique est associé à une hypoglycémie et une hépatomégalie, en cas de rhabdomyolyse ou lorsqu'une myopathie est associée à une intolérance à l'exercice. Le diagnostic peut être établi par des tests biochimiques ou moléculaires [Leslie *et al.*, 2021; Arnold *et al.*, 2009].

3.1.1 Tests biochimiques

La concentration de plusieurs métabolites clés est anormale dans le déficit en VLCAD, dont principalement les acylcarnitines C14 :1, C14 :2, C14 et C12 :1. Un échantillon de plasma ou de sang séché peut être utilisé pour le dosage des acylcarnitines, qui est fait par spectrométrie de masse en tandem. La sensibilité de la technique est plus grande si l'échantillon a été récolté durant une période de stress métabolique. Des détails supplémentaires sur la technique, les valeurs seuils ainsi que la sensibilité et la spécificité du test sont présentés à la [section 4](#). Si un diagnostic doit être posé post-mortem, un échantillon de plasma, de foie ou de bile peut être utilisé pour mesurer l'élévation des acylcarnitines. Des analyses histochimiques peuvent aussi être effectuées sur un échantillon de foie pour mettre en évidence des stéatoses microvésiculaires [Leslie *et al.*, 2021].

3.1.2 Tests génétiques

L'approche moléculaire principale consiste à faire le séquençage complet du gène *ACADVL*. Avec cette technique, de 95 à 97 % des cas suspectés auront un variant pathogénique identifiable [Leslie *et al.*, 2021]. Si aucune des mutations connues n'est présente, des analyses génétiques supplémentaires peuvent être effectuées afin de détecter des délétions ou des duplications moins courantes. Plusieurs autres gènes, en fonction de la nature des manifestations cliniques, peuvent aussi être analysés en même temps que *ACADVL* lorsqu'un diagnostic différentiel s'avère nécessaire, si d'autres conditions concomitantes sont suspectées ou si les résultats des analyses biochimiques sont équivoques.

3.1.3 Tests complémentaires

Si une seule mutation est observée ou si la suspicion d'un déficit en VLCAD est grande, mais que l'analyse moléculaire ne permet pas de confirmer le diagnostic, un test *in vitro* peut être effectué afin de clarifier le diagnostic. Une analyse de l'oxydation des acides gras dans des fibroblastes en culture, souvent appelée *in vitro probe study*, est le test le plus souvent utilisé en clinique [Leslie *et al.*, 2021]. L'analyse de l'activité enzymatique de VLCAD dans des leucocytes, des fibroblastes en culture ou dans différents organes peut aussi être effectuée dans certains laboratoires cliniques. Des laboratoires de recherche

peuvent aussi quantifier l'expression de la protéine VLCAD extraite de fibroblastes en culture par immunobuvardage.

3.1.4 Situation au Québec

Après un résultat positif au dépistage néonatal, le diagnostic est établi par la quantification des acylcarnitines plasmatiques et des acides organiques urinaires, une consultation en cardiologie (échographie et électrocardiogramme (ECG)), des tests de laboratoire de routine (glycémie, gaz sanguins, électrolytes, créatine kinase (CK), tests de fonction hépatique) et le séquençage du gène *ACADVL*. Les membres du comité consultatif ont mentionné qu'au Québec il est très rare d'effectuer des analyses de l'activité enzymatique. L'algorithme de prise en charge et de confirmation diagnostique, adapté d'Arnold et ses collaborateurs [2009], est consultable sur le site du MSSS¹³.

3.2 Modalités de traitement et de suivi

Des lignes directrices, un guide de prise en charge, un ouvrage de référence et une revue systématique contenant de l'information sur le suivi, la prise en charge nutritionnelle et le traitement des patients atteints de VLCADD ont été retenus [Van Calcar *et al.*, 2020; Yamada et Taketani, 2019; Arnold *et al.*, 2009; Spiekerkoetter *et al.*, 2009a; 2009b].

3.2.1 Traitement des patients atteints de VLCADD soupçonné ou confirmé durant les périodes asymptomatiques

Les nouveau-nés chez qui on soupçonne une atteinte par VLCADD devraient être soumis à un protocole de gestion du jeûne en attendant de recevoir leur diagnostic. De plus, lorsqu'ils sont asymptomatiques, les nouveau-nés peuvent continuer à être allaités ou à boire du lait maternel sans supplémentation de triglycérides à chaînes moyennes sous forme d'huile (TCM).

Une fois le diagnostic confirmé, pour un nouveau-né atteint de la forme précoce de VLCADD, la principale source de nutrition devrait être de la nourriture médicale pauvre en acides gras à chaîne longue (AGCL) et riche en TCM. Pour les nouveau-nés atteints de la forme intermédiaire, l'alimentation avec du lait maternel est permise, mais une supplémentation en nourriture médicale pauvre en AGCL et riche en TCM devrait être envisagée lors de l'apparition de symptômes. Pour le nouveau-né atteint de la forme légère, l'alimentation avec du lait maternel est permise aussi longtemps que l'enfant en reçoit suffisamment, qu'il suit bien sa courbe de croissance et si on s'assure de respecter les recommandations sur les périodes de jeûne.

Ensuite, les recommandations sur la quantité totale d'acides gras à longues et moyennes chaînes à consommer sont déterminées selon l'âge et le type de VLCADD [Van Calcar *et al.*, 2020; Jones et Bennett, 2017a; Morris et Spiekerkoetter, 2016].

¹³ <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2018/18-918-01W.pdf>.

Ces recommandations peuvent changer lors de manifestations cliniques. La quantité de glucides, de protéines, d'acides gras ainsi que de liquides à consommer doit aussi être adaptée en fonction de l'âge ou de la sévérité des restrictions alimentaires. Afin d'éviter la survenue des symptômes et de décompensations métaboliques, les individus atteints de VLCADD ne devraient pas jeûner plus de quelques heures à la fois, selon leur âge [Van Calcar *et al.*, 2020; Morris et Spiekerkoetter, 2016]. Pour les individus qui présentent un phénotype sévère, surtout ceux qui ont des complications cardiaques et ne peuvent pas tolérer de longues périodes de jeûne, une alimentation par tube naso-gastrique peut être envisagée si la collation n'est pas suffisante ou si l'alimentation est difficile [Van Calcar *et al.*, 2020; Morris et Spiekerkoetter, 2016]. De plus, afin de diminuer l'apparition de la rhabdomyolyse chez un patient atteint de la forme tardive, une alimentation riche en glucides peut être recommandée [Van Calcar *et al.*, 2020; Jones et Bennett, 2017a].

3.2.2 Traitement lors d'une infection ou d'un épisode symptomatique

Durant un épisode de symptômes ou d'infection, il est important de limiter l'apport en acides gras à chaîne longue en fonction de l'intensité des symptômes afin de diminuer le risque de décompensation métabolique. Aux premiers signes et symptômes, une boisson contenant du glucose (concentration et quantités varient selon l'individu) doit être prise toutes les deux à trois heures jusqu'à la régression des symptômes [Morris et Spiekerkoetter, 2016]. Un protocole d'urgence est appliqué si les symptômes nécessitent une hospitalisation. D'ailleurs, lors d'un épisode de décompensation métabolique, une perfusion intraveineuse de glucose (dextrose 10 %) est nécessaire, et rapidement [Van Calcar *et al.*, 2020; Jones et Bennett, 2017a; Morris et Spiekerkoetter, 2016].

Pour les individus atteints d'une forme sévère et qui présentent des troubles cardiaques, une intervention nutritionnelle stricte qui inclut de la nourriture médicale pauvre en AGCL et riche en TCM doit être instaurée rapidement. Lors d'un épisode de rhabdomyolyse, la source d'énergie principale devrait être des glucides (oraux ou intraveineux). Une bonne hydratation est aussi nécessaire [Van Calcar *et al.*, 2020; Jones et Bennett, 2017a].

3.2.3 Suivi

Une évaluation nutritionnelle qui inclut l'analyse de l'alimentation, des aptitudes à s'alimenter et du niveau d'activité devra être faite toutes les une à quatre semaines durant la première année de vie. Ensuite, cette évaluation pourra être faite aux un à six mois entre l'âge d'un à sept ans et tous les six à douze mois par la suite, même à l'âge adulte; la fréquence et l'intensité du suivi seront déterminées, notamment, en fonction des analyses métaboliques. Durant ces rencontres, les paramètres physiques comme le poids, la grandeur et l'indice de masse corporelle (IMC) devraient être mesurés, ainsi que la circonférence crânienne mesurée jusqu'à l'âge de 3 ans. Un ajustement du traitement nutritionnel peut-être fait au besoin. De même, une évaluation psychologique devrait être effectuée afin de suivre le développement cognitif. Pour les individus atteints des formes moins sévères, le suivi pourrait être simplifié.

Des analyses sanguines de routine : CK, carnitines – libres, totales et estérifiées –, numération, glucose, fer et acylcarnitines doivent être effectuées tous les trois mois durant la première année de vie, tous les trois à six mois au cours des six années suivantes et tous les six mois par la suite. Pour les individus qui ont des restrictions alimentaires, les niveaux des vitamines A, D, E ainsi que des acides gras essentiels devront aussi être surveillés.

Si l'individu a des problèmes cardiaques, il devra subir des tests sanguins (troponine, protéine natriurétique B) et des échographies en fonction du phénotype, en plus du suivi régulier.

3.2.4 Exercice

L'exercice physique adapté devrait être encouragé chez les individus atteints de VLCADD. Son niveau d'intensité doit être approprié selon l'âge de l'individu atteint et l'intensité de ses symptômes. Pour augmenter la tolérance à l'effort, un supplément de TCM pourrait être consommé avant l'activité physique [Van Calcar *et al.*, 2020; Jones et Bennett, 2017a].

3.3 Efficacité du traitement et pronostic

Le pronostic des individus atteints de VLCADD n'est pas clairement défini, mais il semble s'améliorer grâce à une meilleure prise en charge, surtout pour les personnes atteintes de la forme intermédiaire ou tardive [Leslie *et al.*, 2021; Maguolo *et al.*, 2020; Orphanet, 2014]. Une prise en charge précoce peut être obtenue, entre autres, par un dépistage néonatal ou par test prénatal ou tôt après la naissance en raison de l'historique familial. La mortalité est cependant très élevée chez les patients atteints de la forme précoce s'il n'y a pas de diagnostic rapide ou de dépistage néonatal [Marsden *et al.*, 2021; Wilcken, 2010; Spiekerkoetter *et al.*, 2009a]. Dans la littérature, certains auteurs n'ont pas observé de décès [Rovelli *et al.*, 2019; Knottnerus *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2014; Laforet *et al.*, 2009] ou ont observé un taux de mortalité sous la barre des 15 % [Pena *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2015; Spiekerkoetter *et al.*, 2009a], tandis que d'autres ont relevé un taux de mortalité variant entre 60 et 80 % [Obaid *et al.*, 2018; Baruteau *et al.*, 2013; Andresen *et al.*, 1999]. Ces variations dans le taux de mortalité dépendent en partie de la proportion de patients atteints de la forme précoce trouvés dans les groupes et du nombre de patients par groupe.

Une prise en charge précoce, notamment par un traitement nutritionnel strict, a montré des effets positifs sur les patients et pourrait renverser la majorité des symptômes, même cardiaques [Van Calcar *et al.*, 2020; Kim *et al.*, 2018]. Bien que la morbidité puisse être élevée en raison d'une cardiomyopathie, les troubles cardiaques pourraient eux aussi être réversibles avec des soins intensifs précoces et une modification de l'alimentation qui inclut la prise de suppléments de TCM. Une proportion de patients allant de 10 % à 20 % pourraient souffrir d'épisodes de rhabdomyolyse même avec un traitement nutritionnel [Wilcken, 2010]. Toutefois, dans une cohorte de 75 patients identifiés ou non par le dépistage néonatal, 38 % souffraient de faiblesse musculaire intermittente et de

douleurs malgré l'adhésion au traitement [Spiekerkoetter *et al.*, 2009a]. Un suivi sur les plans neurologique et cognitif des patients atteints de VLCADD est souhaitable, puisque certains d'entre eux ont démontré des troubles d'apprentissage, de langage ou moteurs [Waisbren *et al.*, 2013].

Les membres du comité consultatif ont mentionné que le traitement apporte beaucoup d'avantages, avec l'exercice physique surtout, sur la prévention de crises de rhabdomyolyse. De plus, beaucoup d'hospitalisations sont prévenues avec l'application d'un protocole de « jour de maladie » adéquat. Ce protocole représente un énorme avantage, même chez les cas sévères, toujours selon les membres du comité consultatif.

Il y aurait un avantage préventif pour une personne à connaître son état, même si elle est atteinte de la forme tardive. Certains médicaments peuvent provoquer des symptômes, comme les statines qui sont à éviter, ainsi que la sédation par des gaz anesthésiants volatils contenant de fortes doses d'acides gras à longue chaîne (p. ex. propofol et étomidate). Lors d'une chirurgie, la période de jeûne précédant et suivant l'intervention peut aussi être critique [Leslie *et al.*, 2021; Scalais *et al.*, 2015; Vellekoop *et al.*, 2011]. Les protocoles pré et postopératoires sont adaptés pour réduire les périodes de jeûne et subvenir aux besoins caloriques des patients. Connaître son état permet aussi d'éviter des errances dans le diagnostic de douleurs musculaires ou d'une rhabdomyolyse chez une personne auparavant asymptomatique [Jones et Bennett, 2017a]. Une personne atteinte de VLCADD pourra aussi adapter son comportement face au jeûne, à l'activité physique extrême et éviter les régimes visant la perte de poids, surtout de type Keto ou cétogène [Leslie *et al.*, 2021].

Les femmes qui ont un statut de porteur, enceintes d'un enfant atteint d'un déficit dans le métabolisme des acides gras, dont VLCADD, sont à risque de développer plusieurs complications graves durant la grossesse, qui peuvent mener à une morbidité et une mortalité maternelle significatives [Shekhawat *et al.*, 2005]. Des complications peuvent survenir, comme la stéatose hépatique aigüe de la grossesse (SHAG), le syndrome HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*), l'infarctus du placenta ainsi que la prééclampsie. En plus d'être dangereuses pour la mère, ces complications touchent les nouveau-nés et peuvent conduire à des accouchements prématurés et des retards de croissance. Il y a une possibilité de récurrence au cours des grossesses subséquentes [Browning *et al.*, 2006; Shekhawat *et al.*, 2005].

POINTS SAILLANTS

Le diagnostic de VLCADD peut être établi par des tests biochimiques ou moléculaires à la suite de l'apparition de symptômes ou à l'aide du dépistage néonatal.

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

Une évaluation nutritionnelle et biochimique qui inclut la prise des mesures anthropométriques, l'analyse de l'alimentation, du niveau d'activité ainsi que de différents marqueurs sanguins devra être effectuée régulièrement chez les individus atteints de VLCADD en tenant compte de leur âge et de leurs symptômes.

Le traitement rapide semble améliorer le pronostic chez des patients atteints de VLCADD, et il peut même faire disparaître les troubles cardiaques déjà présents chez certains individus.

Une prise en charge précoce pourrait permettre à de nombreux patients de demeurer asymptomatiques, surtout ceux atteints de la forme intermédiaire ou tardive.

Le fait de se savoir atteint de VLCADD est associé à certaines modalités préventives :

- éviter des médicaments pouvant entraîner l'apparition de symptômes (p. ex. statines, gaz anesthésiant à base d'acides gras à longue chaîne);
- prévention des jeûnes pré ou postchirurgie;
- réduction de l'errance dans le diagnostic des douleurs musculaires;
- adaptation du comportement face au jeûne, à l'activité physique extrême et aux régimes de type cétogène.

4 PERFORMANCE DU TEST DE DÉPISTAGE

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

4.1 Performance du dépistage au Québec

Au Québec, le prélèvement de sang du nouveau-né est fait entre 24 et 48 heures de vie. Différents marqueurs sont employés afin de dépister le VLCADD chez les nouveau-nés. Les marqueurs principaux sont les ratios C14 :1/C2 et C14 :1. Les marqueurs secondaires sont les ratios C14:1/C16 ainsi que C14 : 2. Le VLCADD est dépisté au Québec depuis le 4^e trimestre de 2018 et, depuis, moins de 5 nouveau-nés ont reçu un diagnostic positif alors que le nombre de résultats faux positifs s'élève à 76. Parmi ces nouveau-nés, 44 avaient un statut de porteur déterminé à l'étape de la confirmation diagnostique.

4.2 Description des études primaires

Dix-huit études provenant de programmes de dépistage ont été retenues pour l'évaluation de la performance [Martín-Rivada *et al.*, 2022; Luders *et al.*, 2021; Lund *et al.*, 2020; Sorensen *et al.*, 2020; Atkins *et al.*, 2019; David *et al.*, 2019; Lin *et al.*, 2019; Wang T. *et al.*, 2019; Merinero *et al.*, 2018; Diekman *et al.*, 2016; Lim *et al.*, 2014; Merritt *et al.*, 2014; Lindner *et al.*, 2011; Niu *et al.*, 2010; Vilarinho *et al.*, 2010; Frazier *et al.*, 2006; Schulze *et al.*, 2003; Zytkevicz *et al.*, 2001]. L'ensemble des données et indicateurs rapportés dans cette section ont été extraits ou calculés par l'INESSS à partir de l'information disponible. Quatre de ces études ont été réalisées en Asie, dix en Europe et quatre en Amérique du Nord. Ces 17 études ont été menées auprès de 164 000 à 9 218 538 nouveau-nés soumis au dépistage néonatal entre 1998 et 2019 (annexe E, [tableau E-1](#)).

4.2.1 Test de dépistage

Dans les différentes études, le marqueur principal le plus fréquent est le C14:1. Des marqueurs secondaires sont aussi employés comme C14, C12 :1 et C16 ainsi que différents ratios C14:1/C0, C14:1/C2, C14:1/C16 et C14:1/C12. Aucun programme n'inclut de test de deuxième intention. La plupart des programmes de dépistage utilisent les mêmes marqueurs que le Québec dans leurs analyses, seuls ou en combinaison. La valeur seuil pour le C14 :1 employée dans les études se situe entre 0,27 et 0,9 $\mu\text{mol/L}$ ([tableau 6](#)). Lorsque le ratio C14:1/C2 est employé, ce dernier se situe entre 0,01 et 0,035. Les marqueurs C14:1/C16 (ratio entre 0,09 et 0,9) ainsi que C14:2 (valeur seuil entre 0,087 et 0,17 $\mu\text{mol/L}$) sont toutefois moins souvent employés par les différents programmes de dépistage. En 2011, Lund et ses collaborateurs [2020] ont changé les valeurs, passant de 0,5 à 1,0 U pour le C14 :1, de 0,02 à 0,034 pour le ratio C14:1/C0 et de 0,035 à 0,069 pour le ratio C14:1/C2 afin d'optimiser la performance du test, de

réduire le taux de faux positifs et pour compenser les changements dans la méthode d'analyse.

Pour l'ensemble de ces études, 268 résultats vrais positifs ont été repérés parmi 20,9 millions de nouveau-nés qui ont été soumis au dépistage néonatal, ce qui correspond à environ 1 cas sur 77 831 participants.

En prenant en considération les treize études qui ont rapporté le nombre de vrais (121) et de faux positifs (451), 79 % des nouveau-nés orientés vers un bilan diagnostique ont eu un résultat faux positif ([tableau E-1](#), [tableau 6](#)). Chez un nouveau-né, la concentration de C14 :1 peut être tributaire de l'alimentation et donc mener à des résultats faux positifs ou faux négatifs pour VLCADD [Remec *et al.*, 2021; Wang B. *et al.*, 2019]. Un résultat faux positif peut aussi être trouvé chez un porteur hétérozygote [Diekman *et al.*, 2015; Merritt *et al.*, 2014].

4.2.2 Faux négatifs

Une seule étude rapporte des faux négatifs [Diekman *et al.*, 2015]. Une analyse rétrospective des résultats de dépistage avec des valeurs seuils différentes aurait pu repérer cinq individus dont le résultat était faux négatif avec les premiers seuils employés¹⁴. Cependant, comme des symptômes peuvent apparaître à l'âge adulte, la période couverte par les études de programme pourrait ne pas avoir été suffisamment longue pour trouver tous les cas tardifs. Un suivi systématique des faux négatifs ne semble pas avoir été effectué par l'ensemble des différents programmes. Toutefois, des résultats faux négatifs sont trouvés dans la littérature parmi les études non retenues pour les analyses de performance. Une étude de cohortes a identifié un faux négatif diagnostiqué à l'âge de 12 mois à la suite d'un épisode d'hypoglycémie [Wilcken *et al.*, 2003]. Le programme de dépistage a changé ses valeurs seuils par la suite. À l'aide de l'analyse rétrospective des valeurs du ratio C14 :1/C2 des nouveau-nés soumis au dépistage depuis 2007, Bleeker et ses collaborateurs [2019] rapportent 9 cas faux négatifs sur environ 187 000 naissances. Six de ces patients étaient asymptomatiques au moment du diagnostic, tout comme trois membres de leur fratrie. Cette découverte a permis un ajustement des valeurs seuils de la plateforme de dépistage aux Pays-Bas. Ficicioglu et ses collaborateurs [2010] ont aussi repéré un cas de faux négatif chez un patient après son décès.

S'il n'y a pas de facteur de stress, le test pourrait s'avérer négatif. Le moment du prélèvement semble aussi un facteur à retenir pour le test de dépistage de VLCADD, puisque la positivité du test pourrait être transitoire. Spiekerkotter et ses collaborateurs [2010] suggèrent un prélèvement entre 36 et 72 heures de vie. Cependant, dans les études de programmes trouvées, aucun faux négatif n'a été détecté même si le prélèvement était fait plus tôt.

¹⁴ Ces changements de seuils peuvent toutefois toucher le nombre de faux positifs.

4.3 Résultats sur la performance

Le [tableau 6](#) présente les résultats sur la sensibilité, la spécificité, le taux de référence, le taux de détection et la valeur prédictive positive, calculés à partir des données disponibles dans les études primaires retenues. Pour les dix-huit études retenues, le nombre de patients atteints de VLCADD a varié entre 0 et 122.

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. D'après les normes du PQDNSU, un test de dépistage doit avoir une sensibilité supérieure à 99 % [MSSS, 2018b]. Les données disponibles dans 13 études ont permis de calculer une sensibilité du test de 100 % ([tableau 6](#)), alors qu'une étude a obtenu une sensibilité de 50 % [Diekman *et al.*, 2015]. À noter que la sensibilité n'a pas pu être calculée dans cinq études, soit parce que le nombre de faux négatifs observé n'était pas précisé, qu'aucun vrai résultat positif n'avait été obtenu ou parce que le nombre total de nouveau-nés qui avaient présenté un résultat positif au dépistage n'avait pas été spécifié ([tableau 6](#)). [Diekman *et al.*, 2015]. Certaines limites sont à retenir quant à la sensibilité qui pourrait avoir été surestimée, puisqu'il est possible que des faux négatifs aient été manqués. De plus, le faible nombre de patients repérés dans certaines études entraîne une imprécision relativement aux estimations de la sensibilité, ce qui pourrait expliquer les larges intervalles de confiance obtenus.

D'après les normes du PQDNSU, un test de dépistage doit avoir une spécificité supérieure à 99 % [MSSS, 2018b]. Toutefois, les membres du comité consultatif en dépistage des EIM de l'INESSS ont établi à 99,975 % la spécificité minimale pour un test de dépistage. La spécificité a été estimée entre 99,981 % et 100 % pour les 13 études où il a été possible de la calculer ([tableau 6](#)). Les auteurs de quatre études n'ayant pas précisé le nombre de faux positifs obtenus, la spécificité n'a pu être calculée dans ces cas [Luders *et al.*, 2021; Lindner *et al.*, 2010; Vilarinho *et al.*, 2010].

La valeur prédictive positive (VPP) a varié entre 0 et 83,33 % ([tableau 6](#)). Niu et ses collaborateurs [2010] n'ont identifié aucun nouveau-né atteint de VLCADD et un faux positif, ce qui explique une valeur nulle (0 %) de la VPP. À noter que certaines études ont changé leurs valeurs seuils et de ratios en cours de programme afin d'augmenter leur valeur prédictive positive [Luders *et al.*, 2021; Lund *et al.*, 2020; Atkins *et al.*, 2019]. Le faible nombre de patients soumis au diagnostic dans certaines études entraîne une imprécision concernant les estimations de la valeur prédictive positive, ce qui pourrait avoir occasionné les larges intervalles de confiance obtenus.

4.3.2 Taux de référence et taux de détection

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

Les données disponibles dans 15 études ont permis de calculer un taux de référence de 0,17 à 21 nouveau-nés sur 100 000 participants, ce qui satisfait à la norme établie par le PQDNSU qui vise un taux de référence inférieur à 35 nouveau-nés sur 100 000 participants au dépistage (norme 3.5; [MSSS, 2018b]) ([tableau 6](#)).

Le taux de détection a été calculé ainsi : 1 cas sur 32 011 à 250 000 participants au dépistage pour 14 études ([tableau 6](#)). Une étude n'avait identifié aucun nouveau-né atteint de VLCADD [Niu *et al.*, 2010].

Tableau 6 Données sur la performance du test de dépistage néonatal sanguin par MS/MS de VLCADD

Étude Pays (région)	Période (n)	VP	FN	FP	Sensibilité (IC95 %)	Spécificité (IC95 %)	Taux de référence (sur 100 000)	Taux de détection	VPP (IC95 %)
Martín-Rivada <i>et al.</i> [2022] Espagne (Madrid)	2011-2019 (n = 592 822)	13	0	n.r	100 % (77,190-100)	n.d.	n.d.	1 : 45 602	n.d.
Luders <i>et al.</i> [2021] * Allemagne	2006-2018 (n = 9 210 067)	122	0	n.r.	n. d.	n. d.	2,00	1 : 75 562	6,84
Sorensen <i>et al.</i> [2020] Suède	2010-2019 (n = 1 000 334)	24	0	22	100 % (86,202-100)	99,998 % (99,997-99,999)	4,60	1 : 41 681	52,17 % (38,14-65,88)
Lund <i>et al.</i> [2020] Danemark, Îles Féroé et Groenland	Pilote : 2002-2009 Prog. : 2009-2019 (n = 967 780)	5	0	15	100 % (56,552-100)	99,998 % (99,997-99,999)	2,07	1 : 193 556	25,0 % (11,19-46,87)
Atkins <i>et al.</i> [2019] États-Unis (Iowa)	2005-2017 (n = 493 749)	2	n. r.	96 [†]	n. d.	99,981 % (99,976-99,984)	20,66	1 : 246 875	2,04 % (0,56-7,14)
Wang T. <i>et al.</i> [2019] Chine (Suzhou)	2014-2018 (n = 352 119)	5	0	6	100% (56,552-100)	99,998 % (99,996-99,999)	3,12	1 : 70,424	45,46 % (21,27-71,99)
David <i>et al.</i> [2019] République tchèque	Prog. : 2010-2017 (n = 888 891)	4	0	62	100 % (51,011-100)	99,993 % (99,991-99,995)	7,42	1 : 222 223	6,06 % (2,38-14,57)
Lin <i>et al.</i> [2019] Chine (Quanzhou)	Prog. : 2014-2018 (n = 364 545)	3	0	n.r	100 % (43,850-100)	n.d.	n. d.	1 : 121 515	n.d.
Merinero <i>et al.</i> [2018] Espagne	2011-2015 (n = 619 906)	12	n. r.	24 [‡]	n.d.	99,996 % (99,994-99,997)	5,81	1 : 51,659	33,33 % (20,22-49,67)
Diekman <i>et al.</i> [2016] Pays-Bas	Prog. : 2007-2010 (n = 742 728)	6	6	3	50 % (25,378-74,622)	100 % (99,999-100)	1,62	1 : 123 788	66,67 % (35,42-87,94)
Merritt <i>et al.</i> [2014] États-Unis	Prog. : 2005-2009 (n = 2 802 504)	52	n. r.	179 [§]	n.d.	99,994 % (99,993-99,994)	8,64	1 : 53,894	22,51 % (17,60-28,32)

Étude Pays (région)	Période (n)	VP	FN	FP	Sensibilité (IC95 %)	Spécificité (IC95 %)	Taux de référence (sur 100 000)	Taux de détection	VPP (IC95 %)
Lim <i>et al.</i> [2014] Singapour	Pilote : 2006-2010 Prog. : 2010-2014 (n = 177 267)	4	0	7	100 % (51,011-100)	99,996 % (99,992-99,998)	6,21	1 : 44 317	36,36 % (15,17-64,62)
Lindner <i>et al.</i> [2011] * Allemagne	Pilote : 1999-2005 Prog. : 2005-2009 (n = 1 084 195)	6	0	n.r.	100 % (60,967-100)	n. d.	n. d.	1 : 180 699	n.d.
Niu <i>et al.</i> [2010] Taiwan	Pilote : 2000-2006 (n = 592 717)	0	0	1	n.d.	100 % (99,999-100)	0,17	n.d.	0 % (0-79,35)
Vilarinho <i>et al.</i> [2010] Portugal	Prog. : 2004-2008 (n = 316 243)	3	0	n.r.	100 % (43,850-100)	n.d.	n.d.	1 : 105 415	n.d.
Frazier <i>et al.</i> [2006] États-Unis	Prog. : 2003-2004 (n = 239 415)	5	0	1	100 % (56,552-100)	100 % (99,998-100)	2,51	1 : 47 883	83,33 % (43,65-97,00)
Schulze <i>et al.</i> [2003] * Allemagne	Prog. : 1998-2001 (n = 250 000)	1	0	31	100 % (20,665-100)	99,988 % (99,982-99,991)	13,2	1 : 250 000	3,13 % (0,55-15,74)
Zytkovicz <i>et al.</i> [2001] États-Unis	Pilote : 1999-2001 (n = 164 000)	1	0	3	100 % (20,655-100)	99,998 % (99,995-99,999)	2,44	1 : 164 000	25 % (4,56-69,94)

Abréviations : IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; n.d. : non disponible ; VPP : valeur prédictive positive

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

† Sur les 96 faux positifs, 45 avaient un statut de porteur et 30 avaient un statut de porteur indéterminé. Quatre cas ont été perdus au suivi.

‡ 7 résultats FP et 17 porteurs.

§ Les 179 résultats faux positifs (faux positifs et autres diagnostics) n'incluent pas les 11 nouveau-nés qui ont été perdus au suivi avant la confirmation diagnostique. Sur les 179 faux positifs, 55 avaient un statut de porteur.

|| Les auteurs ont tenu compte de ce nouveau-né atteint de VLCADD même s'il n'avait pas été testé sur le plan enzymatique en raison du refus des parents.

POINTS SAILLANTS

Au Québec, VLCADD est dépisté depuis 2018. Moins de 5 nouveau-nés ont eu un diagnostic positif de VLCADD, 76 ont eu un résultat faux positif dont 44 avaient un statut de porteur.

Le dépistage est fait par MS/MS. Les marqueurs principaux employés au Québec sont le C14 :1 et le ratio C14 :1/C2. Ces marqueurs servent aussi dans les divers programmes de dépistage des études retenues.

Étant donné que la concentration de C14 :1 est sensible à l'alimentation ou au stress métabolique, un nouveau-né, surtout s'il est atteint de la forme tardive, pourrait obtenir un résultat faux négatif à son test de dépistage.

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

5 EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL

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

5.1 Description et limites des études primaires

La revue de la littérature a permis de repérer cinq études observationnelles rétrospectives contenant des données à la fois sur des patients soumis au dépistage et repérés cliniquement [Olsson *et al.*, 2022; Maguolo *et al.*, 2020; Bleeker *et al.*, 2019; Kang *et al.*, 2018; Spiekerkoetter *et al.*, 2009a]. Une de ces études a traité plus directement de l'efficacité du dépistage néonatal de VLCADD en effectuant des comparaisons formelles entre ces groupes [Bleeker *et al.*, 2019]. Les caractéristiques de ces études sont présentées au [tableau 7](#).

Ces études comportent toutefois des limites et des biais importants. Les grilles d'évaluation standardisées des différents paramètres cliniques n'ont pas toujours été appliquées ou n'ont pas été décrites. Pour toutes les études, un manque de précision attribuable à la petite taille des groupes rend les conclusions des analyses incertaines. Le dépistage néonatal a aussi repéré des cas plus légers et vraisemblablement asymptomatiques, ce qui induit un biais en faveur du dépistage. Seule l'étude de Bleeker et ses collaborateurs [2019] inclut des analyses statistiques. De plus, les données cliniques ont été obtenues à partir du dossier médical des patients, ce qui a pu entraîner un biais de classification. La durée du suivi est aussi différente entre les groupes de patients soumis au dépistage et ceux repérés cliniquement. Finalement, les détails sur le traitement ne sont pas disponibles pour tous les participants.

Dans l'étude de Bleeker et ses collaborateurs [2019], le groupe de patients soumis au dépistage était composé des patients qui avaient obtenu un résultat faux négatif au dépistage, laissant croire qu'ils pourraient présenter une forme plus légère. La majorité des complications musculaires se produisent à l'adolescence, et le groupe de patients soumis au dépistage n'avait pas encore atteint cet âge. De plus, les patients repérés d'après leurs signes cliniques étaient nés avant l'implantation du programme de dépistage. Les traitements et le suivi médical pourraient s'être améliorés avec les années. Peu de maladies cardiaques, mis à part des anomalies du rythme cardiaque, ont été trouvées chez les patients de cette étude, et ce, qu'ils aient été soumis au dépistage ou repérés cliniquement. Ces troubles sont souvent présents chez les patients atteints de la forme la plus sévère avec une activité enzymatique faible. Peu de patients de ce type sont inclus dans cette cohorte. Les individus repérés par le dépistage néonatal avaient en moyenne une activité enzymatique (mesurée dans des lymphocytes) plus grande que les patients repérés sur la base de leurs symptômes cliniques suggérant un phénotype plus léger. Toutefois, la mesure de l'activité enzymatique peut aider à prédire la sévérité des symptômes des individus atteints de VLCADD, mais la corrélation entre la sévérité de la maladie et l'activité enzymatique n'est pas parfaite.

L'étude de Maguolo et ses collaborateurs [2020] inclut un adulte repéré cliniquement qui présentait des symptômes compatibles avec la forme tardive de VLCADD. Les enfants repérés par le dépistage sont plus jeunes et pourraient ne pas avoir encore développé de complications musculaires.

Tableau 7 Caractéristiques des études retenues pour l'évaluation de l'efficacité du dépistage néonatal de VLCADD

Étude (pays)	Issues cliniques évaluées	Dépistage néonatal			Repérage clinique		
		n	Type de VLCADD	Durée du suivi	n	Type de VLCADD	Durée du suivi
Spiekerkoetter <i>et al.</i> [2009a] (Allemagne)	Décès hypoglycémie, troubles cardiaques, myopathie	18 (2)*	n. r.	7 ans [†]	10	n.r.	n. r
Kang <i>et al.</i> [2018] (Corée du Sud)	Rhabdomyolyse, troubles cardiaques	5	n. r.	10 mois-5,8 ans [‡]	1	n. r.	3,9 ans
Bleeker <i>et al.</i> [2019] (Pays-Bas)	Décès, hypoglycémie, troubles cardiaques, myopathie	37	Selon l'activité enzymatique	2-11 ans [‡]	27	Selon l'activité enzymatique	11-47 ans [‡]
Maguolo <i>et al.</i> [2020] (Italie)	Hypoglycémie, troubles cardiaques, myopathie	4	n.r.	25 ±16 mois [§]	1	n. r.	23 ans
Olsson <i>et al.</i> [2022] (Suède)	Hypoglycémie, rhabdomyolyse, score de sévérité clinique, troubles cardiaques	20	n.r.	5,3 ans [§]	2	n. r.	5,3 ans [§]

* Deux patients repérés par dépistage familial.

[†] Durée maximale du suivi.

[‡] Intervalle.

[§] Moyenne.

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

5.2 Issues cliniques

5.2.1 Hypoglycémie

Les épisodes d'hypoglycémie sont communs chez les patients atteints de la forme précoce ou intermédiaire de VLCADD. Trois des quatre articles retenus incluent des données sur le nombre d'épisodes d'hypoglycémie selon le mode de repérage ([tableau 8](#)) [Maguolo *et al.*, 2020; Bleeker *et al.*, 2019; Spiekerkoetter *et al.*, 2009a].

Dans l'étude de Spiekerkoetter et ses collaborateurs [2009a], de l'information sur les épisodes d'hypoglycémie était présentée pour 13 patients. Les crises d'hypoglycémie semblaient plus fréquentes chez les patients non soumis au dépistage ([tableau 8](#)). Le nombre d'épisodes d'hypoglycémie ou l'âge à la survenue de cette complication ne sont pas mentionnés.

Dans l'étude de Bleeker et ses collaborateurs [2019], les patients identifiés avant l'instauration du programme de dépistage néonatal sont statistiquement plus nombreux à avoir subi au moins un épisode d'hypoglycémie que les patients repérés par le dépistage néonatal ([tableau 8](#)). Un des quatre patients repérés cliniquement ainsi que deux des trois patients soumis au dépistage qui sont décédés sont inclus dans les groupes. L'âge médian au premier épisode d'hypoglycémie est de 9 mois (0-18 mois) pour les patients repérés cliniquement et 3,5 mois (0-7 mois) pour les patients soumis au dépistage. En séparant les patients soumis au dépistage et ceux repérés cliniquement selon leur activité LC-FAO¹⁵, les auteurs ont pu comparer les patients atteints sévèrement (LC-FAO <10 %) soumis au dépistage (n = 2) vs ceux repérés cliniquement (n = 4) ainsi que les patients intermédiaires (LC-FAO >10 %) soumis au dépistage (n = 26) vs ceux repérés cliniquement (n=12). Dans cette analyse de sous-groupe, les effets positifs du dépistage face à l'hypoglycémie sont observés uniquement dans le groupe intermédiaire, alors qu'aucun effet n'est observé dans le groupe atteint sévèrement. Toutefois, le nombre de patients atteints sévèrement dans ces groupes était faible.

Aucun des cinq patients atteints de VLCADD inclus dans l'étude de Maguolo et ses collaborateurs [2020] n'a subi d'épisode d'hypoglycémie ([tableau 8](#)). Le patient repéré cliniquement montrait une activité enzymatique de 5 % tandis que les quatre patients identifiés par le dépistage néonatal avaient une activité enzymatique se situant entre 10 et 20 %. Les deux patients repérés cliniquement et un des patients soumis au dépistage inclus dans l'étude d'Olsson et ses collaborateurs [2022] ont subi chacun un épisode d'hypoglycémie durant leur suivi.

Tableau 8 Épisodes d'hypoglycémie

Étude	n	Mode de repérage		p
		Dépistage néonatal n/total (%)	Repérage clinique n/total (%)	
Spiekerkoetter <i>et al.</i> [2009a]	13	1/3 (33 %)	6/10 (60 %)	-
Bleeker <i>et al.</i> [2019]	60	2/37 (5 %)*	12/23 (52 %)*	< 0,000 1
Maguolo <i>et al.</i> [2020]	5	0/4 (0 %)	0/1 (0 %)	-
Olsson <i>et al.</i> [2022]	22	1/20 (5 %)	2/2 (100 %)	-

* Inclut deux nouveau-nés décédés dans le groupe soumis au dépistage et un nouveau-né décédé dans le groupe repéré cliniquement.

Abréviation : n : nombre de patients.

¹⁵ L'activité LC-FAO (oxydation des acides gras à longues chaînes) est déterminée dans des lymphocytes ou des fibroblastes en culture.

5.2.2 Troubles cognitifs et croissance

Des épisodes d'hypoglycémie peuvent mener à des troubles neurologiques et cognitifs chez un individu atteint de VLCADD. D'ailleurs, une éducation spécialisée a été nécessaire chez cinq des douze patients repérés cliniquement qui ont eu au moins un épisode d'hypoglycémie d'après l'étude de Bleeker et ses collaborateurs [2019]. Les patients qui n'ont pas subi d'épisode d'hypoglycémie ont tous atteint un niveau de scolarisation normal. Chez les deux patients soumis au dépistage qui ont subi des épisodes d'hypoglycémie, un d'eux a eu recours à de l'éducation spécialisée et l'autre est décédé à 7 mois. Aucun des cinq patients soumis au dépistage ainsi que le patient repéré cliniquement inclus dans l'étude de Kang et ses collaborateurs [2018] n'ont eu de retard de développement ou de troubles neurologiques. Les patients inclus dans l'étude de Maguolo et ses collaborateurs [2020] ont tous eu une croissance et un développement psychomoteur normaux.

5.2.3 Troubles cardiaques

Les problèmes cardiaques touchent majoritairement les patients atteints de la forme précoce de VLCADD ([tableau 9](#)). Les quatre articles retenus pour l'évaluation de l'efficacité incluent des données relatives aux manifestations cardiaques comme les cardiomyopathies et l'arythmie [Maguolo *et al.*, 2020; Bleeker *et al.*, 2019; Kang *et al.*, 2018; Spiekerkoetter *et al.*, 2009a]. Aucun patient soumis au dépistage n'a eu de cardiomyopathie, et deux patients ont vécu de l'arythmie dans l'étude de Spiekerkoetter et ses collaborateurs [2009a]. Les patients identifiés par leurs symptômes cliniques ont été plus nombreux que ceux soumis au dépistage à présenter une cardiomyopathie ou de l'arythmie ([tableau 9](#)). Il n'est pas mentionné si les patients qui présentaient une cardiopathie pouvaient aussi présenter de l'arythmie. Les données de trois patients soumis au dépistage et de dix patients repérés cliniquement étaient disponibles pour cette complication. Kang et ses collaborateurs [2018] rapportent une cardiomyopathie hypertrophique chez deux des cinq patients soumis au dépistage et pour le seul patient repéré cliniquement.

Dans l'étude de Bleeker et ses collaborateurs [2019], une cardiomyopathie a été observée chez 5 patients repérés cliniquement sur 23 (22 %) comparativement à 4 patients soumis au dépistage sur 37 (11 %) sans différence statistiquement significative ($p < 0,29$) ([tableau 9](#)). En revanche, les patients repérés sur la base de leurs symptômes cliniques ont été statistiquement plus nombreux à présenter de l'arythmie que ceux soumis au dépistage (26 % vs 5 %; $p < 0,05$). L'âge médian de la détection de la cardiomyopathie est de 0,1 an (0-0,3 an) pour le groupe repéré cliniquement et de 0,6 an (0,2-9 ans) pour le groupe soumis au dépistage. Trois des cinq patients repérés cliniquement avec une cardiomyopathie durant la petite enfance se sont complètement remis en commençant un traitement nutritionnel restrictif en acides gras à chaîne longue et avec une supplémentation en TCM. Une de ces personnes a eu une rechute à 14 ans à l'occasion d'un jeûne. Les patients qui ont une activité d'oxydation des acides gras à longues chaînes (LC-FAO) inférieure à 10 % souffrent presque tous de troubles cardiaques [Bleeker *et al.*, 2019].

Aucun des patients atteints de VLCADD inclus dans les études de Maguolo et ses collaborateurs [2020] et d'Olson et ses collaborateurs [2022] n'a présenté de signes de cardiomyopathie ou d'arythmie ([tableau 9](#)).

Tableau 9 Troubles cardiaques

Étude	n	Mode de repérage		p
		Dépistage néonatal n/total (%)	Repérage clinique n/total (%)	
Spiekerkoetter <i>et al.</i> [2009a]	13	Cardiomyopathie : 0/3 (0 %) Arythmie : 2/3 (66 %)	Cardiomyopathie : 6/10 (60 %) Arythmie : 3/10 (30 %)	-
Kang <i>et al.</i> [2018]	6	Cardiomyopathie : 2/5 (40 %)	Cardiomyopathie : 1/1 (100 %)	-
Bleeker <i>et al.</i> [2019]	60	Cardiomyopathie : 4/37 (11 %) Arythmie : 2/37 (5 %)	Cardiomyopathie : 5/23 (22 %) Arythmie : 6/23 (26 %)	< 0,29 < 0,05
Maguolo <i>et al.</i> [2020]	5	Cardiomyopathie ou arythmie : 0/5 (0 %)	Cardiomyopathie ou arythmie : 0/1 (0 %)	-
Olsson <i>et al.</i> [2022]	22	Cardiomyopathie ou arythmie : 0/20 (0 %)	Cardiomyopathie ou arythmie : 0/2 (0 %)	-

Abréviation : n : nombre de patients

5.2.4 Troubles myopathiques

Les troubles myopathiques et la rhabdomyolyse touchent principalement les individus atteints de la forme tardive de VLCADD. Toutefois, toutes les formes de VLCADD peuvent entraîner des troubles myopathiques, de la rhabdomyolyse et une élévation de la protéine créatine kinase. Les cinq articles retenus incluent des données relatives aux troubles myopathiques et à la rhabdomyolyse [Maguolo *et al.*, 2020; Bleeker *et al.*, 2019; Kang *et al.*, 2018; Spiekerkoetter *et al.*, 2009a]. Ces données sont présentées au [tableau 10](#).

Des niveaux similaires de myopathie ont été observés par Spiekerkoetter et ses collaborateurs [2009a] alors qu'un patient soumis au dépistage sur trois comparativement à quatre patients repérés cliniquement sur dix ont présenté des troubles myopathiques. Kang et ses collaborateurs [2018] rapportent des patients qui présentent une rhabdomyolyse récurrente. Cette complication est observée chez trois des cinq patients soumis au dépistage et chez le seul patient repéré cliniquement. Les deux patients repérés cliniquement dans l'étude d'Olson et ses collaborateurs [2022] ont subi des épisodes (entre 2 et 39) pendant lesquels leur niveau de créatine kinase a été élevé. Un des patients a subi 17 crises de rhabdomyolyse. Onze des vingt patients soumis au dépistage ont aussi vécu des épisodes (entre 2 et 5) pendant lesquels leur niveau de créatine kinase a été élevé. Deux des vingt patients ont aussi subi une crise de rhabdomyolyse.

Dans l'étude de Bleeker et ses collaborateurs [2019], une différence significative est observée dans le nombre de patients présentant une myopathie ou une complication liée à une myopathie entre les patients repérés cliniquement et ceux soumis au dépistage. En effet, seulement 8 % de ces derniers ont présenté une myopathie comparativement à 61 % des patients qui ont été repérés cliniquement ($p < 0,0001$). De plus, un ou plusieurs épisodes de rhabdomyolyse ont été observés chez onze patients repérés cliniquement et quatre patients soumis au dépistage ([tableau 10](#)). Les niveaux de CK sont aussi statistiquement plus élevés chez les patients repérés après l'apparition de leurs signes cliniques en comparaison avec les patients soumis au dépistage [Bleeker *et al.*, 2019]. Ces derniers n'ont toutefois pas encore atteint l'âge de l'adolescence, le moment où les complications myopathiques sont le plus couramment observées.

Seul le patient repéré cliniquement a présenté une complication myopathique ou une rhabdomyolyse ([tableau 10](#)) dans l'étude de Maguolo et ses collaborateurs [2020]. Deux patients identifiés par le dépistage néonatal et le patient repéré cliniquement avaient des niveaux de créatine kinase élevés.

Tableau 10 Troubles myopathiques et rhabdomyolyse

Étude	n	Mode de repérage		p
		Dépistage néonatal n/total (%)	Repérage clinique n/total (%)	
Spiekerkoetter <i>et al.</i> [2009a]	13	Myopathie : 1/3 (33 %)	Myopathie : 4/10 (40 %)	-
Kang <i>et al.</i> [2018]	6	Rhabdomyolyse : 3/5 (60 %)	Rhabdomyolyse : 1/1 (100 %)	-
Bleeker <i>et al.</i> [2019]	60	Myopathie : 3/37 (8 %) Rhabdomyolyse : 4/37 (11 %)	Myopathie : 14/23 (61 %) Rhabdomyolyse : 11/23 (48 %)	< 0,000 1 < 0,003
Maguolo <i>et al.</i> [2020]	5	Myopathie / Rhabdomyolyse : 0/4 (0 %) CK élevée : 2/4 (50 %)	Myopathie/ Rhabdomyolyse : 1/1 (100 %) CK élevée : 0/1 (0 %)	-
Olsson <i>et al.</i> [2022]	22	Rhabdomyolyse : 2/20 (10 %)* CK élevée : 11/20 (55 %) [†]	Rhabdomyolyse : 1/2 (50 %) [‡] CK élevée : 2/2 (100 %) [§]	-

Abréviations : n : nombre de patients; CK : créatine kinase; p : valeur de p.

* Les deux patients ont eu une seule crise de rhabdomyolyse (CK > 36 microkat/L).

[†] Les 11 patients ont eu entre 2 et 5 épisodes des niveaux de CK élevés (CK > 6 microkat/L).

[‡] Le patient a eu 17 crises de rhabdomyolyse (CK > 36 microkat/L).

[§] Les 2 patients ont eu entre 2 et 39 épisodes de niveaux de CK élevés (CK > 6 microkat/L), respectivement.

5.2.5 Mortalité

La grande majorité des décès se produisent au cours des premiers mois de vie chez les patients atteints de la forme précoce de VLCADD. La durée du suivi entre les groupes ne devrait donc pas biaiser de façon importante les données disponibles sur la mortalité dans les deux études qui rapportent le décès de patients atteints de VLCADD d'après le mode de repérage. Dans l'étude de Spiekerkoetter et ses collaborateurs [2009a], aucun décès n'a été rapporté dans le groupe de 20 nouveau-nés soumis au dépistage, tandis que deux décès sont survenus dans le groupe de 10 individus repérés cliniquement ([tableau 11](#)). Ces enfants sont décédés à deux et trois mois de vie lors d'une décompensation métabolique. Bleeker et ses collaborateurs [2019] ont aussi observé des décès. Un nouveau-né inclus du groupe soumis au dépistage (parce qu'un programme de dépistage était implanté) est décédé avant que le prélèvement nécessaire au dépistage ne puisse être effectué. La cause du décès est inconnue. Trois autres enfants sont décédés, au cours de leur première année de vie, de cardiomyopathie ou d'un choc cardiogénique. Par ailleurs, 4 enfants repérés d'après leurs signes cliniques sont décédés sur les 27 enfants de ce groupe ([tableau 11](#)). Deux décès sont de cause inconnue, un décès est attribuable à une cardiomyopathie et un autre à une mort subite du nourrisson. Le faible nombre de patients dans chaque groupe ne permet toutefois pas de formuler des conclusions concernant l'efficacité du dépistage néonatal pour réduire la mortalité.

Tableau 11 Décès rapportés d'après le mode de repérage

Étude	n	Mode de repérage	
		Dépistage néonatal n/total (%)	Repérage clinique n/total (%)
Spiekerkoetter <i>et al.</i> [2009a]	30	0/20 (0 %)	2/10 (20 %)
Kang <i>et al.</i> [2018]	6	0/5 (0 %)	0/1 (0 %)
Bleeker <i>et al.</i> [2019]	64	4/37 (11 %)	4/27 (15 %)

Abréviation : n : nombre de patients.

5.2.6 Autres troubles

Olson et ses collaborateurs [2022] ont calculé un indice de sévérité pour les 22 patients inclus dans l'étude. L'indice, qui se situe entre 0 et 15, est composé de la somme des points obtenus lors de manifestations cliniques spécifiques comme la présence de symptômes en période néonatale, les épisodes d'hypoglycémie, le niveau de créatine kinase et les épisodes de rhabdomyolyse, une élévation des transaminases, l'admission en soins intensifs pédiatriques, le type de diète et les problèmes de développement. Les patients soumis au dépistage ont obtenu un score allant de 0 à 5 tandis que les patients repérés cliniquement ont eu un score de 8 et 11, respectivement.

POINTS SAILLANTS

Le dépistage néonatal pourrait être plus efficace que le repérage d'après les signes cliniques pour réduire le nombre d'épisodes d'hypoglycémie, les anomalies du rythme cardiaque ainsi que les troubles musculaires chez les patients atteints de VLCADD.

Toutefois, de nombreuses limites sont présentes dans les études repérées, ce qui rend difficile l'interprétation des résultats.

6 INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE NÉONATAL

Aucune étude comparative n'a été repérée concernant l'innocuité du dépistage néonatal de VLCADD, 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 des citoyens à propos de ces enjeux, ont fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS afin de soutenir l'évaluation de la pertinence du dépistage néonatal des EIM. Compte tenu de l'importance des enjeux éthiques et sociaux communs à l'ensemble des maladies évaluées, ils sont abordés de façon plus détaillée dans le document *Dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme : enjeux éthiques, perspective citoyenne et perspective des patients, parents et proches aidants*, consultable sur le site Web de l'INESSS. Les comités consultatif et délibératif permanent ont soulevé divers éléments qui sont abordés dans la discussion du présent document.

L'évaluation de la performance du test de dépistage de VLCADD souligne que le test détecte des faux positifs ainsi que des porteurs hétérozygotes. 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 associée à de l'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 une utilisation accrue des services de santé [Taylor-Phillips *et al.*, 2014].

Un nombre considérable des patients qui reçoivent un résultat faux positif seront identifiés comme porteurs sains de la maladie. Cette information peut fournir des informations sur le statut de porteur des parents et être utilisée pour des décisions reproductives. Mais elle peut également générer du stress pour les parents. Un porteur ne développera pas la maladie mais cette information est fréquemment mal comprise par les parents. Une telle erreur de compréhension du risque génétique ou une incertitude résiduelle quant à la signification clinique du résultat peuvent entraîner une anxiété et une préoccupation persistantes par rapport à la santé de l'enfant, ainsi qu'une possible surmédicalisation. Les conséquences émotionnelles et psychologiques peuvent être importantes pour les parents et pour l'enfant [Taylor-Phillips *et al.*, 2014; CESP, 2012].

POINTS SAILLANTS

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

Le dépistage de VLCADD s'accompagne d'un risque de faux positif et d'identification de porteur sain. Ces situations entraînent des conséquences importantes sur les plans éthique et psychosocial.

7 STATUT INTERNATIONAL

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

Plusieurs programmes de dépistage néonatal offrent le dépistage de VLCADD par MS/MS sur un échantillon sanguin. Aux États-Unis, tous les États font ce dépistage. De plus, 13 pays d'Europe, l'Argentine, le Costa Rica, l'Australie et la Nouvelle-Zélande, Singapour, la Chine, Taiwan, le Japon et quelques pays du Moyen-Orient dépistent aussi VLCADD [HAS, 2020; Castineras *et al.*, 2019; Therrell *et al.*, 2015]. Au Canada, cette erreur innée du métabolisme est dépistée dans toutes les provinces et les territoires.

La décision d'implanter ou non le dépistage ne repose pas nécessairement sur une revue systématique des données probantes [Taylor-Phillips *et al.*, 2018; American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert, 2006]. Quelques avis se prononçant sur la pertinence du dépistage néonatal de VLCADD ont été retracés. Certains ont recommandé le dépistage néonatal de VLCADD ([tableau 12](#)), alors que d'autres organisations n'ont pas recommandé ce dépistage ([tableau 13](#)).

Tableau 12 Prise de position pour le dépistage néonatal populationnel de VLCADD

Organisme	Pays	Argumentaire
HGSA [2019]	Australasie	<ul style="list-style-type: none"> Les avantages du diagnostic précoce démontrés et équilibrés par rapport au coût, des tests de dépistage existent et une prise en charge est disponible.
American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert [2006]	États-Unis	<ul style="list-style-type: none"> 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 est élevé. Elle se situe dans les dix conditions qui ont obtenu le plus haut score.

Tableau 13 Prise de position contre le dépistage néonatal populationnel de VLCADD

Organisme	Pays	Argumentaire	Réévaluation prévue
HAS [2020]	France	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Résultats non disponibles en temps opportun ▪ Avantages plus grands pour les formes moins sévères ▪ Patients asymptomatiques ▪ Manque de corrélation phénotype-génotype 	2023
UK-NSC [Bazian, 2014]	Royaume-Uni	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Manque de corrélation phénotype-génotype ▪ Peu de détails sur les faux négatifs ▪ Identification de porteurs ▪ Patients asymptomatiques qui n'auraient pas besoin de traitements 	2021-2022

POINTS SAILLANTS

Le dépistage néonatal de VLCADD est implanté dans plus d'une vingtaine de pays, y compris les États-Unis, et dans toutes les provinces canadiennes.

Sur le plan international, des organisations ou autorités responsables du dépistage néonatal, associations professionnelles ou agences d'évaluation des technologies de la santé se sont prononcées en faveur et d'autres en défaveur du dépistage néonatal de VLCADD.

8 ASPECTS ORGANISATIONNELS ET ÉCONOMIQUES

8.1 Trajectoire de soins au Québec

Le programme de dépistage est offert à tous les bébés qui naissent au Québec et qui sont admissibles au régime d'assurance maladie du Québec. La trajectoire de soins pour le dépistage néonatal est décrit en détail dans le cadre de référence du PQDNSU [MSSS, 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 verbalement consentement explicite avant que l'échantillon ne soit prélevé chez le nouveau-né.

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

Un résultat au test de dépistage est considéré comme anormal s'il est difficile à interpréter, si les données paraissent aberrantes, s'il est positif selon les valeurs seuils établies ou si les données suggèrent une maladie significative sur le plan clinique, mais qui n'est pas dépisté par le programme de dépistage. L'algorithme général du programme de dépistage sanguin est présenté dans la [figure 3](#).

Figure 3 Schéma du dépistage néonatal des EIM sur échantillon sanguin

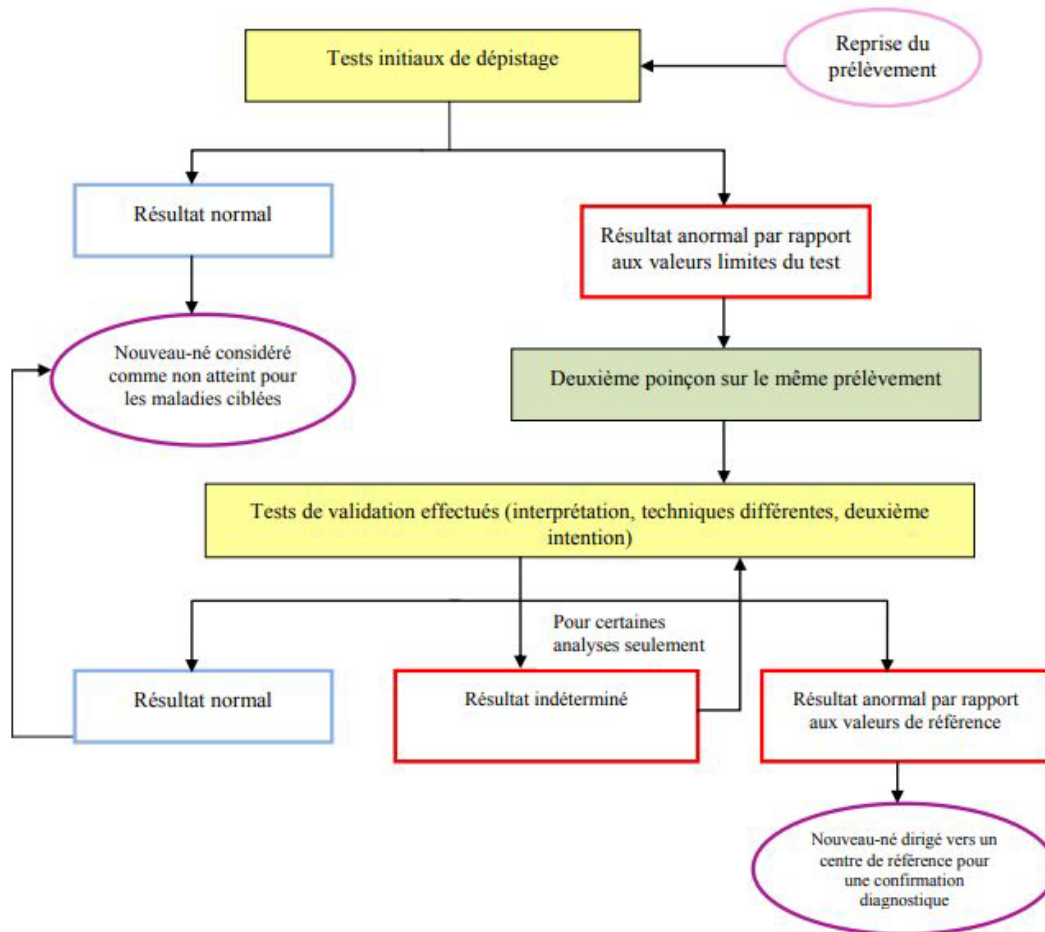
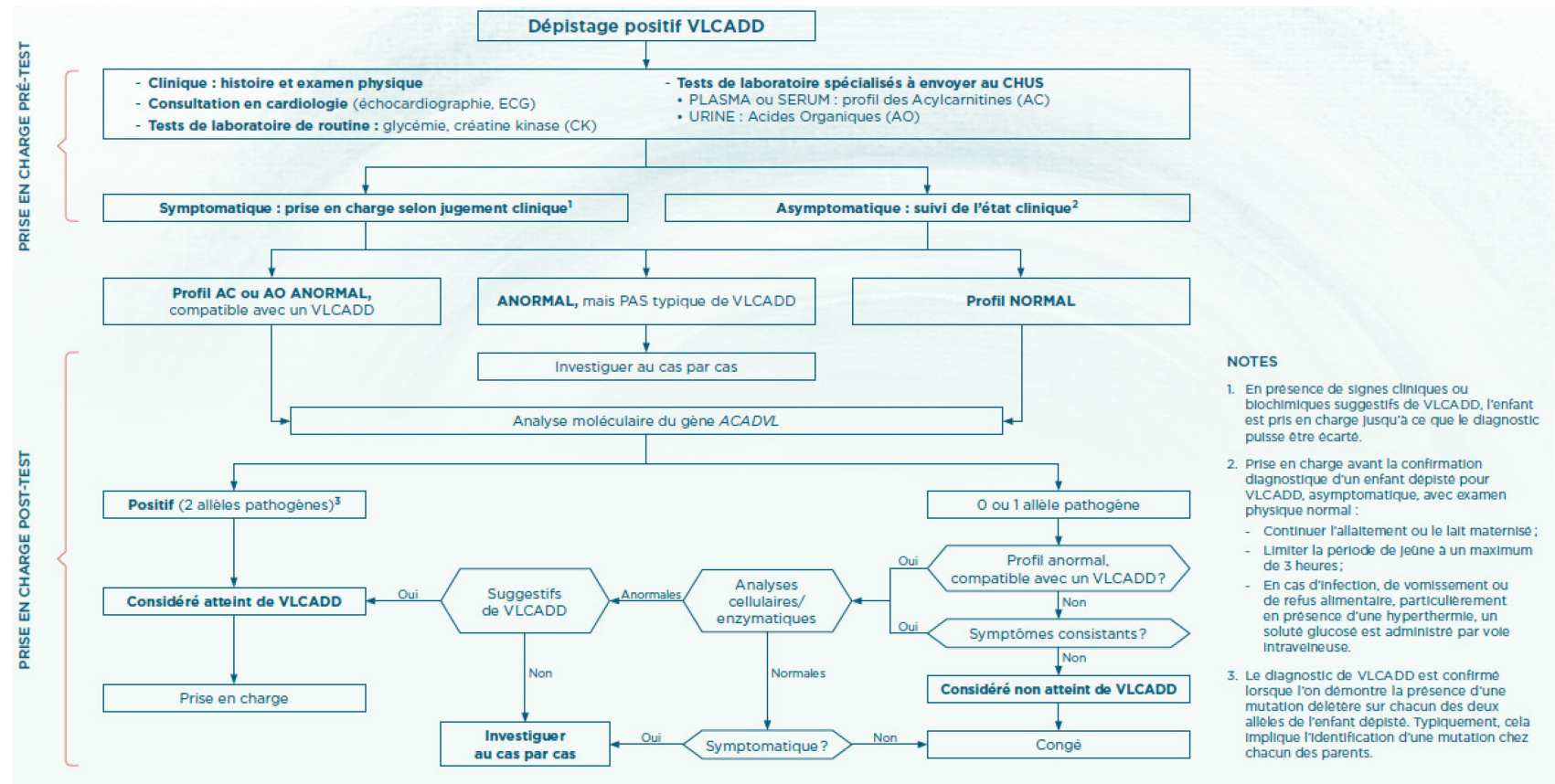


Schéma tiré du Cadre de référence du Programme québécois de dépistage néonatal, août 2018. Source : MSSS, 2018b.

Pour le dépistage de VLCADD, l'algorithme est présenté à la [figure 4](#). Il explique le protocole de prise en charge initiale et la confirmation diagnostique et il est inspiré des lignes directrices d'Arnold et ses collaborateurs [MSSS, 2018a; Arnold *et al.*, 2009].

Figure 4 Protocole de prise en charge initiale et de confirmation diagnostique du déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne très longue (VLCADD)



Publications du ministère de la Santé et des Services sociaux. Source : MSSS, 2018a.

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

Le traitement consiste d'abord à prévenir les épisodes d'hypoglycémie et la rhabdomyolyse par une alimentation très fréquente, riche en glucides et très pauvre en acides gras à longues chaînes. Au Québec, le Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH) peut fournir des aliments adaptés à la diète prescrite. Les coûts annuels moyens par patient atteint de VLCADD étaient d'environ 1 500 \$ pour les enfants de moins de 1 an, en moyenne de 4 500 \$ pour les patients qui avaient entre 1 et 12 ans, et d'environ 1 300 \$ pour les patients de plus de 12 ans [PAQTMMH, 2020; 2019; 2017; 2016; 2015; 2014; 2013; 2012].

8.2 Aspects organisationnels

Les enjeux organisationnels du dépistage néonatal sanguin des maladies métaboliques et des maladies rares ont préalablement été décrits en 2020, lors de l'évaluation de la pertinence d'implanter le dépistage de neuf EIM¹⁶. Ces enjeux avaient été colligés à partir des données contextuelles et expérientielles obtenues lors des rencontres avec les membres du comité consultatif ainsi 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 les enfants reçoivent rapidement leur diagnostic et aient accès aux soins et traitements requis selon leur condition. En effet, la formation et l'information des médecins et professionnels de la santé favoriseraient l'obtention d'un diagnostic précoce et une meilleure prise en charge.

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

La collecte de données est également une façon d'obtenir de l'information sur les maladies rares. En effet, les registres sont des outils efficaces, autant pour la recherche que pour l'amélioration de la qualité du traitement clinique, en permettant notamment de suivre l'évolution d'une maladie dans une population et l'utilisation des services qui en découle [Kemper *et al.*, 2019; Sahai *et al.*, 2010]. L'implantation d'un registre nécessite cependant des ressources financières significatives à long terme pour en assurer la qualité et la pérennité.

L'errance diagnostique est le premier obstacle pour les patients atteints d'une maladie rare, et l'établissement tardif du diagnostic est un des premiers facteurs responsables de cette errance. Ce retard avant d'obtenir le bon diagnostic pourrait occasionner de graves conséquences [EURODIS, 2009], tout comme les lacunes présentes sur le plan de l'information transmise au moment de l'annonce du diagnostic ou du soutien psychologique dans 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 qui occasionnent des retards sont les processus de collecte des échantillons, le transport, la préparation et l'analyse de ces échantillons, et enfin, la production du rapport des résultats. Ensuite, une bonne coordination entre le laboratoire d'analyse et le personnel qui assure la prise en charge à la suite d'un résultat de dépistage positif est essentielle pour optimiser le début des traitements.

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

8.3 Aspects économiques

8.3.1 Revue de la littérature économique sur le dépistage du déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne très longue

Une seule étude, traitant des conséquences économiques du dépistage néonatal sanguin par MS/MS du déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne très longue (VLCADD), a été retenue lors de la recherche de la littérature [Cipriano *et al.*, 2007].

L'étude retenue a été jugée de bonne qualité méthodologique, en se basant sur son évaluation à l'aide de la grille CASP (*Critical Appraisal Skills Program-Economic Evaluation Checklist*) ([tableau F-1](#) de l'annexe F). Comme il sera détaillé plus loin, la généralisabilité des résultats de cette étude au contexte québécois est toutefois limitée.

8.3.2 Caractéristiques de l'étude

Les principales caractéristiques de l'étude sont présentées au [tableau 14](#). L'étude retenue est d'origine canadienne et elle 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 un ensemble allant jusqu'à 21 EIM [Cipriano *et al.*, 2007]. Parmi les EIM incluses au programme se trouvait VLCADD qui a été analysé pour une cohorte de 130 000 nouveau-nés. Il a été considéré qu'il serait la sixième condition à être dépistée après la phénylcétonurie (PCU), l'acidémie méthylmalonique (MMA), l'acidurie 3-hydroxy-3 méthylglutarique (HMG), la leucine (MSUD) et l'acidémie propionique (PA). Les intrants cliniques du modèle décisionnel tels que la performance des tests, la prévalence de la maladie, l'efficacité des traitements, la progression de la maladie et les taux de mortalité ont été estimés à partir des données de la littérature et de l'opinion d'experts. Les coûts des services de santé consommés ont été estimés à partir de la *London Centre Case Costing Initiative*, de l'Assurance-santé de l'Ontario (OHIP) et du Programme d'accès aux médicaments de l'Ontario. Les coûts des appareils MS/MS et leur maintenance ont été estimés à partir des données de deux fabricants de ces appareils. Les avantages cliniques ont été exprimés en termes d'années de survie associées à une option de dépistage. Ces données sur la survie ont été estimées à partir de la table de mortalité de l'an 2000 de l'Organisation mondiale de la santé pour le Canada et à partir des données de la littérature ainsi que de l'opinion des experts concernant la survie des personnes atteintes d'une maladie métabolique.

8.3.3 Principaux résultats sur l'efficacité de l'étude de Cipriano *et al.* [2007]

Les résultats de l'étude de Cipriano et ses collaborateurs [2007] suggèrent que, comparativement à l'absence de dépistage, l'efficacité du dépistage néonatal de VLCADD varierait en fonction de la modalité d'évaluation ([tableau 14](#)). Ainsi, lorsqu'il a été évalué isolément, le dépistage de VLCADD était efficace en comparaison avec un seuil d'efficacité de 100 000 CAD par année de vie gagnée en excluant les coûts de démarrage et de maintenance des appareils. En effet, le ratio coût-efficacité incrémental (RCEI) du dépistage néonatal sanguin de VLCADD serait de 53 058 dollars canadiens courants (CAD 2022) par année de vie gagnée. Toutefois, en incluant les coûts d'achat et de maintenance des appareils, le RCEI serait de 662 482 CAD 2022 par année de vie gagnée, ce qui serait non efficace pour des seuils d'efficacité de 50 000 ou 100 000 CAD par année de vie gagnée [Cipriano *et al.*, 2007]. Lorsque le dépistage de VLCADD a été évalué comme un ajout au dépistage de 5 EIM, un RCEI de 103 714 CAD 2022 par année de vie gagnée a été obtenu par les auteurs, ce qui suggérerait que le dépistage ne serait pas efficace aux seuils de 50 000 et 100 000 CAD par année de vie gagnée.

Il convient de noter aussi que les avantages du dépistage néonatal du VLCADD en termes d'années de vie additionnelles gagnées seraient somme toute minimes (0,0000432 année, soit environ 23 minutes).

Tableau 14 Caractéristiques et résultats de l'étude économique de Cipriano *et al.* [2007]

Éléments	Critères inclus
Type d'analyse	Analyse coût-efficacité
Perspective	Système de santé, système social et scolaire (Ontario, CANADA)
Population	Cohorte de 130 000 nouveau-nés en Ontario dans une année.
Intervention	Dépistage néonatal du VLCADD évalué isolément ou en ajout aux 5 autres EIM (PCU, MMA, HMG, MSUD, PA).
Comparateur	Absence de dépistage néonatal du VLCADD
Horizon temporel	À vie
Type de modèle	Arbre décisionnel
Principaux intrants	<p>Incidence du VLCADD : 1/120 667</p> <p>Performance de la MS/MS pour VLCADD : sensibilité 100 %; spécificité 99,95 %</p> <p>Participation au dépistage : 98 %</p> <p>Bénéfices : ils ont été estimés en termes d'années de vie gagnées (AVG).</p> <p>Coûts : les coûts de démarrage et de maintenance, de diagnostic, de traitement et de suivi.</p>
Année financière (monnaie)	2004 (CAD)
Taux d'actualisation	3 % (coûts et QALY)
Résultats*	<p>1) VLCADD évalué isolément vs absence de dépistage du VLCADD :</p> <p>En incluant les coûts de démarrage et de maintenance des appareils MS/MS Δ Coûts : 19,97 CAD (28,62 CAD 2022) par nouveau-né soumis au dépistage AVG : 0,0000432 AVG RCEI : 462 269 CAD /AVG (662 482 CAD 2022/AVG)</p> <p>En excluant les coûts de démarrage et de maintenance des appareils MS/MS Coûts : 1,60 CAD (2,29 CAD 2022) par nouveau-né soumis au dépistage Δ AVG : 0,0000432 AVG RCEI : 37 037 CAD/AVG (53 058 CAD 2022/AVG)</p> <p>2) VLCADD en ajout au dépistage de 6 autres EIM</p> <p>Δ Coûts : 23,88 CAD (34,22 CAD 2022) par nouveau-né soumis au dépistage Δ AVG : 0,00033 AVG RCEI : 72 370 CAD /AVG (103 714 CAD 2022/AVG)</p>

Sigles : AVG : année de vie gagnée; EIM : erreurs innées du métabolisme; CAD : dollars canadiens; MS/MS : spectrométrie de masse en tandem; RCEI : ratio coût-efficacité incrémental; Δ : différence ; VLCADD : déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne très longue; PCU : phénylcétonurie; MMA : acidémie méthylmalonique; HMG : acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique; MSUD : leucine; PA : acidémie propionique.

8.3.4 Limites des études

La limite principale de l'étude de Cipriano et ses collaborateurs [2007] concerne la validité externe, c'est-à-dire la généralisabilité et la transférabilité des résultats au contexte québécois. En effet, certains paramètres cliniques (prévalence et participation au dépistage) et les coûts associés aux appareils et à leur maintenance, au diagnostic et aux traitements sont différents de ceux établis au Québec. Bien que la qualité méthodologique de l'étude 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, certaines hypothèses des auteurs concernant, notamment, la séquence d'ajout des EIM au dépistage néonatal et la trajectoire de prise en charge des nouveau-nés atteints ou suspectés d'être atteints pourraient différer de la réalité du contexte québécois.

POINTS SAILLANTS

Aspects organisationnels

Au Québec, le résultat du test de dépistage est obtenu entre 10 et 13 jours de vie, ce qui peut être un enjeu pour le tiers des nouveau-nés atteints de VLCADD.

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 lorsqu'il n'y a pas de dépistage, le soutien psychologique souvent limité en attente d'une confirmation diagnostique et la disponibilité restreinte des services en soins spécialisés, particulièrement en région.

Aspects économiques

Une seule étude (ontarienne) évaluant l'efficacité du dépistage de LCHADD/TFPD a été incluse et elle n'a pas été considérée comme transférable au contexte québécois. Selon cette étude, le dépistage ne serait pas efficient – il augmenterait les coûts avec des gains cliniques minimes.

DISCUSSION

Le déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne très longue (VLCADD) est une maladie génétique autosomique récessive associée à une anomalie dans la bêta-oxydation des acides gras. Son dépistage permet d'identifier les patients et de leur offrir une prise en charge adéquate. Le dépistage néonatal, accompagné d'une prise en charge et d'une adhésion au traitement nutritionnel et au protocole de jours de maladie, permet de réduire le nombre d'épisodes d'hypoglycémie, les anomalies du rythme cardiaque ainsi que les troubles musculaires chez les patients atteints de VLCADD. En cours de traitement, de nombreux patients pourraient même demeurer asymptomatiques, surtout ceux atteints des formes intermédiaire ou tardive.

Identification de porteurs

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

Au cours des trois premières années suivant la mise en place du dépistage de VLCADD au Québec, moins de cinq nouveau-nés ont reçu un diagnostic de cette maladie à la suite du dépistage néonatal. Cependant, 44 nouveau-nés dont le résultat était positif au dépistage ont été identifiés comme porteurs à l'étape de la confirmation diagnostique.

En 2012, le Comité d'éthique de la santé publique a publié un avis traitant du statut de porteur à la suite du dépistage néonatal sanguin. Selon les auteurs, le dévoilement du statut de porteur à l'enfant à un moment opportun apparaît comme l'option la plus raisonnable lorsque les valeurs de non-malfaisance envers l'enfant, d'autonomie de l'enfant et de transparence sont considérées, et qu'il n'y a pas de risque pour la santé de l'enfant à court ou moyen terme [CESP, 2012]. Cependant, dans le cas de VLCADD, la mère enceinte d'un enfant atteint, et qui est donc par le fait même porteuse, pourrait être à risque de complications graves durant la grossesse [Browning *et al.*, 2006; Shekhawat *et al.*, 2005]. Dans ce cas où un nouveau-né obtiendrait un statut de porteur de VLCADD, il est bénéfique d'évaluer les parents pour connaître leur statut de porteur, leur risque d'avoir un enfant atteint ainsi que les risques pour la mère lors d'une grossesse future.

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

Triheptanoïne : non remboursée

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

Des avantages pour les formes tardives

Les patients atteints d'une forme tardive de la maladie pourraient bénéficier du dépistage, car le fait de connaître leur état permettrait d'éviter des situations ou des comportements à risque compte tenu de leur condition. Par exemple, des médicaments peuvent entraîner l'apparition de symptômes (p. ex. statine, gaz anesthésiant à base d'acides gras à longue chaîne), et les jeûnes pré et postchirurgie peuvent être adaptés pour prévenir des épisodes de décompensation chez les personnes atteintes de VLCADD. Certains modes de vie seraient aussi à proscrire pour ces patients tels que les diètes de type cétogène, le jeûne intermittent et l'activité physique extrême. L'identification de patients atteints d'une forme tardive ou moins sévère par le dépistage néonatal permettrait aussi de réduire l'errance diagnostique lorsque des manifestations cliniques telles que des douleurs musculaires se présentent.

Aspects économiques

La revue de la littérature économique a repéré une seule étude d'intérêt [Cipriano *et al.*, 2007] sur le sujet. Bien que cette étude soit canadienne (Ontario) et que sa qualité méthodologique soit jugée bonne, ses résultats ont toutefois été jugés non transférables au contexte québécois. En effet, les données employées par cette étude reposent sur des intrants cliniques et de coûts anciens et qui pourraient avoir significativement changé, notamment le coût des appareils et celui de leur maintenance. De plus, la prise en charge des patients peut avoir évolué considérablement au cours des quinze dernières années. Il paraît donc difficile de statuer sur l'efficacité du dépistage de VLCADD dans le contexte québécois.

De plus, le manque de données québécoises sur les patients atteints de VLCADD rend impossible l'évaluation des coûts associés à la prise en charge de ces patients, de l'impact que le dépistage pourrait avoir sur le pronostic de ceux-ci et de préciser comment le dépistage de VLCADD pourrait toucher les coûts de la prise en charge des patients. Dans sa politique québécoise pour les maladies rares, le MSSS a élaboré différents objectifs, donc celui de mettre en place un registre québécois des patients atteint de maladies rares [MSSS, 2022a].

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. Considérant le peu de littérature disponible, toutes les études repérées ont donc été analysées, sans évaluation de leur qualité. Sur le plan de la sélection des études et de l'extraction des données, elles ont été validées par un deuxième professionnel uniquement pour les sections 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 VLCADD en raison de l'absence d'un code spécifique à cette maladie¹⁷.

¹⁷ Répertoire des diagnostics - CIM-10. Site Web : https://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/optometristes/facturation/repertoire-diagnostics/Pages/CIM-10_par-code.aspx.

CONSTATS FINAUX

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

VLCADD est une urgence métabolique

- Les symptômes néonataux sont subtils et très peu spécifiques au début et ils peuvent évoluer très rapidement vers le décès si aucun traitement n'est appliqué.
- La mortalité est très élevée chez les patients atteints de la forme précoce s'il n'y a pas de diagnostic rapide ou de dépistage néonatal.
- L'errance diagnostique peut durer de plusieurs mois à plusieurs années chez les personnes atteintes de VLCADD.

Un traitement précoce semble améliorer le pronostic

- Le traitement consiste à prévenir les épisodes d'hypoglycémie et la rhabdomyolyse en évitant les périodes de jeûne prolongées et en offrant une alimentation fréquente, riche en glucides et très pauvre en acides gras à longue chaîne.
- Un traitement strict et rapide pourrait éliminer les troubles cardiaques déjà présents chez certains individus.
- De nombreux patients pourraient demeurer asymptomatiques, surtout ceux atteints des formes intermédiaire ou tardive, qui adhèrent à un traitement nutritionnel et à un protocole de prise en charge plus strict lors des jours de maladie (par exemple fièvre ou vomissements).

Un test de dépistage fiable et valide existe

- La performance du test calculée dans les différentes études de programmes respecte les normes du MSSS pour les valeurs de sensibilité et de spécificité ainsi que pour le taux de référence.
- Au Québec, VLCADD est dépisté depuis 2018. Moins de 5 nouveau-nés ont eu un diagnostic positif de cette maladie, 76 ont reçu un résultat faux positif dont 44 avaient un statut de porteur.
- Au Québec, environ les deux tiers des nouveau-nés recevraient le résultat de leur test de dépistage avant de développer des symptômes.
- Étant donné que la concentration de C14 :1 est sensible à l'alimentation ou au stress métabolique, un nouveau-né, surtout s'il est atteint de la forme tardive, pourrait obtenir un résultat faux négatif à son test de dépistage.

Le dépistage néonatal de VLCADD semble efficace

- Le dépistage néonatal semble plus efficace que le repérage d'après les signes cliniques pour réduire le nombre d'épisodes d'hypoglycémie, les anomalies du rythme cardiaque ainsi que les troubles musculaires chez les patients atteints de VLCADD.
- De nombreuses limites sont relevées dans les différentes publications retenues, ce qui restreint l'interprétation des résultats.

L'efficience économique du dépistage néonatal de VLCADD demeure incertaine

- Une seule étude retenue semble démontrer que le dépistage ne serait pas efficient (augmenterait les coûts pour des gains cliniques minimes), mais elle n'a pas été jugée transférable au contexte québécois.

PROCESSUS DÉLIBÉRATIF

La problématique de santé, la performance, l'efficacité et l'innocuité du test de dépistage néonatal sanguin du déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne très longue (VLCADD) 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 comité délibératif permanent. Les constats issus de la revue de la littérature économique ont aussi été présentés et été intégrés à leur délibération.

Position du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage

Lors des discussions portant sur la pertinence clinique de maintenir ou non le dépistage du déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne très longue (VLCADD) au Programme québécois de dépistage néonatal, les membres du CDP – Approches diagnostiques et dépistage ont mentionné voir des enjeux associés au dévoilement du statut de porteur et au nombre non négligeable d'enfants qui obtiendront un statut de porteur à la suite d'un dépistage néonatal positif. Pour cette maladie, et pour d'autres également, les membres du CDP ont souligné qu'il pourrait être approprié qu'un mandat portant sur l'évaluation de la pertinence ainsi que sur les modalités optimales de gestion du dévoilement du statut de porteur de certaines maladies soit confié à l'INESSS. Ils ont aussi mentionné que le nombre élevé de faux positifs détectés par le programme de dépistage néonatal québécois au cours des trois premières années du dépistage de VLCADD s'avérait un aspect négatif du dépistage. Malgré ces limites, les membres du CDP étaient d'avis que les bénéfices de ce dépistage outrepassaient ses effets indésirables.

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 de VLCADD au sein de la plateforme de dépistage du PQDNSU. Ils ont toutefois souligné qu'une réévaluation ultérieure pourrait être envisagée considérant le peu d'information sur les patients québécois soumis au dépistage, le nombre plus élevé de résultats faux positifs que pour d'autres tests de dépistage néonatal, et pour permettre la priorisation des différentes maladies dépistées dans l'éventualité de l'ajout de nouvelles maladies à la plateforme de dépistage.

RECOMMANDATION

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

La pertinence de maintenir le dépistage de VLCADD 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 requises pour une telle réévaluation [MSSS, 2022a].

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/EETMIS2007_Vol.3_No3.pdf.
- Al-Jasmi FA, Al-Shamsi A, Hertecant JL, Al-Hamad SM, Souid AK. Inborn Errors of Metabolism in the United Arab Emirates: Disorders Detected by Newborn Screening (2011-2014). *JIMD Rep* 2016;28:127-35.
- Al Hosani H, Salah M, Osman HM, Farag HM, El-Assiouty L, Saade D, Hertecant J. Expanding the comprehensive national neonatal screening programme in the United Arab Emirates from 1995 to 2011. *East Mediterr Health J* 2014;20(1):17-23.
- Alfadhel M, Al Othaim A, Al Saif S, Al Mutairi F, Alsayed M, Rahbeeni Z, et al. Expanded Newborn Screening Program in Saudi Arabia: Incidence of screened disorders. *J Paediatr Child Health* 2017;53(6):585-91.
- Alfadhel M, Benmeakel M, Hossain MA, Al Mutairi F, Al Othaim A, Alfares AA, et al. Thirteen year retrospective review of the spectrum of inborn errors of metabolism presenting in a tertiary center in Saudi Arabia. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11(1):126.
- 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.
- Andresen BS, Olpin S, Poorthuis BJ, Scholte HR, Vianey-Saban C, Wanders R, et al. Clear correlation of genotype with disease phenotype in very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Am J Hum Genet* 1999;64(2):479-94.
- Arnold GL, Van Hove J, Freedenberg D, Strauss A, Longo N, Burton B, et al. A Delphi clinical practice protocol for the management of very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* 2009;96(3):85-90.
- Atkins AE, Tarini BA, Phillips EK, Calhoun A. Misclassification of VLCAD carriers due to variable confirmatory testing after a positive NBS result. *J Community Genet* 2019;10(4):447-51.
- Baruteau J, Sachs P, Broue P, Brivet M, Abdoul H, Vianey-Saban C, Ogier de Baulny H. Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study of 187 patients. *J Inherit Metab Dis* 2013;36(5):795-803.

- Bastin J et Djouadi F. Anomalies de la B-oxydation mitochondriale des acides gras. *Medecine/Sciences* 2019;10(35):779-86.
- Bazian. Screening for Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. United Kingdom : UK National Screening Committee; 2014.
- Bleeker JC, Kok IL, Ferdinandusse S, van der Pol WL, Cuppen I, Bosch AM, et al. Impact of newborn screening for very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency on genetic, enzymatic, and clinical outcomes. *J Inherit Metab Dis* 2019;42(3):414-23.
- Boles RG, Buck EA, Blitzler MG, Platt MS, Cowan TM, Martin SK, et al. Retrospective biochemical screening of fatty acid oxidation disorders in postmortem livers of 418 cases of sudden death in the first year of life. *J Pediatr* 1998;132(6):924-33.
- Boneh A, Andresen BS, Gregersen N, Ibrahim M, Tzanakos N, Peters H, et al. VLCAD deficiency: pitfalls in newborn screening and confirmation of diagnosis by mutation analysis. *Mol Genet Metab* 2006;88(2):166-70.
- Bonita R, Beaglehole T, Kjellström T. *Éléments d'épidémiologie*. 2ième édition éd. Genève, Suisse : Édition de l'OMS; 2010.
- Browning MF, Levy HL, Wilkins-Haug LE, Larson C, Shih VE. Fetal fatty acid oxidation defects and maternal liver disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107(1):115-20.
- Burton H, Sanderson S, Shortland G, Lee P. Needs assessment and review of services for people with inherited metabolic disease in the United Kingdom. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(5):667-76.
- Castineras DE, Couce M, Marin JL, Gonzalez-Lamuno D, Rocha H. Newborn screening for metabolic disorders in Spain and worldwide. *Anales de Pediatr a (English Edition)*; 2019;91(2):128e.1-1-e.14.
- CESP Avis sur le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin : volets information, consentement et dévoilement du statut de porteur. Comité d'éthique de santé publique; 2012. Disponible   : <https://www.inspq.qc.ca/publications/1551>.
- Chien YH, Lee NC, Chao MC, Chen LC, Chen LH, Chien CC, et al. Fatty Acid oxidation disorders in a chinese population in taiwan. *JIMD Rep* 2013;11:165-72.
- 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.

- 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.
- Diekman E, de Sain-van der Velden M, Waterham H, Kluijtmans L, Schielen P, van Veen EB, et al. The Newborn Screening Paradox: Sensitivity vs. Overdiagnosis in VLCAD Deficiency. *JIMD Rep* 2016;27:101-6.
- Diekman E, Vellekoop P, Wanders R, Waterham H, Klerk H, Smit G, et al. Natural history study of very-long-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency in The Netherlands. 2011.
- Diekman EF, Ferdinandusse S, van der Pol L, Waterham HR, Ruiter JP, Ijlst L, et al. Fatty acid oxidation flux predicts the clinical severity of VLCAD deficiency. *Genet Med* 2015;17(12):989-94.
- Estrella J, Wilcken B, Carpenter K, Bhattacharya K, Tchan M, Wiley V. Expanded newborn screening in New South Wales: missed cases. *J Inherit Metab Dis* 2014;37(6):881-7.
- EURODIS. The voice of 12,000 patients. Experiences and expectations of rare disease patients on diagnosis and care in Europe. 2009.
- Ficicioglu C, Coughlin CR, 2nd, Bennett MJ, Yudkoff M. Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in a patient with normal newborn screening by tandem mass spectrometry. *J Pediatr* 2010;156(3):492-4.
- Frazier DM, Millington DS, McCandless SE, Koeberl DD, Weavil SD, Chaing SH, Muenzer J. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(1):76-85.
- Hamel C, Michaud A, Thuku M, Skidmore B, Stevens A, Nussbaumer-Streit B, Garritty C. Defining Rapid Reviews: a systematic scoping review and thematic analysis of definitions and defining characteristics of rapid reviews. *J Clin Epidemiol* 2021;129:74-85.
- HAS Évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France (volet 2) - Argumentaire. Haute Autorité de Santé; 2020. janvier 2020. Disponible à : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2866458/fr/evaluation-a-priori-de-l-extension-du-depistage-neonatal-a-une-ou-plusieurs-erreurs-innees-du-metabolisme-par-spectrometrie-de-masse-en-tandem-volet-2#toc_1_1_1.
- Hassan FA, El-Mougy F, Sharaf SA, Mandour I, Morgan MF, Selim LA, et al. Inborn errors of metabolism detectable by tandem mass spectrometry in Egypt: The first newborn screening pilot study. *J Med Screen* 2016;23(3):124-9.
- HGSA Recommendations for Screening for Specific Disorders. Human Genetics Society of Australasia; 2019.

- Hinton CF, Homer CJ, Thompson AA, Williams A, Hassell KL, Feuchtbaum L, et al. A framework for assessing outcomes from newborn screening: on the road to measuring its promise. *Mol Genet Metab* 2016;118(4):221-9.
- Hoffman JD, Steiner RD, Paradise L, Harding CO, Ding L, Strauss AW, Kaplan P. Rhabdomyolysis in the military: recognizing late-onset very long-chain acyl Co-A dehydrogenase deficiency. *Mil Med* 2006;171(7):657-8.
- Hoffmann L, Haussmann U, Mueller M, Spiekerkoetter U. VLCAD enzyme activity determinations in newborns identified by screening: a valuable tool for risk assessment. *J Inherit Metab Dis* 2012;35(2):269-77.
- INESSS DOJOLVI^{MC} - Troubles d'oxydation des acides gras à longue chaîne - Avis transmis au ministre en novembre 2021. Québec : Institut national d'excellence en santé et en service sociaux; 2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Decembre_20212/Dojolvi_2021_11.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Glossaire en ETS [site Web]. Québec, Qc : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. 2018. Disponible à : <https://htaglossary.net/Accueil> (consulté le 20 avril 2018).
- Jones PM et Bennett MJ. Disorders of mitochondrial fatty acid β -oxydation. Dans : Elsevier, réd. *Biomarkers in Inborn Error of Metabolism*. 2017a.
- Jones PM et Bennett MJ. Disorders of mitochondrial fatty acid β -oxidation. Dans : Elsevier, réd. *Biomarkers in Inborn Errors of Metabolism*. 2017b.
- Kang E, Kim YM, Kang M, Heo SH, Kim GH, Choi IH, et al. Clinical and genetic characteristics of patients with fatty acid oxidation disorders identified by newborn screening. *BMC Pediatr* 2018;18(1):103.
- 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.
- Kim YM, Kim G, Ko H, Yoo HW, Lee HD. Treatable massive pericardial effusion and hypertrophic cardiomyopathy in an infant with a novel homozygous ACADVL mutation: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(20):e10813.
- Klose DA, Kolker S, Heinrich B, Prietsch V, Mayatepek E, von Kries R, Hoffmann GF. Incidence and short-term outcome of children with symptomatic presentation of organic acid and fatty acid oxidation disorders in Germany. *Pediatrics* 2002;110(6):1204-11.

- Knottnerus SJG, Bleeker JC, Wust RCI, Ferdinandusse S, L IJ, Wijburg FA, et al. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. *Rev Endocr Metab Disord* 2018;19(1):93-106.
- Knottnerus SJG, Pras-Raves ML, van der Ham M, Ferdinandusse S, Houtkooper RH, Schielen P, et al. Prediction of VLCAD deficiency phenotype by a metabolic fingerprint in newborn screening bloodspots. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2020;1866(6):165725.
- Laforet P, Acquaviva-Bourdain C, Rigal O, Brivet M, Penisson-Besnier I, Chabrol B, et al. Diagnostic assessment and long-term follow-up of 13 patients with Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A dehydrogenase (VLCAD) deficiency. *Neuromuscul Disord* 2009;19(5):324-9.
- Leslie DN, Valencia A, Strauss AW, Zhang K. Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. *GeneReviews* 2021;
- Li X, Ding Y, Ma Y, Liu Y, Wang Q, Song J, Yang Y. Very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency in Chinese patients: eight case reports, including one case of prenatal diagnosis. *Eur J Med Genet* 2015;58(3):134-9.
- Lim JS, Tan ES, John CM, Poh S, Yeo SJ, Ang JS, et al. Inborn Error of Metabolism (IEM) screening in Singapore by electrospray ionization-tandem mass spectrometry (ESI/MS/MS): An 8 year journey from pilot to current program. *Mol Genet Metab* 2014;113(1-2):53-61.
- Lin Y, Zheng Q, Zheng T, Zheng Z, Lin W, Fu Q. Expanded newborn screening for inherited metabolic disorders and genetic characteristics in a southern Chinese population. *Clin Chim Acta* 2019;494:106-11.
- Lindner M, Gramer G, Haegi 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.
- Lindner M, Hoffmann GF, Matern D. Newborn screening for disorders of fatty-acid oxidation: experience and recommendations from an expert meeting. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(5):521-6.
- 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.

- Maguolo A, Rodella G, Dianin A, Nurti R, Monge I, Rigotti E, et al. Diagnosis, genetic characterization and clinical follow up of mitochondrial fatty acid oxidation disorders in the new era of expanded newborn screening: A single centre experience. *Mol Genet Metab Rep* 2020;24:100632.
- Mak CM, Lee HC, Chan AY, Lam CW. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: review and update. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2013;50(6):142-62.
- Marsden D, Bedrosian CL, Vockley J. Impact of newborn screening on the reported incidence and clinical outcomes associated with medium- and long-chain fatty acid oxidation disorders. *Genetics in Medicine* 2021;23(5):816-29.
- Martín-Rivada Á, Palomino Pérez L, Ruiz-Sala P, Navarrete R, Cambra Conejero A, Quijada Fraile P, et al. Diagnosis of inborn errors of metabolism within the expanded newborn screening in the Madrid region. *JIMD Rep* 2022;63(2):146-61.
- Mathur A, Sims HF, Gopalakrishnan D, Gibson B, Rinaldo P, Vockley J, et al. Molecular heterogeneity in very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency causing pediatric cardiomyopathy and sudden death. *Circulation* 1999;99(10):1337-43.
- McHugh DM, SCameron CA, Abdenur JE, Abdulrahman M, Adair OAI, Nuaimi SA, et al. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: A worldwide collaborative project. *Genetics in Medicine* 2011;13(3):230-54.
- Merinero B, Alcaide P, Martin-Hernandez E, Morais A, Garcia-Silva MT, Quijada-Fraile P, et al. Four Years' Experience in the Diagnosis of Very Long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency in Infants Detected in Three Spanish Newborn Screening Centers. *JIMD Rep* 2018;39:63-74.
- Merritt JL, 2nd, MacLeod E, Jurecka A, Hainline B. Clinical manifestations and management of fatty acid oxidation disorders. *Rev Endocr Metab Disord* 2020;21(4):479-93.
- Merritt JL, 2nd, Vedal S, Abdenur JE, Au SM, Barshop BA, Feuchtbaum L, et al. Infants suspected to have very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency from newborn screening. *Mol Genet Metab* 2014;111(4):484-92.
- 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.
- Morris A et Spiekerkoetter U. Disorders of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation & Riboflavin Metabolism. Dans : Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, réd. *Inborn metabolic diseases - Diagnosis and treatment*. 6 éd. Berlin Heidelberg, Allemagne : Springer; 2016 201-12 :.

- MSSS 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; 2022a. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2022/22-916-01W.pdf>.
- MSSS Liste de produits nutritionnels thérapeutiques couverts par le Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires. 2022b.
- MSSS Protocole de prise en charge initiale et de confirmation diagnostique - Déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne très longue. 2018a. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2018/18-918-01W.pdf>.
- MSSS Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire - Cadre de référence. Qc, Québec : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2018b. Août 2018. Disponible à : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000293>.
- 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.
- Obaid A, Nashabat M, Alfadhel M, Alasmari A, Al Mutairi F, Alswaid A, et al. Clinical, Biochemical, and Molecular Features in 37 Saudi Patients with Very Long Chain Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency. *JIMD Rep* 2018;40:47-53.
- Olsson D, Barbaro M, Haglind C, Halldin M, Lajic S, Tucci S, et al. Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in a Swedish cohort: Clinical symptoms, newborn screening, enzyme activity, and genetics. *JIMD Rep* 2022;63(2):181-90.
- Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue [site Web]. 2014. Disponible à : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=26793.
- 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.
- Pena LD, van Calcar SC, Hansen J, Edick MJ, Walsh Vockley C, Leslie N, et al. Outcomes and genotype-phenotype correlations in 52 individuals with VLCAD deficiency diagnosed by NBS and enrolled in the IBEM-IS database. *Mol Genet Metab* 2016;118(4):272-81.
- Remec ZI, Groselj U, Drole Torkar A, Zerjav Tansek M, Cuk V, Perko D, et al. Very Long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency: High Incidence of Detected Patients With Expanded Newborn Screening Program. *Frontiers in Genetics* 2021;12:648493.
- Rocha H, Castineiras D, Delgado C, Egea J, Yahyaoui R, Gonzalez Y, et al. Birth Prevalence of Fatty Acid beta-Oxidation Disorders in Iberia. *JIMD Rep* 2014;16:89-94.
- Rovelli V, Manzoni F, Viau K, Pasquali M, Longo N. Clinical and biochemical outcome of patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* 2019;127(1):64-73.
- 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.
- Scalais E, Bottu J, Wanders RJ, Ferdinandusse S, Waterham HR, De Meirleir L. Familial very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency as a cause of neonatal sudden infant death: improved survival by prompt diagnosis. *Am J Med Genet A* 2015;167a(1):211-4.
- Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemöller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. *Pediatrics* 2003;111(6 Pt 1):1399-406.
- Shekhawat PS, Matern D, Strauss AW. Fetal fatty acid oxidation disorders, their effect on maternal health and neonatal outcome: impact of expanded newborn screening on their diagnosis and management. *Pediatr Res* 2005;57(5 Pt 2):78R-86R.

- Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, Kobayashi H, Purevsuren J, Yang Y, et al. Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: Selective screening vs. expanded newborn screening. *Mol Genet Metab Rep* 2018;16:5-10.
- Shiraishi H, Yamada K, Egawa K, Ishige M, Ochi F, Watanabe A, et al. Efficacy of bezafibrate for preventing myopathic attacks in patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Brain Dev* 2021;43(2):214-9.
- Shiraishi H, Yamada K, Oki E, Ishige M, Fukao T, Hamada Y, et al. Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan; 2nd report QOL survey. *Mol Genet Metab Rep* 2019;20:100496.
- Shirley M. Triheptanoin: First Approval. *Drugs* 2020;80(15):1595-600.
- Simpson A, Beaucage C, Bonnier Viger Y. *Épidémiologie appliquée, 3e édition - Une initiation à la lecture critique en sciences de la santé. 3ième édition éd. Montréal, QC : Chenelière éducation; 2017.*
- Smon A, Repic Lampret B, Groselj U, Zerjav Tansek M, Kovac J, Perko D, et al. Next generation sequencing as a follow-up test in an expanded newborn screening programme. *Clin Biochem* 2018;52:48-55.
- 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)
- Spiekerkoetter U, Haussmann U, Mueller M, ter Veld F, Stehn M, Santer R, Lukacs Z. Tandem mass spectrometry screening for very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: the value of second-tier enzyme testing. *J Pediatr* 2010;157(4):668-73.
- Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M, Baumgartner MR, Boehles H, et al. Management and outcome in 75 individuals with long-chain fatty acid oxidation defects: results from a workshop. *J Inher Metab Dis* 2009a;32(4):488-97.
- Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M, Baumgartner MR, Boehles H, et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J Inher Metab Dis* 2009b;32(4):498-505.
- 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.
- Strauss AW, Powell CK, Hale DE, Anderson MM, Ahuja A, Brackett JC, Sims HF. Molecular basis of human mitochondrial very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency causing cardiomyopathy and sudden death in childhood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92(23):10496-500.
- Straussberg R et Strauss AW. A novel mutation of late-onset very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Neurol* 2002;27(2):136-7.

- Taylor-Phillips S, Boardman F, Seedat F, Hipwell A, Gale N, Clarke A, et al. The ethical, social and legal issues with expanding the newborn blood spot test. Coventry, Royaume-Uni : The University of Warwick; 2014. Disponible à : http://legacy.screening.nhs.uk/policydb_download.php?doc=470 (consulté le 20 juin 2017).
- Taylor-Phillips S, Stinton C, Ferrante di Ruffano L, Seedat F, Clarke A, Deeks JJ. Association between use of systematic reviews and national policy recommendations on screening newborn babies for rare diseases: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;361:k1612.
- 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.
- Van Calcar SC, Sowa M, Rohr F, Beazer J, Setlock T, Weihe TU, et al. Nutrition management guideline for very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD): An evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab* 2020;131(1-2):23-37.
- Vellekoop P, Diekman EF, van Tuijl I, de Vries MM, van Hasselt PM, Visser G. Perioperative measures in very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* 2011;103(1):96-7.
- Very Long Chain Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency (LCAD) [site Web]. Danbury, CT 2020. .: Disponible à : <https://rarediseases.org/rare-diseases/very-long-chain-acyl-coa-dehydrogenase-deficiency-lcad/> (consulté le 17-02-2022).
- 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.
- VLCADD [site Web]. Screening technologies and Research in Genetics. 2020. Disponible à : <https://www.newbornscreening.info/vlcadd-very-long-chain-acyl-coa-dehydrogenase-deficiency/> (consulté le 20-12-2021).
- VLCAD deficiency [site Web]. NIH. 2015. Disponible à : <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/5508/vlcad-deficiency> (consulté le 15-12-2021).
- Vockley J, Charrow J, Ganesh J, Eswara M, Diaz GA, McCracken E, et al. Triheptanoin treatment in patients with pediatric cardiomyopathy associated with long chain-fatty acid oxidation disorders. *Molecular Genetics and Metabolism* 2016;119(3):223-31.
- Waisbren SE, Landau Y, Wilson J, Vockley J. Neuropsychological outcomes in fatty acid oxidation disorders: 85 cases detected by newborn screening. *Dev Disabil Res Rev* 2013;17(3):260-8.

- Wang B, Zhang Q, Gao A, Wang Q, Ma J, Li H, Wang T. New Ratios for Performance Improvement for Identifying Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiencies in Expanded Newborn Screening: A Retrospective Study. *Front Genet* 2019;10:811.
- Wang T, Ma J, Zhang Q, Gao A, Wang Q, Li H, et al. Expanded Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism by Tandem Mass Spectrometry in Suzhou, China: Disease Spectrum, Prevalence, Genetic Characteristics in a Chinese Population. *Front Genet* 2019;10:1052.
- Watanabe K, Yamada K, Sameshima K, Yamaguchi S. Two siblings with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency suffered from rhabdomyolysis after l-carnitine supplementation. *Mol Genet Metab Rep* 2018;15:121-3.
- Wilcken B. Fatty acid oxidation disorders: outcome and long-term prognosis. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(5):501-6.
- Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* 2003;348(23):2304-12.
- Wilson C, Kerruish NJ, Wilcken B, Wiltshire E, Bendikson K, Webster D. Diagnosis of disorders of intermediary metabolism in New Zealand before and after expanded newborn screening: 2004-2009. *N Z Med J* 2012;125(1348):42-50.
- Xiong D, He H, James J, Tokunaga C, Powers C, Huang Y, et al. Cardiac-specific VLCAD deficiency induces dilated cardiomyopathy and cold intolerance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;306(3):H326-38.
- Yamada K et Taketani T. Management and diagnosis of mitochondrial fatty acid oxidation disorders: focus on very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Hum Genet* 2019;64(2):73-85.
- 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.
- Yang N, Gong LF, Zhao JQ, Yang HH, Ma ZJ, Liu W, et al. Inborn errors of metabolism detectable by tandem mass spectrometry in Beijing. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020;
- Yoon HR. Screening newborns for metabolic disorders based on targeted metabolomics using tandem mass spectrometry. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2015;20(3):119-24.
- Yoon HR, Lee KR, Kang S, Lee DH, Yoo HW, Min WK, et al. Screening of newborns and high-risk group of children for inborn metabolic disorders using tandem mass spectrometry in South Korea: a three-year report. *Clin Chim Acta* 2005;354(1-2):167-80.
- Yoon HR, Lee KR, Kim H, Kang S, Ha Y, Lee DH. Tandem mass spectrometric analysis for disorders in amino, organic and fatty acid metabolism: two year experience in South Korea. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003;34 Suppl 3:115-20.

- Yuasa M, Hata I, Sugihara K, Isozaki Y, Ohshima Y, Hara K, et al. Evaluation of Metabolic Defects in Fatty Acid Oxidation Using Peripheral Blood Mononuclear Cells Loaded with Deuterium-Labeled Fatty Acids. *Dis Markers* 2019;2019:2984747.
- Yunus ZM, Rahman SA, Choy YS, Keng WT, Ngu LH. Pilot study of newborn screening of inborn error of metabolism using tandem mass spectrometry in Malaysia: outcome and challenges. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29(9):1031-9.
- Zhang RN, Li YF, Qiu WJ, Ye J, Han LS, Zhang HW, et al. Clinical features and mutations in seven Chinese patients with very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *World J Pediatr* 2014;10(2):119-25.
- Zheng J, Zhang Y, Hong F, Yang J, Tong F, Mao H, et al. [Screening for fatty acid oxidation disorders of newborns in Zhejiang province: prevalence, outcome and follow-up]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2017;46(3):248-55.
- 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 du déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne très longue (VLCAD) du Programme québécois de dépistage néonatal?

Questions d'évaluation

Question d'évaluation principale

Est-ce que le dépistage néonatal sanguin du déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne très longue (VLCADD) est pertinent?

Questions d'évaluation spécifiques

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

Type de revue de la littérature

Une revue rapide¹⁸ 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, l'innocuité du dépistage ainsi que les enjeux organisationnels et économiques liés à une des EIM

¹⁸ Une revue rapide est définie 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.

ciblées. Les bibliographies des publications retenues ont été consultées pour trouver d'autres publications pertinentes, y compris sur la problématique de santé. Une recherche manuelle complémentaire a été effectuée dans la base de données PubMed pour repérer les publications concernant la problématique de santé ainsi que les enjeux éthiques et organisationnels associés à 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 portant sur les publications pertinentes a été réalisée jusqu'à la fin du projet pour chaque EIM.

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

Critères et processus de sélection des études

Problématique de santé (question 1)

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

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

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

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

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

Les enjeux éthiques liés au dépistage néonatal ont fait l'objet d'une publication par l'unité de dépistage de l'INESSS en 2020¹⁹. 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

¹⁹ https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_DepistageNeonatal_Ethique.pdf.

projet a ajouté toute publication repérée manuellement. Ce fichier a été utilisé pour la sélection initiale des études et pour consigner les décisions relatives à l'exclusion sur la base des titres et résumés.

Processus d'extraction et d'analyse des données

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

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

Pour l'évaluation de la performance, lorsque nécessaire, les paramètres sur la sensibilité, la spécificité, le taux de détection, le taux de référence et la valeur prédictive positive 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 calculs²⁰. À défaut de précisions, le calcul est basé sur l'hypothèse que le processus diagnostique a été complété pour l'ensemble des cas référés pour une confirmation diagnostique. Les intervalles de confiance à 95 % (IC95 %) ont été calculés selon la méthode de Wilson. Pour les faux négatifs, la valeur 0 a été employée si les auteurs mentionnaient n'avoir eu connaissance d'aucun cas, alors que l'information a été jugée non disponible si les auteurs ne faisaient pas mention de résultats faux négatifs dans l'article. L'équipe 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 ils ont servi à interpréter les données extraites des études retenues. Afin d'apprécier l'efficacité du dépistage, le risque de biais et les types de biais sont rapportés de manière qualitative dans le document pour les études retenues [Simpson *et al.*, 2017; Sterne *et al.*, 2016; Bonita *et al.*, 2010].

²⁰ Sauf pour ce qui est du taux de référence qui tient compte de tous les patients soumis au dépistage.

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

Collecte de données québécoise

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 auprès des membres du comité consultatif. Les membres du comité consultatif ont été questionnés sur les enjeux techniques, cliniques, éthiques, organisationnels et économiques dont on doit tenir compte et sur les outils cliniques disponibles au Québec pour le dépistage et la prise en charge des enfants atteints de l'EIM ciblée. Des questions additionnelles ont été soumises au responsable du laboratoire de dépistage néonatal sanguin afin de recueillir des données utiles sur l'organisation et le fonctionnement de ce laboratoire.

Une consultation de parents, patients et proches aidants touchés par des maladies rares ciblées par le dépistage néonatal a été menée en 2019 par les professionnels de l'unité de dépistage des maladies chroniques²¹. 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 des analyses économiques du dépistage du VLCADD. L'évaluation de la qualité méthodologique a été faite à l'aide de la grille CASP (*Critical Appraisal Skills Program-Economic Evaluation Checklist*) et elle est présentée au [tableau F-1](#) 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

²¹ 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 – 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 VLCADD s'est déroulée en deux phases. Lors d'une première rencontre, les membres du comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage ont pu apprécier l'ensemble de la preuve scientifique disponible en vue de statuer sur la pertinence d'approfondir les enjeux d'implantation, de produire un modèle économique pour l'analyse de l'efficacité et de procéder à une analyse d'impact budgétaire. L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles ont été intégrées à l'aide d'une grille délibérative multidimensionnelle, développée à partir de *l'Énoncé de principes et fondements éthiques du cadre d'appréciation de la valeur des interventions en santé et services sociaux*²². 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 déterminer et à apprécier la nature et l'ampleur des avantages et des risques liés au dépistage néonatal d'une l'EIM via la plateforme sanguine du PQDNSU. Chaque EIM a été évaluée individuellement, et les dimensions suivantes ont été discutées : l'ampleur du problème de santé, l'histoire naturelle de la maladie, la nature du besoin non comblé, la capacité de dépister en temps opportun, l'efficacité du traitement précoce et du dépistage néonatal, la performance du test de dépistage néonatal sanguin ainsi que les enjeux éthiques, organisationnels et économiques liés au dépistage.

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

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

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

²² 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 vlcd[tiab]) AND deficien*[tw])
#21	very long chain[ot] AND (dehydrogena*[ot] OR (acadvl[ot] OR vlcd[ot])) AND deficien*[ot]
#22	decanoyl CoA dehydrogenase[tiab] OR pearson marrow pancreas syndrome[ot] OR pearson syndrome[ot] OR "pearson's marrow pancreas syndrome"[ot]
#23	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22
#24	Long-Chain 3-Hydroxyacyl CoA Dehydrogenase[mh]
#25	((hydroxydicarboxylic[tiab] OR (hydroxy[tiab] AND dicarboxylic[tiab])) AND aciduri*[tiab])
#26	long chain[tiab] AND ((hydroxyacyl*[tiab] OR hydroxy acyl*[tiab]) AND dehydrogena*[tiab]) AND deficien*[tw]

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

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

Embase (Ovid)

Date du repérage : 20 avril 2020

Limites : 2010-; anglais, français; Embase

Dernière mise à jour : 25 avril 2022

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

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

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

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

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

Stratégie de repérage de la littérature grise

Limites : 2000 – 2022; anglais et français

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

Canada

Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé/Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (ACMTS/CADTH)
<https://www.cadth.ca/>

Alberta Health Evidence Reviews
<https://www.alberta.ca/health-evidence-reviews.aspx>

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

CTFPHC ou GECSSP (Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs)
<https://canadiantaskforce.ca/?lang=fr>

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

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

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

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

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

États-Unis

Secretary's Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborn and Children (SACHDNC)
<https://www.hrsa.gov/advisorycommittees/mchbadvisory/heritabledisorders/reportsrecommendations/index.html>

U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)
<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/recommendations>

Europe

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

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

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

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

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

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

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Écosse

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

UK National Screening Committee (NSC), Royaume-Uni

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

Australasie

Agency for Care Effectiveness (ACE), Singapour

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

Australian Clinical Practice Guidelines (NHMRC)

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

New Zealand Guidelines Group (NZGG)

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

Singapore Clinical Practice Guidelines

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

International

Guidelines International Network (G-I-N)

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

International Network for Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)

<http://www.inahta.org>

Répertoires

Catalogue et index des sites médicaux de langue française

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

Centre for Reviews and Dissemination (CRD)

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

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

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

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

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

Geneva Foundation for Medical Education and Research

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

États-Unis

American Association for Clinical Chemistry (AACC)

<https://www.aacc.org>

American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)

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

Association of State and Territorial Health Officials (ASTHO)

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

Inborn Errors of Metabolism Collaborative (IBEMC)

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

Newborn Screening Coding and Terminology Guide

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

Newborn Screening Translational Research Network

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

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

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

Europe

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

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

Angleterre - Public Health England

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

Danemark – *Data and Policies for rare diseases*

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

Écosse - Scottish Government – Newborn Screening

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

European Reference Network for Hereditary Metabolic Disorders

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

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

www.e-imd.org

France – Institut de veille sanitaire, santé publique

<http://invs.santepubliquefrance.fr>

Irlande - Newborn Bloodspot Screening

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

Portugal – Service national de santé
<http://www.diagnosticoprecoce.org/>

Royaume-Uni – Newborn bloodspot screening Wales
<https://phw.nhs.wales/services-and-teams/screening/newborn-bloodspot-screening-wales/>

Suisse - Dépistage néonatal
<https://www.neoscreening.ch/fr/>

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

Australasie

Australasie - COAG Health Council (CHC)
<https://www.health.gov.au/our-work/newborn-bloodspot-screening>

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

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

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

International

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

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

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

Urea Cycle Disorders Consortium (UCDC)
<https://www.rarediseasesnetwork.org/>

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

Québec

Laboratoire de biologie médicale du CUSM

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

Laboratoire du CHUQ

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

Laboratoires du CHU Sainte-Justine

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

Laboratoire du CHUS

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

États-Unis

Mayo Medical Laboratories

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

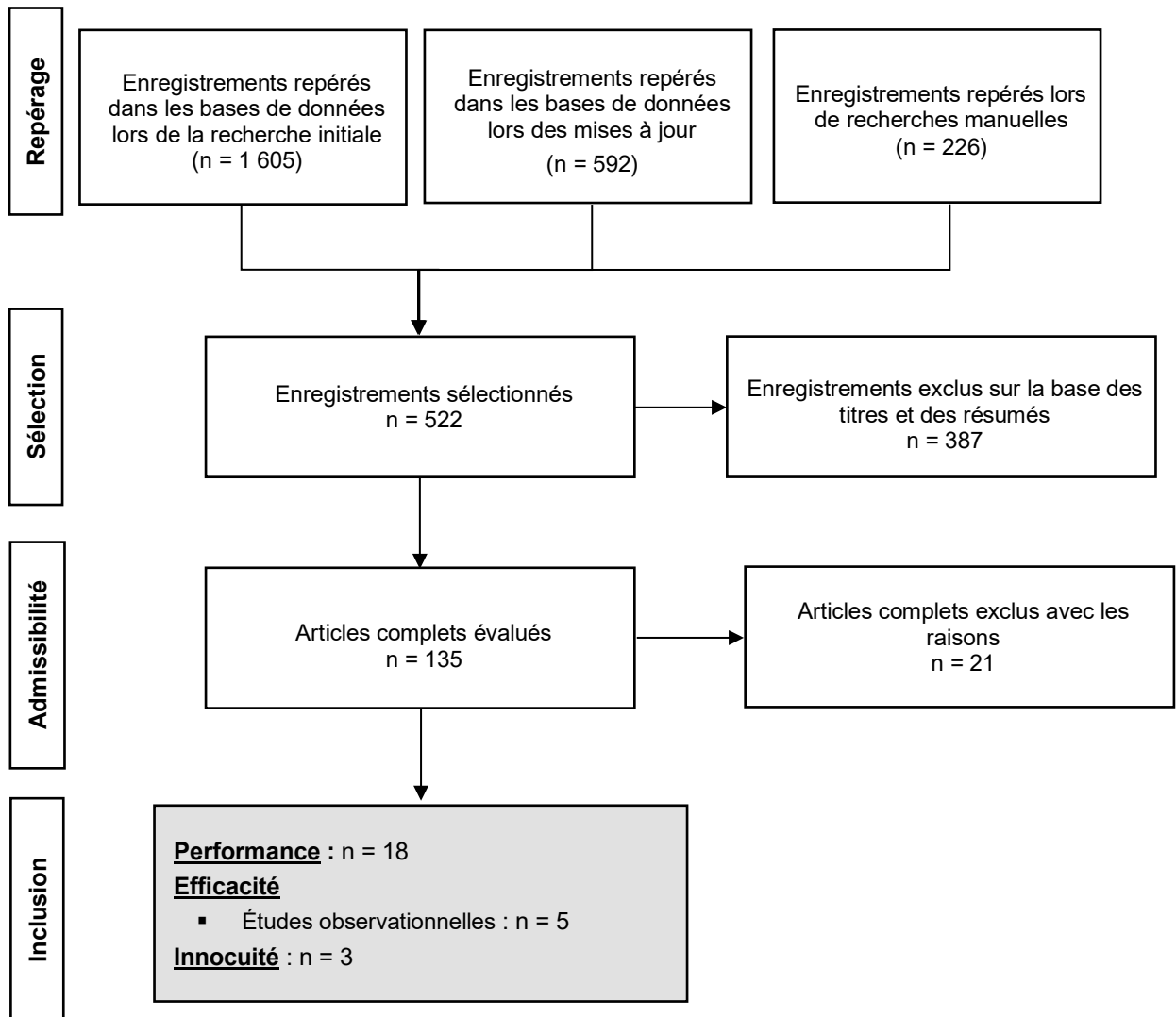
ANNEXE C

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

Figure C-1 Diagramme de flux

Période visée par le repérage :

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



ANNEXE D

Raisons de l'exclusion des études non retenues pour l'évaluation de la performance, de l'efficacité et de l'innocuité du dépistage néonatal par MS/MS de VLCADD

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

Étude	Raison
	Évaluation de programme ou projet pilote
Khan <i>et al.</i> [2022]	n trop faible (< 100 000)
Remec <i>et al.</i> [2021]	n trop faible (<100 000)
Mohamed <i>et al.</i> [2020]	n trop faible (< 100 000)
Yang N. <i>et al.</i> [2020]	Données incomplètes sur la performance pour VLCADD, ne permettant pas de faire les calculs appropriés.
Yuasa <i>et al.</i> [2019]	Aucune donnée sur la performance pour VLCADD.
Alfadhel <i>et al.</i> [2017]	Données incomplètes sur la performance pour VLCADD, ne permettant pas de faire les calculs appropriés.
Alratrout <i>et al.</i> [2017]	Données incomplètes sur la performance pour VLCADD, ne permettant pas de faire les calculs appropriés.
Chong <i>et al.</i> [2017]	Aucune donnée sur la performance pour VLCADD.
Yunus <i>et al.</i> [2016]	n trop faible (< 100 000)
Al-Jasmi <i>et al.</i> [2016]	Données incomplètes sur la performance pour VLCADD, ne permettant pas de faire les calculs appropriés; n trop faible (< 100 000)
Hassan <i>et al.</i> [2016]	Aucune donnée sur la performance pour VLCADD
Alfadhel <i>et al.</i> [2016]	Données incomplètes sur la performance pour VLCADD, ne permettant pas de faire les calculs appropriés.
Yoon [2015]	Aucune donnée sur la performance
Estrella <i>et al.</i> [2014]	Article sur les faux négatifs
Al Hosani <i>et al.</i> [2014]	Aucune donnée sur la performance pour VLCADD
Couce <i>et al.</i> [2011]	Aucune donnée sur la performance pour VLCADD
Kasper <i>et al.</i> [2010]	Aucune information sur la valeur seuil
Sahai <i>et al.</i> [2010]	n trop faible (< 100 000)
Boneh <i>et al.</i> [2006]	Données incomplètes sur la performance de VLCADD, ne permettant pas de faire les calculs appropriés
Yoon <i>et al.</i> [2005]	n trop faible (< 100 000)
Yoon <i>et al.</i> [2003]	n trop faible (< 100 000)

Sigles et acronymes : AETMIS : Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé; HAS : Haute Autorité de Santé; MS/MS : spectrométrie de masse en tandem.

ANNEXE E

Description des études primaires sur le dépistage néonatal sanguin par MS/MS de VLCADD pour l'évaluation de la performance

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

Étude Pays (région)	Période (n)	Âge au prélèvement (moyenne ou intervalle)	Tests de dépistage		Démarche diagnostique	Résultats des tests de dépistage et tests diagnostiques			
			Marqueurs ciblés : valeur seuil (VS) ou ratio	Critères de référence diagnostique		DN+	VP	FN	FP
Martín-Rivada <i>et al.</i> [2022] Espagne (Madrid)	2011-2019 (n = 592 822)	48 h	C14:1*	Si >VS, 2 ^e essai si faiblement > VS, 2 ^e prélèvement	ACP/AOU/ MOL	n.r.	13	0	n.r.
Luders <i>et al.</i> [2021] † Allemagne	2006-2018 (n = 9 210 067)	36-72 h	C14:1 > 0,25-0,43 µmol/l † et C14: 2 > 0,048 C14 > 0,459-0,65 µmol/l C14:1/C16 > 0,1-0,125 C14:1/C12:1 > 3	Si > VS, 2 ^e essai	AOU/MOL /ENZ	n.r.	122	0	n.r.
Sorensen <i>et al.</i> [2020] Suède	2010-2019 (n = 1 000 334)	48 h	C14:1 > 0,39 µmol/l et C14:1/C2 > 0,015§	Si > VS, 2 ^e essai	ACP/ENZ/ MOL	46	24	0	22
Lund <i>et al.</i> [2020] Danemark, Îles Féroé et Groenland	Pilote : 2002-2009 Prog. : 2009-2019 (n = 967 780)	4-9 j (pilote) 2-3 j (prog.)	C14:1 > 1,0 U et C14:1/C0 > 0,034 C14:1/C2 > 0,069	Si > VS, 2 ^e essai	ACP/MOL	20	5	0	15
Atkins <i>et al.</i> [2019] États-Unis (Iowa)	2005-2017 (n = 493 749)	n. r.	C14:1 > 0,67 µmol/l (2008-2017) ¶	n. r.	Bilan sanguin/ ACP/MOL /ENZ	98	2	n. r.	96**
Wang T. <i>et al.</i> [2019] Chine (Suzhou)	2014-2018 (n = 352 119)	72 h	C14:1 > 0,5 nmol/L ou C14:1 > 0,29 nmol/L, C14:1/C2 ≥ 0,02, C14:1/C16 > 0,1	Si >VS, 2 ^e prélèvement	MOL	11	5	0	6

Étude Pays (région)	Période (n)	Âge au prélèvement (moyenne ou intervalle)	Tests de dépistage		Démarche diagnostique	Résultats des tests de dépistage et tests diagnostiques			
			Marqueurs ciblés : valeur seuil (VS) ou ratio	Critères de référence diagnostique		DN+	VP	FN	FP
David <i>et al.</i> [2019] République tchèque	Prog. : 2010-2017 (n = 888 891)	2-3 j	C14:1 > 0,55 µmol/l C14:1/C2 > 0,03 C14:1/C16 > 0,26	n. r.	ACP/ENZ /MOL	66	4	0	62
Lin <i>et al.</i> [2019] Chine (Quanzhou)	Prog. : 2014-2018 (n = 364 545)	3-7 j	C14 > 0,37 µmol/l C14:1 > 0,26 µmol/l C14:1/C2 > 0,01 C14:1/C16 > 0,09	Si >VS, 2 ^e prélèvement Si >VS+, référence immédiate	AOU/ACP /MOL	n. r.	3	0	n.r
Merinero <i>et al.</i> [2018] Espagne	2011-2015 (n = 619 906)	48-72 h	C14:1 > 0,27-0,5 µmol/l C14:1/C2 > 0,015-0,03 C14:1/C16 > 0,087-0,14 C14:1/C12:1 > 7-7,3	n. r.	ACP/AOU/ ENZ/MOL	36	12	n. r.	24 ^{††}
Diekman <i>et al.</i> [2016] Pays-Bas	Prog. : 2007-2010 (n = 742 728)	3-6 j	C14 :1 ≥ 0,8 µmol/l	n.r.	n. r.	9	6	6	3
Merritt <i>et al.</i> [2014] États-Unis	Prog. : 2005-2009 (n = 2 802 504)	< 7 j	C14:1 > 0,6 – 0,8 µmol/l	n.r.	n. r.	242 ^{††} (Dx : 231)	52	n. r.	179 ^{§§}
Lim <i>et al.</i> [2014] Singapour	Pilote : 2006-2010 Prog. : 2010-2014 (n = 177 267)	> 24 h	C12:1 > 0,4 µmol/l C14 > 0,7 µmol/l C14:2 > 0,1 µmol/l C14:1 > 0,7 µmol/l C14:1/C12:1 > 4,0 C14:1/C2 > 0,01 C14:1/C16 > 0,15	Si > VS en 2 essais sur 1 ^{er} prélèvement	AAP/AOU/ MOL	11	4	0	7
Lindner <i>et al.</i> [2011] [†] Allemagne	Pilote : 1999-2005 Prog. : 2005-2009 (n = 1 084 195)	1999-2002 : 3- 5 j ≥ 2003 : 36-72 h	C14:1 > 0,43 µmol/l C14 > 0,76 µmol/l	Si > VS, 2 ^e essai	ACP/MOL /ENZ	n.r.	6	0	n.r.

Étude Pays (région)	Période (n)	Âge au prélèvement (moyenne ou intervalle)	Tests de dépistage		Démarche diagnostique	Résultats des tests de dépistage et tests diagnostiques			
			Marqueurs ciblés : valeur seuil (VS) ou ratio	Critères de référence diagnostique		DN+	VP	FN	FP
Niu <i>et al.</i> [2010] Taiwan	Pilote : 2000-2006 (n = 592 717)	1-3 j	Centre 1 ^{III} C14 ≥ 0,8 (1,6) µmol/l C14:1 ≥ 0,8 (1,6) µmol/l C16 ≥ 8 (16) µmol/l Centre 2 C14 ≥ 0,8 (1,5) µmol/l C14:1 ≥ 0,8 (1,5) µmol/l C16 ≥ 8 (15) µmol/l	Si ≥VS, 2 ^e échantillon Si ≥VS+, référence immédiate	ACP [†] / AOU	1	0	0	1
Vilarinho <i>et al.</i> [2010] Portugal	Prog. : 2004-2008 (n = 316 243)	3-6 j	C14:1 > 0,46 µmol/l C14:2 > 0,17 µmol/l	n. r.	MOL/ENZ	n.r.	3	0	n.r.
Frazier <i>et al.</i> [2006] États-Unis	Prog. : 2003-2004 (n = 239 415)	≥ 24 h (39 h en moyenne)	C14:1 > 0,75 µmol/l C14:/C12:1 > 3,0 C16 > 10,26 µmol/l C14 > 0,97 µmol/l C16 > 10,26 µmol/l C18:1 > 4,08 µmol/l	Si >VS, 2 ^e essai	AOU/ACP MOL/ENZ	6	5	0	1
Schulze <i>et al.</i> [2003] [†] Allemagne	Prog. : 1998-2001 (n = 250 000)	3-7 j	C14:1 > 0,43 µmol/l C14 > 0,76 µmol/l	Si >VS, 2 ^e essai	ENZ	33 ^{III}	1	0	31
Zytkovicz <i>et al.</i> [2001] États-Unis	Pilote : 1999-2001 (n = 164 000)	1-3 j	C14:1 > 0,9 µmol/l	Si >VS, 2 ^e essai	D'après les modalités approuvées	4	1 ^{***}	0	3

* Valeur médiane des enfants positifs 2,6 µmol/l [0,6 et 7,7].

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

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

[§] Valeur seuil obtenue dans Olsson *et al.* [2022].

^{||} Valeurs seuils après 2012. Les valeurs seuils de 2002-2011 sont C14:1 > 0,5 U, C14:1/C0 > 0,02 et C14:1/C2 > 0,035 [Lund *et al.*, 2012]. La valeur seuil et les ratios ont été modifiés entre le projet pilote et le programme.

[¶] Les valeurs seuils ont changé en cours de programme : C14:1 > 0,9 µmol/l (2003), C14:1 > 0,6 µmol/l (2004), C14:1 > 0,7 µmol/l (2005).

^{**} Sur les 96 faux positifs, 45 avaient un statut de porteur et 30 avaient un statut de porteur indéterminé. Quatre cas ont été perdus au suivi.

^{††} 7 résultats FP et 17 porteurs.

‡‡ Nombre de dépistages néonataux positifs après le premier dépistage, 11 nouveau-nés qui ont été perdus au suivi avant la confirmation diagnostique.

§§ Les 179 résultats faux positifs (faux positif et autres diagnostics) n'incluent pas les 11 nouveau-nés qui ont été perdus au suivi avant la confirmation diagnostique. Sur les 179 faux positifs, 55 avaient un statut de porteur.

|| Valeur limite (valeur positive)

¶¶ Un nouveau-né à un VLCAD suspecté, mais non confirmé.

*** Les auteurs ont tenu compte de ce nouveau-né atteint de VLCADD même s'il n'a pas été testé au niveau enzymatique en raison du refus des parents.

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

ANNEXE F

Appréciation de la qualité méthodologique de l'étude économique retenue

Tableau F-1 Évaluation de la qualité de l'évaluation de l'efficienne du dépistage de VLCADD selon la grille CASP

	Cipriano et al. [2007] (Ontario, CANADA)
1- L'évaluation repose-t-elle sur une question bien définie?	Oui
2- A-t-on fait une description complète des alternatives comparées?	Oui
3- L'article démontre-t-il l'efficacité de l'intervention? (L'innocuité de l'intervention est-elle acceptable?)	Oui
4- Les effets de l'intervention ont-ils été identifiés, mesurés et évalués adéquatement?	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
6- Les auteurs ont-ils ajusté les coûts et les conséquences en fonction du moment où ils se concrétiseront (actualisation)?	Oui
7- Quels sont les résultats de l'évaluation?	Le dépistage du VLCADD évalué isolément ou association avec 5 autres EIM ne semble pas efficient
8- Une analyse différentielle des conséquences et du coût a-t-elle été réalisée pour les alternatives comparées?	Oui
9- Une analyse de sensibilité en bonne et due forme a-t-elle été effectuée?	Partiellement
10- Le modèle aura-t-il la même efficacité dans le contexte québécois?	On ne peut pas se prononcer
11- Les coûts sont-ils transposables au contexte québécois?	Non
12- L'utilisation du même modèle dans le contexte québécois est-elle justifiée?	Non

Sigles et abréviations : CASP : *Critical Appraisal Skills Program-Economic Evaluation Checklist*; EIM : erreurs innées du métabolisme; VLCADD : déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne très longue.

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

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

