


Pertinence d'ajouter les variantes
HbS/E, HbE/E et HbE/ β -thal aux cibles
primaires du test de dépistage
néonatal des hémoglobinopathies

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



Pertinence d'ajouter les variantes HbS/E, HbE/E et HbE/ β -thal aux cibles primaires du test de dépistage néonatal des hémoglobinopathies

Rédaction

Caroline Turcotte
Julie Brunet
Mélanie Lalancette-Hébert

Collaboration


Jean-François Boivin
Ferdaous Roussafi

Coordination scientifique

Stéphane Gilbert
Julie Lessard
Joël Brabant

Direction

Catherine Truchon
Ann Lévesque
Élisabeth Pagé



Le présent produit de connaissance a été présenté au Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors des réunions du 9 juin 2022 et du 8 décembre 2022.

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

Membres de l'équipe de projet

Auteurs principales

Caroline Turcotte, Ph. D.
Julie Brunet, Ph. D.
Mélanie Lalancette-Hébert, Ph. D.

Collaborateurs internes

Jean-François Boivin, médecin-conseil
Ferdaous Roussafi, Ph. D.

Coordonnateurs et coordonnatrice scientifiques

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

Adjointe à la direction

Élisabeth Pagé, Ph. D., M.B.A.

Directrice adjointe, volets scientifique et transversal

Ann Lévesque, Ph. D.

Directrice

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

Repérage de l'information scientifique

Renaud Lussier, Ph. D., M.S.I.
Bin Chen, *tech. doc.*

Bureau – Méthodologies et éthique

Sylvie Arbour, Ph. D.
Yannick Auclair, Ph. D.

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 Inc., traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2023
ISBN 978-2-550-94509-3 (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'auteur spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Tout autre usage de cette publication, y compris 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). Pertinence d'ajouter les variantes HbS/E, HbE/E et HbE/ β -thal aux cibles primaires du test de dépistage néonatal des hémoglobinopathies. Avis rédigé par Caroline Turcotte, Mélanie Lalancette-Hébert et Julie Brunet. Québec, Qc : INESSS; 2022. 106 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^{me} Nathalie Fournier, infirmière praticienne, CHU Sainte-Justine

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

D^{re} Véronique Naessens, médecin hématologue, Hôpital Royal Victoria, CUSM

D^r Yves Pastore, médecin hématologue, CHU Sainte-Justine

M^{me} Jessica Tardif, conseillère en génétique, Centre de santé et de services sociaux de Chicoutimi

Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage

Présidence

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

Vice-présidente

D^{re} Madeleine Durand médecin spécialiste, M Sc., Service de médecine interne du Centre de recherche du CHUM, 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.

Membres

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

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

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

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

D^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 et de 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 contribué à la
préparation de ce rapport en fournissant de l'information :

M. Wilson Sanon, président de l'Association d'anémie falciforme Québec (AAFQ),
M^{me} Céline Nkoué, M^{me} Jacinthe Delmas et M^{me} Bibata Tinga

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.

Le D^r Yves Pastore a participé à des travaux de recherche clinique (dont certains
financés par Novartis et FORMA Therapeutics) sur les hémoglobinopathies et il les a
présentés lors de conférences annuelles de l'Association canadienne d'anémie
falciforme (SCDAC) et de l'Association d'anémie falciforme du Québec (AAFQ).

Lectrices externes

Pour ce rapport, les lectrices externes sont :

D^{re} Janie Charlebois, médecin hématologue-oncologue pédiatrique, Hôpital Fleurimont,
CIUSSS de l'Estrie – CHUS

D^{re} Heather Hume, médecin hématologue-oncologue pédiatre, Hôpital Sainte-Justine

D^{re} Anne-Marie Vincent, médecin hématologue-oncologue pédiatre, Hôpital
Maisonnette-Rosemont

Responsabilité

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

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	VI
SIGLES ET ACRONYMES.....	XI
GLOSSAIRE.....	XIII
INTRODUCTION ET MANDAT.....	1
1 MÉTHODOLOGIE SOMMAIRE.....	3
1.1 Question décisionnelle.....	3
1.2 Questions d'évaluation.....	3
1.3 Revue de la littérature.....	3
1.4 Collecte de données contextuelles et expérientielles.....	4
1.5 Processus de délibération et formulation de la recommandation.....	4
1.6 Processus de gestion des potentiels conflits d'intérêt ou de rôles.....	5
2 PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ.....	6
2.1 Étiologie des hémoglobinopathies.....	6
2.1.1 Syndromes drépanocytaires.....	6
2.1.2 β -thalassémies.....	7
2.2 Épidémiologie.....	8
2.2.1 Épidémiologie des syndromes drépanocytaires et des bêta-thalassémies.....	8
2.2.2 Épidémiologie de l'hémoglobine E et des variantes d'intérêt.....	9
2.3 Présentation clinique et complications.....	10
2.3.1 HbS/E.....	10
2.3.2 HbE/E.....	11
2.3.3 HbE/ β -thal.....	12
2.4 Âge à l'apparition des premiers symptômes.....	16
3 MODALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES.....	19
3.1 Modalités diagnostiques.....	19
3.1.1 HbS/E.....	19
3.1.2 HbE/E et HbE/ β -thal.....	19
3.2 Modalités de traitement.....	20
3.2.1 HbS/E.....	21
3.2.2 HbE/ β -thal.....	23
3.3 Pronostic et efficacité thérapeutique.....	24
3.3.1 HbS/E.....	24
3.3.2 HbE/E.....	25
3.3.3 HbE/ β -thal.....	25
4 PERFORMANCE DU TEST.....	28
4.1 Interprétation des résultats du dépistage néonatal.....	28

4.2	Données sur le dépistage des hémoglobinopathies au Québec.....	28
4.3	Description des études retenues.....	29
4.4	Résultats.....	31
4.4.1	Qualité méthodologique des études.....	31
4.4.2	Sensibilité et spécificité.....	31
4.4.3	Identification de porteurs.....	32
4.4.4	Taux <i>de référence</i> et taux de détection.....	32
4.4.5	Faux positifs et faux négatifs.....	34
5	EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE.....	36
5.1	Description des études retenues.....	36
5.1.1	Résultats sur l'efficacité du dépistage néonatal des syndromes drépanocytaires.....	39
5.1.2	Résultats sur l'efficacité du dépistage néonatal des β -thalassémies.....	43
6	INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE, ENJEUX ÉTHIQUES ET SOCIOCULTURELS.....	45
6.1	Statut de porteur.....	45
6.2	Enjeux socioculturels.....	47
7	ASPECTS ORGANISATIONNELS DU DÉPISTAGE.....	49
7.1	Trajectoire de soins au Québec.....	49
7.2	Besoins non comblés.....	50
8	STATUT DU DÉPISTAGE À L'INTERNATIONAL.....	52
8.1	Situation au Canada.....	52
8.2	Situation aux États-Unis.....	52
8.3	Situation en Europe.....	53
9	ASPECT ÉCONOMIQUE.....	54
9.1	Efficience du dépistage néonatal des hémoglobinopathies.....	54
9.1.1	Littérature sur l'efficience du dépistage des hémoglobinopathies et limites des études.....	54
9.1.2	Transférabilité des études issues de la littérature et contextualisation québécoise.....	55
9.2	Analyse d'impact budgétaire.....	57
	LIMITES DE L'ÉVALUATION.....	60
	CONSTATS FINAUX.....	61
	PROCESSUS DÉLIBÉRATIF.....	64
	RECOMMANDATION.....	67
	RÉFÉRENCES.....	68
	ANNEXE A.....	74
	Méthodologie.....	74
	ANNEXE B.....	83
	Stratégie de repérage de l'information scientifique.....	83
	ANNEXE C.....	91
	Processus de sélection de la littérature.....	91

ANNEXE D.....	92
Raisons de l'exclusion des études non retenues pour la performance et l'efficacité.....	92
ANNEXE E.....	94
Résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des études retenues pour la performance et l'efficacité.....	94
ANNEXE F.....	98
Pharmacoeconomie	98

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Prévalence à la naissance des variantes d'intérêt.....	9
Tableau 2	Complications observées chez des patients atteints de la forme HbS/E.....	11
Tableau 3	Manifestations cliniques chez les individus atteints de la variante HbE/E.....	12
Tableau 4	Principaux résultats cliniques au moment de la présentation clinique chez les individus atteints de la variante HbE/ β thal	14
Tableau 5	Principales complications rapportées chez les patients atteints de la variante HbE/ β thal.....	15
Tableau 6	Âge à l'apparition des symptômes des trois formes d'intérêt.....	17
Tableau 7	Description des protocoles et résultats des tests de dépistage des études retenues pour l'évaluation de la performance du dépistage des variantes HbS/E, HbE/E et HbE/ β -thal	30
Tableau 8	Données sur la performance du dépistage des hémoglobinopathies d'après les études retenues	33
Tableau 9	Caractéristiques et résultats des études portant sur l'efficacité du dépistage néonatal des syndromes drépanocytaires et des β -thalassémies.....	38
Tableau 10	Résultats des études portant sur l'efficacité du dépistage néonatal des syndromes drépanocytaires	41
Tableau 11	Résultats sur l'efficacité du dépistage néonatal des β -thalassémies de l'étude transversale.....	43
Tableau 12	Intrants importants des analyses de l'efficience	56
Tableau A-1	Critères d'inclusion et d'exclusion des études portant sur la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal des SDM	76
Tableau A-2	Données à extraire de la littérature sélectionnée pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal des hémoglobinopathies.....	78
Tableau A-3	Aperçu des thèmes abordés avec les membres du comité consultatif.....	79
Tableau B-1	Bases de données bibliographiques	83
Tableau D-1	Études exclues sur la performance du test.....	92
Tableau D-2	Études exclues sur l'efficacité du dépistage.....	93
Tableau E-1	Appréciation de la qualité méthodologique des études pour la performance du test selon l'outil CASP pour études diagnostiques.....	94
Tableau E-2	Appréciation de la qualité méthodologique des études pour l'efficacité du dépistage selon l'outil MMAT.....	96

Tableau F-1	Études exclues pour évaluer l'efficacité de l'ajout des variantes HbE/E, HbS/E et HbE/ β -thal au test de dépistage néonatal des hémoglobinopathies	98
Tableau F-2	Appréciation de la qualité méthodologique des études sur l'efficacité économique du test de dépistage des hémoglobinopathies selon l'outil BMJ <i>Checklist</i>	100

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Structure de la molécule d'hémoglobine	6
Figure C-1	Diagramme de flux.....	91

RÉSUMÉ

Introduction

Les hémoglobinopathies forment une famille de maladies rares transmises de façon autosomique récessive. Elles sont caractérisées par des anomalies de l'hémoglobine, un complexe protéique composé de chaînes α et β responsable du transport sanguin de l'oxygène. Les mutations qui touchent la structure de l'hémoglobine peuvent causer des syndromes drépanocytaires, alors que celles qui mènent à une synthèse réduite des chaînes α ou β peuvent causer des thalassémies.

Les syndromes drépanocytaires se caractérisent par une anémie hémolytique et des crises vaso-occlusives douloureuses qui peuvent entraîner des lésions d'ischémie-reperfusion et des dommages aux organes et tissus. De nombreuses formes d'hémoglobine anormale peuvent engendrer des syndromes drépanocytaires, dont la plus courante est l'hémoglobine S (HbS). Les β -thalassémies sont caractérisées par une anémie de sévérité variable, selon l'ampleur de la diminution de la production des chaînes β de l'hémoglobine. Les patients qui ont une atteinte plus sévère doivent recevoir des transfusions sanguines de façon régulière afin de limiter leurs symptômes cliniques. Dans les deux formes de l'hémoglobinopathie, les symptômes commenceront à apparaître quelques mois après la naissance.

Les syndromes drépanocytaires touchent principalement les personnes originaires d'Afrique subsaharienne, des Caraïbes, de la Méditerranée, du Moyen-Orient et de certaines régions de l'Inde et de l'Amérique du Sud. Quant aux thalassémies, leur prévalence est particulièrement élevée autour de la Méditerranée, au Moyen-Orient, dans le Caucase du Sud, en Asie centrale et en Inde. Le dépistage néonatal des hémoglobinopathies est implanté dans quelques pays.

Les hémoglobinopathies ciblées par la présente évaluation, soit les variantes HbS/E, HbE/E et HbE/ β -thal, ont une prévalence qui varie entre 1 cas sur 4 000 à 1 cas sur 400 000 naissances. La prise en charge des patients atteints d'une hémoglobinopathie a grandement progressé au cours des dernières décennies, améliorant ainsi le pronostic des patients et réduisant considérablement la mortalité.

Au Québec, le test de dépistage des hémoglobinopathies a été implanté en 2016 et les variantes actuellement ciblées par le Programme de dépistage néonatal sanguin sont celles qui comptent au moins un allèle qui code pour l'HbS : HbS/S, HbS/C, HbS/ β^+ -thal, HbS/ β^0 -thal, HbS/O-Arab et HbS/D-Punjab. Toutefois, l'hémoglobine E peut être détectée au moyen de ce test, même si elle ne fait actuellement pas partie des formes incluses comme cibles primaires par le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin. De plus, le statut de porteur d'un syndrome drépanocytaire majeur peut, selon le Cadre de référence du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin, être divulgué aux parents de l'enfant, à l'enfant lui-même lorsqu'il est âgé de 14 ans ou plus, ou au médecin traitant s'ils en font la demande. En revanche, le *Guide d'interprétation des résultats de porteurs de gènes d'hémoglobinopathies* du ministère de la Santé et des

Services sociaux indique que la révélation du statut de porteur est limitée aux formes d'hémoglobine ciblées par le programme de dépistage.

Le ministère de la Santé et des Services sociaux se questionne donc sur la pertinence d'ajouter les variantes HbE/E, HbS/E et HbE/ β -thal aux cibles primaires du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin afin de pouvoir harmoniser la documentation relative au dépistage néonatal des hémoglobinopathies et au suivi des porteurs de gènes des hémoglobinopathies.

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, l'innocuité et l'efficience du dépistage. La littérature scientifique et la littérature grise ont été repérées dans plusieurs bases de données et sans limitation quant aux devis d'études.

Des données contextuelles et expérientielles ont été recueillies auprès d'un comité consultatif constitué de professionnels dans le domaine des hémoglobinopathies et auprès de l'Association d'anémie falciforme du Québec (AAFQ).

L'ensemble des données (scientifiques, contextuelles et expérientielles) a été présenté aux membres du Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage de l'INESSS pour que celui-ci puisse délibérer sur la pertinence d'inclure les variantes évaluées aux cibles primaires du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin dans le contexte actuel.

Constats

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

La sévérité des variantes HbS/E, HbE/E et HbE/ β -thal est variable

- Certains patients atteints d'HbS/E, qui fait partie des syndromes drépanocytaires majeurs, seront asymptomatiques ou auront une atteinte de légère à modérée. Environ le tiers auront des crises vaso-occlusives. Les complications de la maladie peuvent mener au décès.
- La forme HbE/E, une variante de type β -thalassémie, est généralement bénigne.
- La sévérité de la β -thalassémie de forme HbE/ β -thal dépend du génotype. Les patients présentent généralement une anémie modérée ou sévère, et la majorité d'entre eux reçoivent des transfusions de façon régulière ou occasionnelle.

Le pronostic des individus atteints des formes HbS/E, HbE/E et HbE/ β -thal est généralement bon

- Les patients atteints d'HbS/E semblent avoir un bon pronostic. Ils sont tout de même à risque de développer certaines complications.
- Le pronostic des patients atteints d'HbE/E est bon, et aucune donnée suggérant que des complications sévères pourraient survenir n'a été repérée.
- Une proportion des patients atteints d'HbE/ β -thal ont besoin de transfusions. Ce traitement améliore leur pronostic, mais les infections et les complications associées à la surcharge en fer demeurent des causes de décès importantes.

Le test de dépistage des hémoglobinopathies est performant

- Dans la littérature, la sensibilité et la spécificité du test sont estimées à 100 %. Toutefois, les études retenues présentent plusieurs limites.
- Les données recensées suggèrent que l'occurrence de faux positifs et de faux négatifs est très rare dans le dépistage des hémoglobinopathies.
- Les études retenues ont observé des taux *de référence* entre 0,05 et 23,44 sur 100 000 nouveau-nés, qui varient selon la prévalence de la région à l'étude.
- Entre 2017 et 2020, huit cas d'HbE/E et moins de cinq cas chacun pour HbS/E et HbE/ β -thal ont été repérés et confirmés au Québec.

Le dépistage néonatal des hémoglobinopathies semble efficace

- Aucune étude qui aurait évalué l'efficacité du dépistage néonatal des variantes HbS/E, HbE/E et HbE/ β -thal n'a été repérée.
- L'analyse de l'efficacité a donc été transposée à partir de données issues d'autres variantes du syndrome drépanocytaire ou de β -thalassémie.
- Le dépistage néonatal pourrait réduire le nombre des hospitalisations et la mortalité associées aux syndromes drépanocytaires et atténuer les retards de croissance chez les enfants atteints de β -thalassémie.
- *Les membres du comité consultatif sont d'avis que le dépistage est l'intervention qui a eu le plus de retombées sur l'histoire naturelle des hémoglobinopathies en prévenant les cas de septicémie. Parmi les variantes à l'étude, l'avantage du dépistage serait, selon eux, plus marqué pour les variantes HbS/E et HbE/ β -thal.*

Le statut de porteur constitue un enjeu du dépistage néonatal des hémoglobinopathies

- Le statut de porteur n'est pas révélé d'emblée aux parents, mais le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin offre de révéler le statut de porteur à la famille, au médecin traitant ou à l'individu soumis au test âgé de 14 ans et plus qui en font la demande, mais cette possibilité semble peu connue des professionnels et des citoyens.

- Le fait de connaître son statut de porteur pour l'hémoglobinopathie pourrait comporter des avantages selon les membres du comité consultatif ainsi que les représentants de l'Association d'anémie falciforme du Québec.
- Certains porteurs de l'hémoglobine S pourraient, dans des situations très rares et particulières, présenter des symptômes. Le fait de se savoir porteur pourrait donc accélérer les décisions concernant la prise en charge et le début de traitements appropriés.

Des enjeux socioculturels sont présents

- La prévalence des différentes formes d'hémoglobine varie selon l'origine ethnique. Des variantes sont plus spécifiques à certaines régions du monde et à certains profils d'immigration des populations.
- Une certaine stigmatisation semble accompagner l'hémoglobinopathie, laquelle peut être améliorée par de l'information auprès des différentes communautés culturelles et des professionnels de la santé.

Une trajectoire de soins est en place au Québec

- Bien qu'elles ne soient pas présentement des cibles primaires de dépistage néonatal de l'hémoglobinopathie, les variantes HbS/E, HbE/E et HbE/ β -thal sont détectées au Québec à cause de la nature du test et les patients sont orientés vers la confirmation diagnostique pour une prise en charge.
- Même si le dépistage a amélioré la prise en charge de tous les enfants nés au Québec, limitant généralement les problèmes d'équité, des besoins non comblés persistent. Parmi ceux-ci, l'accès à des spécialistes en région est toujours difficile pour le suivi médical et le suivi psychologique des individus atteints d'hémoglobinopathies.

L'impact économique de l'ajout des trois variantes apparaît limité

- Sur la base de l'information partielle disponible et de l'incertitude qui l'accompagne, les résultats des analyses coût-efficacité retenues ne sont pas transposables au contexte québécois, et l'impact budgétaire du maintien du dépistage de ces variantes a été jugé faible.

Délibération

Lors des délibérations, les membres du CDP – Approches diagnostiques et dépistage ont souligné que la formalisation du processus d'identification et de divulgation des variantes HbS/E, HbE/E et HbE/ β -thal, par l'ajout de celles-ci aux cibles primaires permettrait de maintenir et de consolider les interventions cliniques préventives tout en assurant une meilleure équité d'accès à l'ensemble de la population, et ce, à des coûts vraisemblablement faibles. Ils ont par ailleurs noté que l'information relative à la possibilité de demander un statut de porteur de cette maladie devrait être davantage diffusée par le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin. Aussi, bien que commun au processus de dépistage néonatal, les membres ont mentionné que le

consentement éclairé est important et doit être bien documenté, notamment dans un contexte où le dépistage néonatal porte sur de plus en plus de maladies.

À la lumière de l'ensemble de ces différents constats, les membres du CDP – Approches diagnostiques et dépistage se sont prononcé, malgré la limite des données économiques disponibles, en faveur de l'ajout des variantes comme cibles primaires du dépistage des hémoglobinopathies dans le cadre du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin. Ils estiment toutefois qu'une réévaluation de cet ajout sera nécessaire lorsque des données épidémiologiques québécoises seront disponibles, et ce, afin de mieux évaluer les avantages sociétaux de ce dépistage.

Recommandation

À la lumière de l'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles colligées, des constats présentés et du processus de délibération appliqué, l'**INESSS recommande l'ajout des variantes HbS/E, HbE/E et HbE/ β -thal aux cibles primaires du test de dépistage néonatal des hémoglobinopathies à la plateforme sanguine du Programme québécois de dépistage néonatal**, en tenant compte des considérations additionnelles suivantes :

- Corriger les ambiguïtés concernant les variantes spécifiquement visées par ce processus de dépistage et de divulgation du statut de porteur au sein du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et harmoniser la documentation¹ relative aux variantes testées et à la divulgation du statut de porteur.
- Uniformiser la terminologie employée pour faire référence aux hémoglobinopathies dans toute la documentation du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin, du Cadre de référence et de tous les autres documents du Ministère qui font référence au statut de porteur.
- Clarifier l'encadrement du processus de dépistage et de divulgation du statut de porteur au sein du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin – en s'inspirant, notamment, des lignes directrices et pratiques existantes dans d'autres pays ou provinces.
- Favoriser la diffusion de l'information relative aux processus de dépistage et de divulgation auprès des professionnels de la santé et de la population québécoise. Cela pourra favoriser les demandes de statut de porteur et ainsi diminuer les risques d'hémoglobinopathie pour les générations futures.
- Envisager une réévaluation de l'ajout de ces trois variantes lorsque des données épidémiologiques québécoises seront disponibles afin de mieux évaluer les avantages sociétaux de ce dépistage.

¹ Cadre de référence du PQDNSU, *Guide d'interprétation des résultats de porteurs de gènes d'hémoglobinopathies* et site Web : <https://www.quebec.ca/sante/problemes-de-sante/a-z/anemie-falciforme/porteur-du-gene-de-l-anemie-falciforme>).

SUMMARY

Relevance of adding the HbS/E, HbE/E and HbE/ β -thal variants to the primary targets of the neonatal screening test for hemoglobinopathies

Introduction

Hemoglobinopathies are a family of rare diseases transmitted in an autosomal recessive manner. They are characterized by defects in hemoglobin, a protein complex composed of α and β chains responsible for oxygen transport in the blood. Mutations that affect the structure of hemoglobin can cause sickle cell diseases, while those that lead to reduced α or β chain synthesis can cause thalassemia.

Sickle cell diseases are characterized by hemolytic anemia and painful vaso-occlusive crises that can lead to ischemia-reperfusion injury and organ and tissue damage. Many forms of abnormal hemoglobin can result in sickle cell diseases, the most common of which is hemoglobin S (HbS). The β -thalassemias are characterized by anemia of varying severity, depending on the extent of lowered β - chain hemoglobin. Patients with more severe impairment require regular blood transfusions to limit their clinical symptoms. In both forms of hemoglobinopathy, symptoms will begin to appear a few months after birth.

Sickle cell diseases mainly affect people from sub-Saharan Africa, the Caribbean, the Mediterranean, the Middle East and parts of India and South America. Thalassemias are particularly prevalent around the Mediterranean, the Middle East, the South Caucasus, Central Asia, and India. Newborn screening for hemoglobinopathies has been implemented in a few countries.

The hemoglobinopathies targeted by this assessment: HbS/E, HbE/E and HbE/ β -thal, have a prevalence ranging from 1 in 4,000 to 1 in 400,000 births. Managing patients with hemoglobinopathies has greatly improved over the past decades, improving patient prognosis, and significantly reducing mortality.

In Quebec, an hemoglobinopathy assay was introduced in 2016, and the variants currently targeted by the Newborn Blood Screening Program are those with at least one allele that codes for HbS: HbS/S, HbS/C, HbS/ β^+ -thal, HbS/ β^0 -thal, HbS/O-Arab and HbS/D-Punjab. However, hemoglobin E can be detected by this assay, although it is not currently included as a primary target by the Quebec Newborn Blood Screening Program. In addition, the carrier status of a major sickle cell disease can, according to the document *Cadre de référence du Programme Québécois de Dépistage néonatal sanguin et urinaire*, be disclosed to the child's parents, to the child him/herself when he/she is 14 years of age or older, or to the treating physician if they so request. In contrast, the ministère de la Santé et des Services sociaux's *Guide d'interprétation des résultats de porteurs de gènes d'hémoglobinopathies* indicates that disclosure of carrier status is limited to those forms of hemoglobin targeted by the screening program.

The Ministère de la Santé et des Services sociaux therefore questions the relevance of adding the HbE/E, HbS/E and HbE/ β -thal variants to the primary targets of the Quebec Newborn Blood Screening Program in order to be able to harmonize the documentation of newborn screening for hemoglobinopathies and follow-up of hemoglobinopathy gene carriers.

Methodology

A rapid, thorough, and transparent literature review was conducted to document the parameters under investigation, including assay performance, efficacy, safety, and screening efficiency. Scientific and grey literature was identified from multiple databases and without limitation to study designs.

Contextual and experiential data were collected from an advisory committee of hemoglobinopathy professionals and from the Sickle Cell Anemia Association of Quebec.

All the data (scientific, contextual, and experiential) were presented to the members of the INESSS Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage, so that it could deliberate on the relevance of including the variants assessed in the primary targets of the Quebec newborn blood screening program in the current context.

Findings

Integration of all the scientific, contextual, and experiential data has lead to the following findings:

The severity of HbS/E, HbE/E and HbE/ β -thal variants is variable

- Some patients with HbS/E, which is part of major sickle cell diseases, will be asymptomatic or have mild to moderate impairment. About one-third will have vaso-occlusive crises. Complications of the disease can lead to death.
- The HbE/E form, a type β -thalassemia variant, is usually mild.
- The severity of the HbE/ β -thal β -thalassemia depends on the genotype. Patients typically have moderate to severe anemia, and the majority receive transfusions on a regular or occasional basis.

The prognosis for individuals with the HbS/E, HbE/E, and HbE/ β -thal forms is generally good

- Patients with HbS/E appear to have a good prognosis. However, they are at risk of developing certain complications.
- The prognosis of patients with HbE/E is good, and no data suggesting that severe complications may occur have been identified.
- Some patients with HbE/ β -thal require transfusions. This treatment improves their prognosis, but infections and complications associated with iron overload remain major causes of death.

The screening test for hemoglobinopathies is reliable

- In the literature, the assay's sensitivity and specificity are estimated at 100%. However, there are several limitations in the included studies.
- The data reviewed suggest that the occurrence of false positives and false negatives is very rare in hemoglobinopathy screening.
- The included studies observed reference rates between 0.05 and 23.44 per 100,000 newborns, which varied according to the prevalence of the study area.
- Between 2017 and 2020, eight cases of HbE/E and fewer than five cases each for HbS/E and HbE/ β -thal were identified and confirmed in Quebec.

Newborn screening for hemoglobinopathies appears to be effective

- No studies were identified that assessed the effectiveness of newborn screening for HbS/E, HbE/E, and HbE/ β -thal variants.
- Therefore, the effectiveness analysis was translated from data from other variants of sickle cell diseases or β -thalassemias.
- Newborn screening may reduce hospitalizations and mortality associated with sickle cell diseases and may reduce growth failure in children with β -thalassemias.
- *The advisory committee members believe that screening has had the greatest impact on the natural history of hemoglobinopathies by preventing sepsis. Of the variants under study, they felt that the benefit of screening would be greatest for HbS/E and HbE/ β -thal.*

Carrier status is an issue in newborn screening for hemoglobinopathies

- Carrier status is not readily disclosed to parents, but the Quebec Newborn Blood Screening Program can disclose carrier status to the family, the treating physician, or the individual tested who is 14 years of age or older who requests it, but this possibility seems to be little known by professionals and citizens.
- Knowing one's carrier status for hemoglobinopathy could have advantages according to the members of the advisory committee as well as representatives of the Sickle Cell Anemia Association of Quebec.
- Some carriers of hemoglobin S could, in very rare and particular situations, present symptoms. Knowing that they are carriers could therefore accelerate decisions regarding management and the initiation of appropriate treatments.

Socio-cultural issues are involved

- The prevalence of various forms of hemoglobinopathy varies according to ethnic origin. Variants are more specific to certain regions of the world and to certain immigration profiles of populations.

- A certain stigma seems to accompany hemoglobinopathy, which can be improved by providing information to the various cultural communities and health care professionals.

A care trajectory is in place in Quebec

- Although not currently primary targets for newborn screening for hemoglobinopathy, HbS/E, HbE/E and HbE/ β -thal variants are detected in Quebec because of the nature of the assay and patients are referred for diagnostic confirmation and management.
- Even screening has improved the management of all children born in Quebec, generally limiting equity issues, unmet needs remain. Among these, access to specialists in the regions is still difficult for the medical and psychological follow-up of individuals with hemoglobinopathies.

The economic impact of adding the three variants appears limited

- On the basis of the partial information available and the uncertainty that accompanies it, the results of the cost-effectiveness analyses selected are not transferrable to the Quebec situation, and the budgetary impact of maintaining screening for these variants was deemed to be low.

Deliberation

During the deliberations, the members of the INESSS Comité délibératif permanent - Approches diagnostiques et dépistage emphasized that formalizing the process of identifying and disclosing HbS/E, HbE/E and HbE/ β -thal variants by adding them to the primary targets would make it possible to maintain and consolidate preventive clinical interventions while ensuring greater equity of access to the entire population, and at a likely low cost. They also noted that information about the possibility to request carrier status for this disease should be more widely disseminated by the Quebec newborn blood screening program. Furthermore, although common to the newborn screening process, members mentioned that informed consent is important and needs to be well-documented, especially in a context where newborn screening covers more and more diseases.

In light of all these various observations, the members of the Comité délibératif permanent - Approches diagnostiques et dépistage were in favour of adding variants as primary targets for screening for hemoglobinopathies as part of the Quebec newborn blood screening program, despite the limitations of the economic data available. However, they felt that this addition should be reassessed when Quebec epidemiological data becomes available, in order to better assess the societal benefits of this screening.

Recommendation

In light of all the scientific, contextual, and experiential data collected, the findings presented, and the deliberative process applied, the INESSS recommends the addition of the HbS/E, HbE/E, and HbE/ β -thal variants **to the primary targets of the newborn screening test for hemoglobinopathies on the Quebec Newborn Screening Program's blood platform**, with the following additional considerations:

- Correct ambiguities regarding which variants are specifically targeted for this screening and carrier status disclosure process within the Quebec Newborn Blood Screening Program and harmonize documentation of variants tested and carrier status disclosure.
- Standardize the terminology used to refer to hemoglobinopathies throughout all documents of the Quebec Newborn Blood Screening Program, *Cadre de référence du Programme Québécois de Dépistage neonatal sanguine et urinaire*, and all other Ministry documents that refer to carrier status.
- Clarify the framework for the process of screening and disclosure of carrier status within the Quebec Newborn Blood Screening Program - drawing on existing guidelines and practices in other countries or provinces.
- Promote the dissemination of information about the screening and disclosure processes to health professionals and the Quebec population. This may encourage requests for carrier status and thus reduce the risk of hemoglobinopathy for future generations.
- Consider reassessing the addition of these three variants when Quebec epidemiological data become available in order to better assess the societal benefits of this screening.

SIGLES ET ACRONYMES

AAFQ	Association d'anémie falciforme du Québec
ACMG	American College of Medical Genetics
AVC	Accident vasculaire cérébral
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CDP	Comité délibératif permanent
CGMH	Concentration globulaire moyenne en hémoglobine
CHU	Centre hospitalier universitaire
CHUM	Centre hospitalier universitaire de Montréal
CHUS	Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
CISSS	Centre intégré de santé et de services sociaux
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CLSC	Centre local de services communautaires
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
DN+	Dépistage néonatal positif
DSQ	Dossier santé Québec
Dx	Diagnostic
EC	Électrophorèse capillaire
ETMIS	Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
FA	Hémoglobine fœtale (HbF) prédominante avec hémoglobine adulte (HbA) comme seule autre forme détectée (résultat normal)
FE	Hémoglobine fœtale (HbF) prédominante avec hémoglobine E (HbE) comme seule autre forme détectée (résultat anormal) – suggère une hémoglobinopathie de forme E/E ou E/ β -thal.
FN	Faux négatif
FP	Faux positif
FSE	Hémoglobine fœtale (HbF) prédominante avec hémoglobine S (HbS) et hémoglobine E (HbE) comme autres formes détectées (résultat anormal) – suggère une hémoglobinopathie de forme S/E
Hb	Hémoglobine
HbA	Hémoglobine adulte
HbE	Hémoglobine E
HbF	Hémoglobine fœtale
HBB	Gène codant pour les chaînes β de l'hémoglobine
HbS	Hémoglobine S

HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance
IC 95 %	Intervalle de confiance à 95 %
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
MS/MS	Spectrométrie de masse en tandem
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux (le Ministère)
n	Nombre
n.d.	Non déterminé
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
n.r.	Non rapporté
PCR	Réaction de polymérase en chaîne
PQDNS	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin
PQDNSU	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire
RCEI	Ratio coût-efficacité incrémental
RUSP	<i>Recommended Uniform Screening Panel</i>
RS	Revue systématique
SACHDNC	Secretary's Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children
SDM	Syndromes drépanocytaires majeurs
TGMH	Teneur globulaire moyenne en hémoglobine
VGM	Volume globulaire moyen
VN	Vrai négatif
VP	Vrai positif
VPP	Valeur prédictive positive
VS	Valeur seuil

GLOSSAIRE

Allèles

Formes alternatives d'un gène qui diffèrent par la séquence des nucléotides qui composent l'ADN².

Analyse coût-efficacité

Évaluation économique consistant à comparer différentes options, dans laquelle les coûts sont mesurés en unités monétaires et les résultats sont exprimés en unités naturelles – nombre de décès évités, nombre de cas évités, années de vie gagnées, par exemple. Définition inspirée du *Glossaire en ETS* (<http://htaglossary.net/Accueil>).

Anémie

Diminution de la concentration d'hémoglobine dans le sang en deçà des valeurs normales².

Anémie hémolytique

Anémie due à une destruction excessive des érythrocytes².

Anémie microcytaire

Anémie avec présence de microcytes dans le sang circulant, généralement due à une carence en fer ou à une thalassémie².

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

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

Biais de sélection

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

Chélation

Processus physicochimique qui conduit à la formation d'un complexe soluble entre un ion métallique positif et une substance organique. La chélation est utilisée notamment en médecine et constitue une méthode thérapeutique permettant d'éliminer des substances indésirables ou nocives de l'organisme².

² Définition proposée par les auteurs.

Effet fondateur

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

Érythropoïèse inefficace

État au cours duquel une partie des érythroblastes, bien que produits en grand nombre, ne subissent pas leur maturation complète et sont détruits avant d'avoir pu donner naissance aux hématies (avortement intramédullaire)³.

Génotype

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

Hématopoïèse

Ensemble des processus par lesquels les cellules souches pluripotentes de la moelle osseuse, soit les cellules souches lymphoïdes et les cellules souches myéloïdes, se multiplient, se différencient et aboutissent à des cellules sanguines matures².

Hétérozygote

Individu qui a hérité de deux allèles différents pour un gène donné⁴.

Hétérozygote composite ou double hétérozygote

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 gène².

Homozygote

Individu qui a hérité de deux allèles mutés d'un gène donné, ce qui rend possible la manifestation de la maladie autosomique récessive associée au gène en cause (<https://www.orpha.net/>).

Hypochrome

Se dit d'une anémie comportant des hématies ayant une teneur en hémoglobine inférieure à 20 %, et dont la cause est le plus souvent une carence en fer, mais parfois une anomalie d'incorporation du fer dans l'hémoglobine (<https://www.larousse.fr>).

³ [https://vitrinelinguistique.oqlf.gouv.qc.ca/fiche-gdt/fiche/8449990/erythropoiese-inefficace#:~:text=D%C3%A9finition,aux%20h%C3%A9maties%20\(avortement%20intram%C3%A9dullaire\).](https://vitrinelinguistique.oqlf.gouv.qc.ca/fiche-gdt/fiche/8449990/erythropoiese-inefficace#:~:text=D%C3%A9finition,aux%20h%C3%A9maties%20(avortement%20intram%C3%A9dullaire).)

⁴ Définition inspirée de celle de l'Office québécois de la langue française. <https://gdt.oqlf.gouv.qc.ca/index.aspx>.

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 parents².

Phénotype

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

Porteur

Personne qui est hétérozygote pour une mutation associée 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 la mutation à sa descendance².

Priapisme

Une érection douloureuse persistante du pénis [Idris *et al.*, 2022].

Ratio coût-efficacité incrémental (RCEI)

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

Sensibilité

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

Spécificité

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

Splénomégalie

Augmentation du volume de la rate².

Taux de détection

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

Taux de référence

Proportion des nouveau-nés qui ont eu un résultat du dépistage anormal et qui ont été orientés en vue d'une démarche diagnostique. Il se calcule en divisant le nombre de nouveau-nés orientés par le nombre total de nouveau-nés qui ont participé au dépistage². Taux de *référence* est un anglicisme.

Test de deuxième intention

Test complémentaire effectué lorsque le test initial s'est révélé positif, et généralement réalisé sur le même prélèvement, dans le but de discriminer entre plusieurs maladies ou de réduire le nombre de nouveau-nés orientés vers un bilan diagnostique².

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].

INTRODUCTION ET MANDAT

Les hémoglobinopathies forment une famille de maladies génétiques rares transmises, dans la grande majorité des cas, de façon autosomique récessive. Elles sont caractérisées par des anomalies de l'hémoglobine, un complexe protéique responsable du transport sanguin de l'oxygène. Ce document traitera de deux grands groupes d'hémoglobinopathies : les syndromes drépanocytaires et les thalassémies.

Le dépistage néonatal des syndromes drépanocytaires majeurs (SDM) a été ajouté au Programme québécois de dépistage néonatal sanguin (PQDNS) en 2016 et les variantes actuellement ciblées par ce programme sont celles qui comptent au moins un allèle qui code pour l'HbS : HbS/S, HbS/C, HbS/ β^+ -thal, HbS/ β^0 -thal, HbS/O-Arab et HbS/D-Punjab. Toutefois, l'hémoglobine E peut être détectée au moyen de ce test, même si elle ne fait actuellement pas partie des formes ciblées par le PQDNS. L'allèle qui code pour l'hémoglobine E (HbE) mène à une synthèse de chaîne bêta anormale qui a également une production légèrement réduite et est généralement bénigne à l'état hétérozygote ou homozygote. En combinaison avec d'autres allèles mutés, l'allèle qui code pour l'HbE peut causer des phénotypes variables allant jusqu'aux complications sévères et au décès [Khamees *et al.*, 2021; Olivieri *et al.*, 2011; Panigrahi *et al.*, 2005; Tyagi *et al.*, 2004]. Les variantes d'hémoglobinopathies dont traite la présente évaluation sont les variantes HbS/E, HbE/E et HbE/ β -thal. La forme HbS/E peut engendrer des crises vaso-occlusives en raison de la présence d'un allèle qui code pour l'HbS, tandis que la forme HbE/ β -thal se présente plutôt sous la forme d'une β -thalassémie parfois transfusion-dépendante.

Actuellement, bien que les variantes HbS/E, HbE/E et HbE/ β -thal ne fassent pas partie intégrante du programme de dépistage, les patients concernés par un résultat positif au dépistage pour l'HbE sont orientés vers une confirmation diagnostique, puis pris en charge avec intensité variable selon la forme de l'hémoglobinopathie confirmée. Dans le cas où les tests de confirmation dévoileraient un statut de porteur, cette information serait disponible sur demande. En effet, selon le Cadre de référence du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire, le statut de porteur d'un syndrome drépanocytaire majeur peut être divulgué aux parents de l'enfant, à l'enfant lui-même lorsqu'il est âgé de 14 ans ou plus ou au médecin traitant, s'ils en font la demande. En revanche, le *Guide d'interprétation des résultats de porteurs de gènes d'hémoglobinopathies* du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) indique que la révélation du statut de porteur est limitée aux formes d'hémoglobine ciblées par le programme de dépistage. Ainsi, le comité consultatif en dépistage néonatal sanguin et urinaire du ministère de la Santé et des Services sociaux a souligné la présence d'incohérences entre les deux documents et se questionne donc sur la pertinence d'inclure les variantes HbE/E, HbS/E et HbE/ β -thal dans les cibles primaires du dépistage et de formaliser l'orientation des nouveau-nés positifs pour ces variantes vers le centre de référence pour une confirmation diagnostique.

Le ministère de la Santé et des Services sociaux a donc mandaté l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) afin qu'il évalue la pertinence d'ajouter les variantes HbE/E, HbS/E et HbE/ β -thal aux cibles primaires du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin.

1 MÉTHODOLOGIE SOMMAIRE

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

1.1 Question décisionnelle

Est-ce que les variantes HbE/E, HbS/E et HbE/ β -thal devraient être ajoutés aux cibles primaires du dépistage néonatal sanguin?

1.2 Questions d'évaluation

- 1) Quelle est la **problématique de santé** entourant les variantes HbE/E, HbS/E et HbE/ β -thal?
- 2) Le test de dépistage est-il **performant** pour la détection des variantes HbE/E, HbS/E et HbE/ β -thal?
- 3) Le dépistage néonatal des variantes HbE/E, HbS/E et HbE/ β -thal est-il **efficace**?
- 4) Le dépistage néonatal des variantes HbE/E, HbS/E et HbE/ β -thal est-il **sécuritaire**?
- 5) Quels sont les **enjeux éthiques, socioculturels et organisationnels** associés au dépistage néonatal des variantes HbE/E, HbS/E et HbE/ β -thal?
- 6) a) Le dépistage néonatal des variantes HbE/E, HbS/E et HbE/ β -thal est-il **efficace**?
b) Quel serait l'**impact économique** de l'ajout des variantes HbE/E, HbS/E et HbE/ β -thal aux cibles primaires du dépistage néonatal des hémoglobinopathies?

1.3 Revue de la littérature

- Revue rapide⁵ pour les paramètres de performance du test, d'efficacité, d'innocuité et d'efficience du test de dépistage des hémoglobinopathies ([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 ([annexe B](#)).

⁵ 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.

- Évaluation de la qualité des études portant sur la performance du test de dépistage à l'aide des outils CASP⁶ pour études diagnostiques et des études portant sur l'efficacité à l'aide de l'outil MMAT⁷ pour les études quantitatives non *randomisées* ([annexe E](#)).
- 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 des variantes des hémoglobinopathies à l'international, ainsi que les enjeux éthiques, socioculturels et organisationnels qui y sont liés.
- Évaluation de la qualité des études portant sur l'efficacité du test de dépistage des hémoglobinopathies à l'aide de l'outil BMJ *Checklist* publié par Drummond et ses collaborateurs [1996] ([annexe F](#)).

1.4 Collecte de données contextuelles et expérientielles

Les données contextuelles et expérientielles ont été obtenues auprès des parties prenantes par l'entremise :

- d'un comité consultatif;
- de consultations auprès de représentants d'une association de patients.

1.5 Processus de délibération et formulation de la recommandation

Une approche basée sur l'Énoncé de principes du cadre d'appréciation de la valeur des interventions de l'INESSS a été employée. Les cinq dimensions retenues sont la dimension clinique, organisationnelle, socioculturelle, économique et populationnelle.

Les grandes étapes du processus sont les suivantes :

- évaluation individuelle de chaque variante au moyen d'un processus comportant un examen approfondi de la littérature ainsi que plusieurs étapes de consultation et de délibération – évaluations de HbE/E et HbE/ β -thal regroupées en raison de leur détection concomitante au moment du test de dépistage;
- rédaction et présentation au comité consultatif de résumés basés sur les preuves scientifiques recueillies;
- triangulation des données scientifiques, contextuelles et expérientielles;

⁶ <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/>.

⁷ <https://www.nccmt.ca/knowledge-repositories/search/232>.

- discussion de constats et de propositions de recommandations avec les membres du Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage;
- délibération et tour de table pour juger de la pertinence clinique du dépistage;
- délibération et tour de table pour juger de la pertinence globale de l'ajout des trois variantes aux cibles primaires du test de dépistage des hémoglobinopathies, y compris la dimension organisationnelle et la dimension économique par le biais de l'analyse de la revue de la littérature sur l'efficacité du test de dépistage des hémoglobinopathies et de l'information sur son impact budgétaire.

1.6 Processus de gestion des potentiels conflits d'intérêt ou de rôles

Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités⁸ ont déclaré leurs conflits d'intérêts ou de rôles; ceux-ci seront précisés dans les pages liminaires du présent avis au moment de sa publication. Les conflits d'intérêts et de rôles déclarés par les membres du comité consultatif et du CDP 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 en début de rencontre.

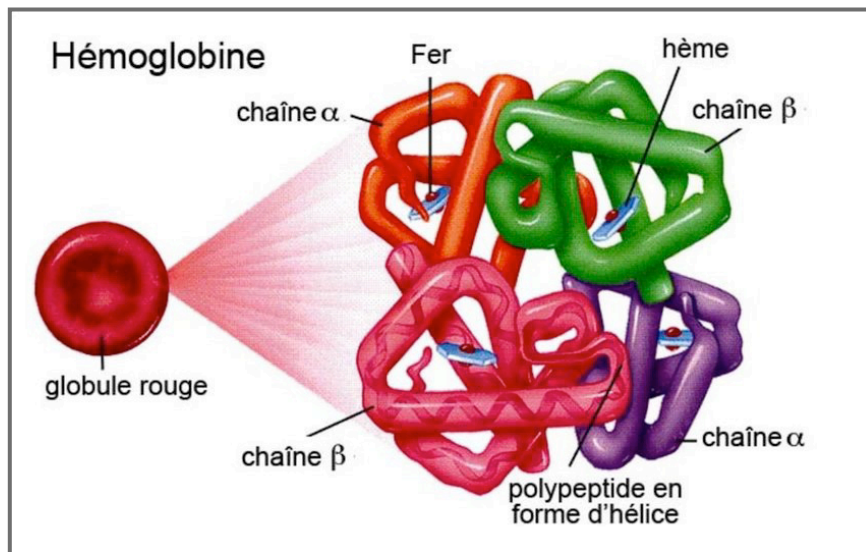
⁸ La liste des membres des comités est présentée dans les pages liminaires de cet avis.

2 PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ

2.1 Étiologie des hémoglobinopathies

Les hémoglobinopathies sont un groupe de pathologies liées à des défauts génétiques dans l'hémoglobine (Hb). L'hémoglobine est le complexe protéique responsable du transport sanguin de l'oxygène. Il est constitué de deux chaînes protéiques alpha (α) et deux chaînes bêta (β) ([figure 1](#)). Plus de 1 800 mutations ont été identifiées dans des locus codant pour les chaînes α - et β -globine⁹. Certaines des mutations qui touchent la structure de l'hémoglobine causent des syndromes drépanocytaires, alors que des mutations qui mènent à une synthèse réduite des chaînes α ou β causent des thalassémies. Les hémoglobinopathies ciblées par la présente évaluation, soit les variantes HbS/E, HbE/E et HbE/ β -thal, peuvent se présenter sous la forme d'un syndrome drépanocytaire ou d'une β -thalassémie, selon les allèles en cause (HbE, HbS ou β -thal).

Figure 1 Structure de la molécule d'hémoglobine



Source : <https://therapiegeniqueetbetathalassemie.wordpress.com/2012/03/01/schema-de-lhemoglobine/>

2.1.1 Syndromes drépanocytaires

Les syndromes drépanocytaires, aussi appelés anémie falciforme, sont causés lorsqu'il y a une mutation du gène *HBB* qui code pour une chaîne bêta-S et une deuxième mutation sur l'autre *HBB* qui est soit la même, soit une autre, par exemple une mutation qui code pour une chaîne bêta-C ou bêta-E. Cette hémoglobine structurellement anormale se polymérise dans les érythrocytes lorsque l'apport en oxygène est réduit. Ces polymères rigides peuvent par la suite endommager la membrane des érythrocytes et diminuer leur

⁹ <https://globin.bx.psu.edu/hbvar/>.

durée de vie. Ils deviennent également moins flexibles, plus susceptibles d'adhérer à l'endothélium et prennent la forme d'une faucille. Ils causent ainsi des événements vaso-occlusifs, ce qui entraîne des lésions d'ischémie-reperfusion aux organes et tissus [Quinn, 2013; Bunn, 1997]. La forme d'hémoglobine anormale la plus répandue est l'hémoglobine S (HbS) qui cause un syndrome drépanocytaire sévère chez les individus homozygotes (HbS/S).

L'HbS peut être héritée en combinaison avec l'allèle qui code pour l'HbE pour former la variante HbS/E. Puisque l'allèle qui code pour l'HbE entraîne une réduction de la production des chaînes β , l'HbE compte pour seulement le tiers de la quantité totale d'hémoglobine chez les patients HbS/E qui ont donc une majorité d'HbS [Masiello *et al.*, 2007]. La variante HbS/E pourrait ne causer qu'une légère anémie, sans complications vaso-occlusives ou autres. Toutefois, des manifestations plus sévères, comparables à celles observées chez les patients atteints d'un syndrome drépanocytaire majeur, peuvent survenir [Khamees *et al.*, 2021].

2.1.2 β -thalassémies

Les β -thalassémies sont le résultat de mutations du gène *HBB* qui mènent à une synthèse réduite des chaînes β de l'hémoglobine. Cette synthèse réduite conduit à un déséquilibre dans les concentrations des chaînes α et β au moment de l'assemblage de l'hémoglobine. Les chaînes α en excès précipitent et causent ainsi des dommages oxydatifs et mécaniques aux précurseurs d'érythrocytes, qui compromettent l'érythropoïèse (dite une érythropoïèse inefficace). La précipitation des chaînes α excédentaires peut également toucher les érythrocytes circulant dans le sang périphérique et causer une anémie hémolytique. Les individus atteints présenteront typiquement une anémie de sévérité variable et une hématopoïèse extramédullaire, qui peuvent entraîner des anomalies squelettiques, des retards de croissance et une surcharge en fer [Origa, 2017]. Puisque c'est l'excédent de chaînes α qui cause la maladie, la cotransmission parentale d'une mutation qui réduirait la synthèse de la chaîne α pourrait atténuer le déséquilibre entre les deux types de chaîne et pourrait ainsi diminuer la sévérité de la maladie [Sharma *et al.*, 2009; Sripichai *et al.*, 2008].

Les β -thalassémies sont hétérogènes sur le plan moléculaire, et plus de 350 mutations pathogéniques ont été identifiées [Kountouris *et al.*, 2014]. En général, une bonne corrélation entre le génotype et le phénotype a été observée, puisque les niveaux de chaînes β synthétisées dictent la sévérité de la maladie [Origa, 2017].

Les β -thalassémies sont classées de façon conventionnelle, selon la sévérité de l'atteinte, en majeure, intermédiaire et mineure ou elles ont été plus récemment classifiées phénotypiquement selon les besoins transfusionnels des patients en β -thalassémie 'transfusion dépendante' (β -thalassémie majeure ou thalassémie HbE/ β -thal sévère) ou 'non transfusion dépendante' (β -thalassémie intermédiaire et thalassémie HbE/ β -thal de légère à modérée) [Taher *et al.*, 2021].

L'hémoglobine E (HbE) résulte de la mutation génétique E26K au locus *HBB*, une mutation ponctuelle qui cause l'épissage alternatif d'un exon [Cao et Galanello, 2010] et qui entraîne une production légèrement réduite de chaînes β de l'hémoglobine. D'un point de vue fonctionnel, l'HbE est donc une variante de type β -thalassémie, mais constitue un allèle β^+ , c'est-à-dire que la synthèse de chaînes β n'est pas complètement abolie. Les personnes homozygotes pour l'allèle qui code pour l'HbE bénéficient donc d'une production de β -globine suffisante pour avoir une atteinte généralement bénigne [Bachir, 2004]. Quant aux personnes atteintes d'une forme HbE/ β -thal, leur phénotype dépend de l'allèle β -thal hérité. Les patients HbE/ β^+ -thal ont généralement une forme légère de la maladie 'non transfusion dépendante', tandis que les patients HbE/ β^0 -thal ont une atteinte de sévérité variable, potentiellement 'transfusion dépendante' et difficilement prévisible¹⁰ [Cao et Galanello, 2010].

2.2 Épidémiologie

Les hémoglobinopathies drépanocytaires sont majoritairement présentes dans des pays où le paludisme est endémique. La morbidité attribuable au paludisme dans plusieurs régions du globe a entraîné, dans les populations, une sélection de certains traits génétiques conférant des avantages médicaux. En effet, le statut de porteur de certains allèles mutés du gène de l'hémoglobine peut conférer une protection contre les formes sévères de paludisme et contre la mortalité associée, même chez les femmes enceintes et les nouveau-nés [Farrell *et al.*, 2021; Taylor *et al.*, 2012; Weatherall et Clegg, 2001]. Les hémoglobinopathies représentent une problématique de santé qui s'est accentuée dans les pays occidentaux, car leur prévalence dépend des profils de migration des populations. Par conséquent, peu de données permettent d'estimer de façon fiable leur prévalence à la naissance dans un contexte comme celui du Québec. Ce problème est d'autant plus important pour les variantes d'intérêt, qui ne font pas toujours partie des cibles primaires des programmes de dépistage néonatal et sur lesquelles la littérature scientifique est particulièrement restreinte.

2.2.1 Épidémiologie des syndromes drépanocytaires et des bêta-thalassémies

Les syndromes drépanocytaires touchent principalement les personnes originaires d'Afrique subsaharienne, des Caraïbes, de la Méditerranée, du Moyen-Orient et de certaines régions de l'Inde et de l'Amérique du Sud. Chez les Afro-Américains, la fréquence de l'allèle qui code pour l'HbS atteindrait 10 % et 1 nouveau-né sur 300 à 500 en serait atteint (HbS/S) [Hassell, 2010]. Quant aux β -thalassémies, leur prévalence est particulièrement élevée autour de la Méditerranée, au Moyen-Orient, dans le Caucase du Sud, en Asie centrale et en Inde [Cao et Galanello, 2010; Weatherall et Clegg, 2001].

¹⁰ Le symbole β^0 est employé pour désigner un allèle qui abolit complètement la production de chaînes β , alors que le symbole β^+ représente un allèle avec production réduite de chaînes β .

Les membres du comité consultatif ont mentionné suivre, dans leur pratique, des patients présentant l'une des trois variantes à l'étude (variant entre cinq à plus d'une dizaine selon la variante), tant au niveau pédiatrique qu'adulte. Des cas sont trouvés partout au Québec, mais en majorité dans la région de Montréal.

2.2.2 Épidémiologie de l'hémoglobine E et des variantes d'intérêt

L'allèle qui code pour l'HbE est particulièrement répandu en Inde et en Asie du Sud-Est [Modell et Darlison, 2008; Weatherall et Clegg, 2001]. La fréquence de cet allèle pourrait d'ailleurs excéder 50 % de la population en Thaïlande, au Cambodge, au Vietnam et dans certaines régions de l'Inde [Weatherall et Clegg, 2001]. Cependant, aucune donnée sur la prévalence à la naissance dans ces pays n'a été repérée. Les seules données disponibles proviennent de quelques pays, principalement d'Europe et d'Amérique du Nord, où des programmes de dépistage de ces hémoglobinopathies sont offerts.

Dans les pays occidentaux, la prévalence à la naissance de la forme HbS/E varie entre 1 cas sur 18 519 naissances et 1 cas sur 436 875 naissances. La prévalence de la forme HbE/E semble plus élevée, soit entre 1 cas sur 4 258 naissances et 1 cas sur 137 904 naissances. Finalement, la prévalence à la naissance de la forme HbE/ β -thal varie entre 1 cas sur 59 102 naissances et 1 cas sur 250 000 naissances ([tableau 1](#)).

Tableau 1 Prévalence à la naissance des variantes d'intérêt

Pays (Province, État)	Prévalence à la naissance			Référence
	HbS/E	HbE/E	HbE/ β -thal	
Canada (Alberta)	n.r.	<i>1 : 80 314</i>	n.r.	[Zhou <i>et al.</i> , 2021]
États-Unis (Californie)	<i>1 : 333 333</i>	<i>1 : 10 870</i>	<i>HbE/β^0-thal 1 : 166 667</i> <i>HbE/β^+-thal 1 : 250 000</i>	[Feuchtbaum <i>et al.</i> , 2012]
	<i>1 : 436 875</i>	<i>1 : 4 258*</i>		[Lorey <i>et al.</i> , 1994]
États-Unis	1 : 18 500	n.r.	n.r.	[Hertzberg <i>et al.</i> , 2011]
Royaume-Uni	1 : 413 712	1 : 137 904	1 : 59 102	[Almeida <i>et al.</i> , 2001]
Émirats arabes unis	n.r.	<i>1 : 22 200</i>	n.r.	[Al Hosani <i>et al.</i> , 2005]
	n.r.	<i>1 : 135 572</i>	n.r.	[Al Hosani <i>et al.</i> , 2014]

* Résultat FE.

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

Abréviation : n.r. : non rapporté.

2.3 Présentation clinique et complications

2.3.1 HbS/E

La variante HbS/E est une forme légère de syndrome drépanocytaire, et elle a longtemps été considérée comme une maladie bénigne [Rees *et al.*, 2010]. Cependant, plusieurs rapports de cas ont décrit des complications sévères, similaires à celles observées dans le cas de syndrome drépanocytaire plus sévères, chez des patients atteints de cette variante, ce qui suggère une hétérogénéité importante sur le plan du phénotype.

D'ailleurs, selon les membres du comité consultatif, la variante HbS/E induit toujours un phénotype de syndrome drépanocytaire, qu'il soit léger ou modéré. La variante HbS/E se comparerait en sévérité, selon eux, à la variante HbS/C.

Les manifestations cliniques des syndromes drépanocytaires sont le résultat d'une hémolyse chronique et d'évènements vaso-occlusifs intermittents qui causent des lésions d'ischémie-reperfusion. Ces deux facteurs contribuent à une dysfonction multiorgane qui touche le plus souvent les os, la moelle osseuse, la rate, le foie, le cerveau, les poumons, les reins et les articulations. Les évènements vaso-occlusifs entraînent de nombreuses complications, dont des crises douloureuses, une séquestration splénique, un syndrome thoracique aigu et des complications neurologiques (accident vasculaire cérébral, hémorragie cérébrale). Quant à l'hémolyse, elle peut causer des ulcères de la jambe, du priapisme et une hypertension pulmonaire [Bander, 2021; Rees *et al.*, 2010].

Dans une revue systématique, Khamees et ses collaborateurs [2021] ont compilé des données cliniques au sujet de 68 patients atteints de la forme HbS/E rapportées dans la littérature en janvier 2021. Les 30 études retenues par les auteurs étaient des rapports de cas, des séries de cas ou des études rétrospectives. La plupart des patients symptomatiques avaient une maladie de légère à modérée. Parmi les 68 patients, 51,5 % n'avaient jamais été symptomatiques au moment de la publication des études. La plupart n'étaient pas traités, mais 10,2 % avaient déjà reçu des transfusions et 4,4 % prenaient de l'hydroxyurée.

Dans cette revue, les complications les plus fréquemment rapportées étaient la crise vaso-occlusive, la splénomégalie, l'anémie hémolytique et les infections. Dans l'étude, il n'est pas précisé si les complications rapportées étaient les premières manifestations cliniques chez ces patients, ou si certains d'entre eux avaient déjà consulté pour des symptômes légers avant de développer des complications plus sévères. De plus, la proportion de patients asymptomatiques dans cette étude pourrait avoir été sous-estimée, puisque les patients symptomatiques sont plus susceptibles de faire l'objet d'un rapport de cas ou d'être inclus dans une série de cas que ceux qui sont asymptomatiques.

Tableau 2 Complications observées chez des patients atteints de la forme HbS/E

Complication	Nombre de patients atteints n/tot. (%)
Aucune complication	35/68 (51,5 %)
Crise vaso-occlusive	22/68 (32,4 %)
Splénomégalie	11/68 (16,2 %)
Anémie hémolytique	10/68 (14,7 %)
Infections	8/68 (11,8 %)
Ostéonécrose	4/68 (5,9 %)
Calculs biliaires	3/68 (4,4 %)
Syndrome thoracique aigu	3/68 (4,4 %)
Douleur chronique	3/68 (4,4 %)
Décès	3/68 (4,4 %)
Rétinopathie	2/68 (2,9 %)
Évènement thromboembolique	2/68 (2,9 %)
Accident vasculaire cérébral	2/68 (2,9 %)
Asplénie fonctionnelle	2/68 (2,9 %)
Séquestration splénique aiguë	1/68 (1,5 %)
Embolie graisseuse	1/68 (1,5 %)

Tiré de la revue systématique de Khamees et ses collaborateurs [2021]

2.3.2 HbE/E

Puisque les individus atteints la variante HbE/E sont majoritairement asymptomatiques, la plupart d'entre eux ne reçoivent jamais de diagnostic, à moins d'avoir été soumis à une formule sanguine complète pour d'autres circonstances ou d'avoir été repérés à la suite d'un dépistage néonatal ou populationnel. Par conséquent, peu de données concernant les manifestations cliniques de la forme HbE/E étaient disponibles et, le cas échéant, les données portaient sur les symptômes au moment de la présentation clinique.

Les membres du comité consultatif ont mentionné que les patients atteints de la variante HbE/E n'ont pas de symptômes ou des symptômes légers. Dans de très rares occasions, certains individus pourraient toutefois présenter des symptômes plus graves.

Trois études contenant des données cliniques sur des personnes atteintes de la variante HbE/E ont été repérées [Venkataswamy et Devi, 2017; Jayasree *et al.*, 2016; Tachavanich *et al.*, 2009]. Ces trois études décrivent un total de 165 patients âgés de 1 an à 76 ans. Toutefois, il s'agit d'études rétrospectives dont la collecte de données cliniques s'est limitée à un examen des dossiers médicaux des patients. La fréquence de quelques complications ainsi que l'historique relatif aux transfusions sont présentés au [tableau 3](#). Tachavanich et ses collaborateurs [2009] ont rapporté que tous leurs patients ne présentaient pas de symptômes et n'ont jamais reçu de transfusions, malgré des paramètres biochimiques (niveau d'hémoglobine, indices globulaires) légèrement en

dehors des valeurs de référence. Dans les deux autres études, les auteurs rapportaient qu'entre 12 % et 60 % des patients HbE/E présentaient une hépatomégalie, que 31 % à 60 % d'entre eux avaient une splénomégalie et qu'entre 15,5 % et 20 % avaient déjà reçu au moins une transfusion [Venkataswamy et Devi, 2017; Jayasree *et al.*, 2016]. Jayasree et ses collaborateurs [2016] ont rapporté également des calculs biliaires chez 21 % des patients HbE/E.

Tableau 3 Manifestations cliniques chez les individus atteints de la variante HbE/E

Résultat clinique Variante HbE/E	Proportion des patients atteints		
	[Tachavanich <i>et al.</i> , 2009] n/tot. (%)	[Jayasree <i>et al.</i> , 2016] n/tot. (%)	[Venkataswamy et Devi, 2017] n/tot. (%)
Hépatomégalie	0/76 (0 %)	10/84 (12 %)	3/5 (60 %) *
Splénomégalie	0/76 (0 %)	26/84 (31 %)	3/5 (60 %) *
Historique d'ictère	0/76 (0 %)	n.r.	n.r.
Historique de transfusions	0/76 (0 %)	13/84 (15 %)	1/5 (20 %)
Dépendant de transfusions régulières	0/76 (0 %)	n.r.	n.r.
Calculs biliaires	n.r.	18/84 (21 %)	n.r.
Hyperbilirubinémie	n.r.	24/84 (28 %)	n.r.

* Hépatosplénomégalie

Nombre en italique : valeur calculée par l'INESSS à partir des données disponibles dans l'étude.

Abréviation : n.r. : non rapporté.

2.3.3 HbE/ β -thal

La variante HbE/ β -thal se présente sous la forme d'une β -thalassémie dont la sévérité dépend notamment de la sévérité de la mutation génétique présente dans l'allèle β -thal, qui dicte la quantité de chaînes β normales synthétisées. Ainsi, les manifestations cliniques et complications associées aux β -thalassémies découlent du développement d'une l'anémie microcytaire et d'une érythropoïèse inefficace lorsque les patients ne synthétisent pas suffisamment d'hémoglobine fonctionnelle.

Les cas de β -thalassémie majeure se manifestent généralement par des problèmes d'alimentation, une diarrhée, une irritabilité, des épisodes de fièvre récurrente et une distension progressive de l'abdomen due à une splénomégalie. Les patients non traités ou qui ne reçoivent pas de transfusions à des intervalles adéquats peuvent avoir des retards de croissance et présenter une masse musculaire faible, de la pâleur, un ictère, une hépatosplénomégalie, des ulcères de la jambe, des masses causées par une hématopoïèse extramédullaire et des anomalies squelettiques causées par une expansion de la moelle osseuse [Origa, 2017; Rund et Rachmilewitz, 2005].

La présentation clinique des thalassémies intermédiaires est très hétérogène [Origa, 2017; Musallam *et al.*, 2013; Taher *et al.*, 2010]. Ce groupe inclut tant les patients avec une anémie de légère à modérée qui ne deviennent jamais dépendants de la transfusion que ceux qui en deviennent dépendants à l'âge adulte. Les patients peuvent présenter

de la pâleur, un ictère de léger à modéré, des calculs biliaires, une hépatosplénomégalie, des anomalies squelettiques de légères à modérées, des ulcères de la jambe, des masses causées par une hématoïèse extramédullaire, une ostéoporose et des complications thrombotiques. La plupart des patients thalassémiques développeront éventuellement une surcharge en fer, en conséquence des transfusions sanguines fréquentes, mais aussi d'une augmentation de l'absorption du fer en raison d'une érythroïèse inefficace. L'âge auquel survient cette surcharge est variable [Origa, 2017].

D'ailleurs, les membres du comité consultatif ont aussi mentionné qu'ils effectuaient une surveillance de leurs patients, même ceux qui n'ont pas besoin de transfusion, quant au risque de surcharge en fer, puisque cette forme de variante est la plus fréquente en Amérique du Nord avec des chiffres qui varient dans les régions selon le profil d'immigration. Les symptômes pourraient survenir avant la puberté chez certains patients.

Les signes et symptômes des patients atteints de la forme HbE/ β -thal au moment de la présentation clinique ont été repérés dans cinq études ([tableau 4](#)) [Baruah et Baruah, 2020; Pani *et al.*, 2018; Fucharoen et Weatherall, 2012; Panigrahi *et al.*, 2005; Tyagi *et al.*, 2004]. D'après ces données, les symptômes les plus fréquents seraient la pâleur (39,7-100 %), la splénomégalie (74-78 %), l'hépatomégalie (65-67,4 %), la fatigue ou la faiblesse (25-94 %), le refus de s'alimenter (87 %), la fièvre (11,6-67,8 %) et l'ictère (4,2-57 %). Baruah et ses collaborateurs [2020] ont rapporté que seulement 6 des 62 patients suivis à leur centre ne présentaient aucun symptôme au moment de leur diagnostic.

Tableau 4 Principaux résultats cliniques au moment de la présentation clinique chez les individus atteints de la variante HbE/β thal

Résultat clinique Variante HbE/β thal	Proportion des patients atteints				
	Baruah et Baruah [2020] n/tot. (%)	Panigrahi et al. [2005] n/tot. (%)	Tyagi et al. [2004] n/tot. (%)	Pani et al. [2018] n/tot. (%)	Fucharoen et Weatherall [2012] n/tot. (%)
Fatigue ou faiblesse	58/62 (94,0 %)	n.r.	n.r.	5/20 (25 %)	n.r.
Perte d'appétit ou refus de s'alimenter	53/62 (87,0 %)	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
Pâleur	52/62 (85,4 %)	23/23 (100 %)	41/43 (95,3 %)*	18/20 (90 %)	150/378 (39,7 %)
Splénomégalie	n.r.	17/23 (74 %)	33/43 (76,7 %)	14/20 (78 %)	n.r.
Hépatomégalie	n.r.	15/23 (65 %)	29/43 (67,4 %)	n.r.	n.r.
Fièvre	42/62 (67,8 %)	n.r.	5/43 (11,6 %)	9/20 (45 %)	72/378 (19,1 %)
Masse à l'abdomen	26/62 (42,0 %)	n.r.	n.r.	n.r.	36/378 (9,5 %)
Infections récurrentes	17/62 (29,0 %)	n.r.	n.r.	4/20 (20 %)	n.r.
Ictère	14/62 (24,1 %)	13/23 (57 %)	15/43 (34,9 %)	7/20 (35 %)	16/378 (4,2 %)
Douleurs abdominales	10/62 (17,7 %)	n.r.	n.r.	n.r.	23/378 (6,1 %)
Jaunisse récurrente	6/62 (9,7 %)	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
Anémie chronique avec insuffisance cardiaque	5/62 (8,1 %)	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
Douleur osseuse	1/62 (1,6 %)	n.r.	n.r.	n.r.	3/378 (0,8 %)
Retard de croissance	n.r.	n.r.	5/43 (11,6 %)	8/20 (40 %)	n.r.
Visage dysmorphique (<i>haemolytic facies</i>)	n.r.	12/23 (52 %)	n.r.	5/20 (25 %)	n.r.
Autres [†]	15/62 (25,8 %)	n.r.	7/43 (16,3 %)	n.r.	57/378 (15,1 %)

Nombre en italique : valeur calculée par l'INESSS à partir des données disponibles dans l'étude.

* Les auteurs ont combiné pâleur et faiblesse.

[†] Symptômes non décrits ou autres symptômes comme œdème, anémie de grossesse, maux de tête, paraplégie, douleurs thoraciques, prurit, lymphadénopathie, douleurs articulaires, chirurgie plastique ou symptômes multiples.

Abréviation : n.r. : non rapporté.

D'après les résultats de huit études, les complications à long terme les plus fréquemment observées chez les patients atteints de la forme HbE/β-thal ont été l'hypertension pulmonaire (37,3 %), les anomalies squelettiques (87,0 %), les calculs biliaires (1,65 à 22 %), les ulcères de la jambe (0 à 31,2 %), l'ostéoporose ou les fractures (1,7 à 13,8 %), l'insuffisance surrénalienne (51,7 %), les infections sévères (16,5 %) et les retards de croissance (62,9 %) ([tableau 5](#)). Dans l'étude de Premawardhena et ses collaborateurs [2005], menée auprès de 109 patients âgés de 4 à 52 ans, 56,9 % de ceux-ci avaient eu une splénectomie. L'âge moyen auquel cette procédure a été réalisée n'est toutefois pas indiqué. Baruah et ses collaborateurs ont classifié la sévérité des symptômes des 62 individus de l'étude à l'aide d'un système de pointage basé sur la présence de complications cliniques. Dans cette étude, 1 seul des 62 patients avait une

maladie légère, 27 avaient une maladie modérée et 34 individus avaient une maladie sévère. Quant au besoin transfusionnel des patients, il s'est avéré variable d'après les données de quatre études [Pani *et al.*, 2018; Panigrahi *et al.*, 2005; Premawardhena *et al.*, 2005; Tyagi *et al.*, 2004]. Entre 10,1 et 35,0 % des patients atteints de la variante HbE/ β -thal dépendraient de transfusions régulières, alors que de 20,0 à 39,5 % des patients en recevraient occasionnellement.

Tableau 5 Principales complications rapportées chez les patients atteints de la variante HbE/ β thal

Complication Variante HbE/ β -thal	Étude	Âge moyen	Fréquence n/tot. (%)
Hypertension pulmonaire	Atichartakarn <i>et al.</i> [2014]	31,3 ans	41/110 (37,3 %)
Anomalies squelettiques	Baruah et Baruah [2020]	8 ans	53/62 (87,0 %)
Calculs biliaires	Baruah et Baruah [2020]	8 ans	3/62 (1,7 %)
	Premawardhena <i>et al.</i> [2005]	Intervalle : 4 à 52 ans	24/109 (22,0 %)
Ulcères de la jambe	Baruah et Baruah [2020]	8 ans	0/62 (0 %)
	Mehta <i>et al.</i> [2021]	n.r.	45/196 (22,9 %)
	Premawardhena <i>et al.</i> [2005]	Intervalle : 4 à 52 ans	34/109 (31,2 %)
Ostéoporose ou fractures	Baruah et Baruah [2020]	8 ans	3/62 (1,7 %)
	Premawardhena <i>et al.</i> [2005]	Intervalle : 4 à 52 ans	15/109 (13,8 %)
Insuffisance surrénale	Nakavachara et Viprakasit [2013]	5,9 à 14,1 ans	44/85 (51,7 %)
Décès	Premawardhena <i>et al.</i> [2005]	Intervalle : 4 à 52 ans	8/109 (7,3 %)
Infection sévère	Premawardhena <i>et al.</i> [2005]	Intervalle : 4 à 52 ans	18/109 (16,5 %)
Retard de croissance	Baruah et Baruah [2020]	8 ans	39/62 (62,9 %)
Splénectomie	Premawardhena <i>et al.</i> [2005]	Intervalle : 4 à 52 ans	62/109 (56,9 %)
Besoin transfusionnel	Panigrahi <i>et al.</i> [2005]	n.r.	Régulières : 10/23 (43,4 %) Occasionnelles : 6/23 (26,1 %)
	Tyagi <i>et al.</i> [2004] *	n.r.	Régulières : 13/43 (30,2 %) Occasionnelles : 17/43 (39,5 %)
	Pani <i>et al.</i> [2018]	n.r.	Régulières : 7/20 (35,0 %)
	Premawardhena <i>et al.</i> [2005]	Intervalle : 4 à 52 ans	Régulières : 11/109 (10,1 %) Occasionnelles : 36/109 (33,0 %)

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

* Les auteurs définissent les transfusions régulières comme 2 à 3 unités par année, alors que les transfusions occasionnelles représentent moins d'une unité par année.

Abréviation : n.r. : non rapporté.

2.4 Âge à l'apparition des premiers symptômes

À la naissance, la forme d'hémoglobine prédominante est l'hémoglobine fœtale (HbF; $\alpha_2\gamma_2$). Durant les premiers mois de vie, une transition se produit et l'hémoglobine adulte (HbA; $\alpha_2\beta_2$) devient prédominante. Puisque l'HbF ne contient pas de chaînes β , les hémoglobinopathies liées à des mutations dans les chaînes β , comme les variantes HbS/E, HbE/E et HbE/ β -thal, sont donc asymptomatiques à la naissance [Thom *et al.*, 2013; Olivieri, 1999]. Les symptômes commenceront à apparaître quelques mois après la naissance, lorsque les niveaux d'HbF diminuent et que l'HbF est remplacée par l'hémoglobine avec les chaînes bêta mutées.

Khamees et ses collaborateurs [2021] ont réalisé une revue systématique de la littérature afin de recenser tous les cas publiés de la forme HbS/E. L'âge moyen au moment de l'apparition des symptômes parmi les 68 patients inclus était de $20,9 \pm 18,26$ ans ([tableau 6](#)). Les patients atteints de la forme HbE/E seraient également asymptomatiques jusqu'à l'âge adulte, avec un âge moyen à l'apparition des symptômes variant entre 20 et 34 ans d'après deux études [Venkataswamy et Devi, 2017; Tyagi *et al.*, 2004].

L'âge à l'apparition des symptômes des β -thalassémies dépend de la sévérité de l'anémie. Les patients atteints d'une thalassémie majeure peuvent avoir des symptômes dès 6 mois de vie, alors que ceux qui sont atteints de thalassémie intermédiaire auront des symptômes généralement plus tard avec une anémie moins sévère et sans besoin de transfusions sanguines régulières [Origa, 2017]. D'après cinq études qui ont rapporté l'âge à l'apparition des symptômes de patients HbE/ β -thal, les symptômes se présenteraient à un âge moyen variant entre 2,4 ans et 14,5 ans ([tableau 6](#)) [Pani *et al.*, 2018; Traivaree *et al.*, 2018; Sharma *et al.*, 2009; Panigrahi *et al.*, 2005; Tyagi *et al.*, 2004].

Tableau 6 Âge à l'apparition des symptômes des trois formes d'intérêt

Étude Pays	Forme	Nombre de patients	Âge moyen à l'apparition des symptômes
Khamees <i>et al.</i> [2021] s.o. (revue systématique)	HbS/E	68	20,9 ± 18,26 ans (SD)
Pani <i>et al.</i> [2018] Inde	HbE/β-thal	20	3,1 ans (intervalle 8 mois à 10 ans)
Panigrahi <i>et al.</i> [2005] Inde	HbE/β-thal	22	5,1 ans (intervalle 6 mois à 16 ans)
Traivaree <i>et al.</i> [2018] Thaïlande	HbE/β-thal	63	3,43 ans ± 3,5 ans (SD)
Sharma <i>et al.</i> [2009] Inde	HbE/β-thal	240	Atteinte légère : 10,5 ± 1 ans* Atteinte modérée : 3,8 ± 2,8 ans* Atteinte sévère : 2,4 ± 0,63 ans*
Tyagi <i>et al.</i> [2004] Inde	HbE/β-thal	43	14,5 ans (intervalle 9 mois à 40 ans)
	HbE/E	7	34 ans (intervalle 22 à 53 ans)
Venkataswamy et Devi [2017] Inde	HbE/E	6	20 ans

* L'auteur ne précise pas s'il s'agit d'écart type ou d'erreur type.

Sigle et abréviation : SD : écart type; s.o. : sans objet

L'évaluation de la durée moyenne de l'errance diagnostique peut permettre de déterminer si les patients atteints d'une maladie ont un besoin non comblé d'obtenir un diagnostic rapide. Cependant, les délais pour l'obtention d'un diagnostic rapportés dans la littérature dépendent de l'organisation des soins de santé dans le pays ou la province où l'étude est menée. Puisque toutes les études pertinentes aux formes d'intérêt ont été menées dans des pays d'Asie du Sud-Est où le système de santé n'est pas comparable à celui du Québec, l'errance diagnostique n'a pas été évaluée.

Au Québec, les résultats du dépistage néonatal sont généralement disponibles entre 10 et 13 jours de vie. Dans ce contexte, les nouveau-nés qui ont un résultat positif au dépistage des hémoglobinopathies auraient amplement le temps d'être vus pour des démarches diagnostiques avant de devenir symptomatiques.

Points saillants

Les hémoglobinopathies HbS/E, HbE/E et HbE/ β -thal sont surtout présentes en Asie du Sud-Est, et leur prévalence dans les pays occidentaux dépend des profils de migration des populations.

La forme HbE/E est généralement considérée comme étant bénigne.

La sévérité de la forme HbS/E est variable. Certains patients sont asymptomatiques ou ont une atteinte légère, alors qu'environ le tiers ont des crises vaso-occlusives. Les complications de la maladie peuvent mener au décès.

La sévérité de la forme HbE/ β -thal dépend du génotype. Les patients présentent généralement une anémie modérée ou sévère, et la majorité d'entre eux reçoivent des transfusions de façon régulière ou occasionnelle.

Les nouveau-nés atteints des formes HbS/E, HbE/E et HbE/ β -thal sont asymptomatiques, et les résultats du dépistage néonatal seraient disponibles en temps opportun dans tous les cas.

3 MODALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

3.1 Modalités diagnostiques

La confirmation du diagnostic des hémoglobinopathies requiert plusieurs types d'analyses. Le profil de l'hémoglobine et les indices globulaires (p. ex. VGM, TGMH, CGMH)¹¹ doivent être obtenus, et des analyses moléculaires sont nécessaires pour confirmer certains diagnostics.

3.1.1 HbS/E

L'analyse du profil de l'hémoglobine par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC), électrophorèse capillaire ou focalisation isoélectrique permet habituellement d'identifier l'HbS et l'HbE comme étant les deux formes prédominantes chez les patients HbS/E, puisque l'hémoglobine fœtale diminuera au cours des semaines et mois qui suivent [Bander, 2021]. L'HbS occupe habituellement une proportion plus importante de l'hémoglobine totale que l'HbE. Ce profil d'hémoglobine est unique à cette forme de la maladie. Néanmoins, chacune des méthodes comporte des limites relatives à la résolution de chacune des formes de l'hémoglobine. La confirmation du diagnostic par des analyses moléculaires est souhaitable [Masiello *et al.*, 2007].

Les membres du comité consultatif ont mentionné que la focalisation isoélectrique n'était plus utilisée au Québec comme méthode de détection.

Le niveau d'hémoglobine des patients HbS/E peut être normal ou légèrement bas, alors que le compte de réticulocytes est habituellement légèrement élevé. Le volume globulaire moyen (VGM) est souvent diminué. Il est rare que le frottis sanguin révèle des drépanocytes [Knox-Macaulay *et al.*, 2007; Bachir, 2004].

3.1.2 HbE/E et HbE/ β -thal

Bien que le profil de l'hémoglobine par HPLC soit utile pour le dépistage et le diagnostic de certaines hémoglobinopathies, il ne permet pas de discriminer la forme HbE/ β -thal de la forme HbE/E chez les nouveau-nés.

Après la période néonatale, les niveaux d'HbF demeurent élevés chez les patients HbE/ β -thal, mais ils sont plus faibles chez les patients HbE/E. Les thalassémies mineures sont caractérisées par un niveau d'HbA₂¹² élevé, alors que ce niveau est variable chez les patients atteints d'une thalassémie plus sévère.

L'examen diagnostique des patients chez qui une β -thalassémie est suspectée comprend habituellement l'analyse des indices globulaires, un frottis sanguin et une

¹¹ Volume globulaire moyen (VGM), concentration globulaire moyenne en hémoglobine (CGMH) et teneur globulaire moyenne en hémoglobine (TGMH).

¹² HbA₂ est une variante normale de l'hémoglobine A et elle est faiblement présente chez un individu en santé. Cette variante peut être augmentée chez les individus β -thalassémiques ou chez les individus hétérozygotes pour un gène β -thalassémique.

mesure de la ferritine sérique. En raison de la production réduite de β -globine, les érythrocytes des patients thalassémiques sont dits microcytaires et hypochromes. Les patients thalassémiques présentent également un compte d'érythrocytes élevé et un compte de réticulocytes bas. Les thalassémies majeures sont caractérisées par un niveau d'hémoglobine inférieur à 70 g/L, alors que ce niveau se situe entre 70 et 100 g/L chez les patients atteints de thalassémie intermédiaire. Les patients thalassémiques ont également un volume globulaire moyen (VGM) et une teneur globulaire moyenne en hémoglobine (TGMH) réduits par rapport aux valeurs de référence [Munkongdee *et al.*, 2020; Origa, 2017].

Les individus atteints de la variante HbE/E ont habituellement un niveau d'hémoglobine normal ou légèrement bas et un compte d'érythrocytes légèrement élevé. Le volume globulaire moyen (VGM) et la teneur globulaire moyenne en hémoglobine (TGMH) sont légèrement en deçà des valeurs de référence, mais la concentration globulaire moyenne en hémoglobine (CGMH) est généralement normale. Leur frottis sanguin peut montrer des érythrocytes hypochromes et microcytaires ainsi que et la présence de codocytes [Bachir, 2004].

Les méthodes moléculaires permettent de repérer la présence de mutations et de confirmer le diagnostic. Les variantes du gène *HBB* les plus communes peuvent être détectées par des méthodes de réaction de polymérase en chaîne (PCR). Si ces méthodes ciblées ne permettent pas d'identifier la ou les mutations en cause, le séquençage du gène *HBB* peut être réalisé. Cette méthode pourrait être privilégiée si l'individu ne fait pas partie d'une population à risque élevé de thalassémie ou, selon les membres du comité consultatif, si une recherche de diagnostic chez un nouvel arrivant est effectuée [Origa, 2017].

Les membres du comité consultatif ont aussi mentionné que des analyses moléculaires seraient souhaitables chez les individus HbE/E et HbE/ β -thal à même le dépistage. Des analyses complémentaires, comme le frottis sanguin et l'indice globulaire ainsi que l'analyse moléculaire des parents permettent d'avoir le meilleur profil possible.

3.2 Modalités de traitement

Aucune ligne directrice spécifique pour le traitement des formes HbS/E, HbE/E ou HbE/ β -thal n'a été repérée. Le traitement et le suivi des patients atteints de la forme HbS/E reposent sur la prévention et la gestion des complications liées à l'anémie hémolytique et aux crises vaso-occlusives, comme pour les patients atteints d'une forme plus sévère de drépanocytose.

D'ailleurs, cette ligne de conduite est celle que les membres du comité consultatif suivent avec les patients HbS/E. Toutefois, les membres ont mentionné ne pas procéder à des greffes pour ces patients.

Les patients atteints de la forme HbE/E ne font généralement pas l'objet d'un traitement ou d'un suivi [Bachir, 2004].

Les professionnels consultés ont mentionné que les patients atteints de la variante HbE/E n'ont pas nécessairement besoin d'un suivi régulier, du moins durant l'enfance, puisqu'ils ne développeraient pas de symptômes en période pédiatrique. Ces patients devraient toutefois être évalués à l'âge de la procréation et recevoir des conseils génétiques en tenant compte de l'origine ethnique de leur conjoint ou conjointe. Ils pourraient recevoir des suppléments d'acide folique si nécessaire.

Les modalités de traitement et de suivi des patients atteints de la forme HbE/ β -thal sont les mêmes que pour les autres β -thalassémies et elles sont déterminées en fonction de la sévérité de l'atteinte.

Les membres du comité consultatif ont mentionné qu'une thérapie de chélation du fer pourrait être nécessaire même sans transfusion. De nouvelles thérapies, comme le luspaterecept, seraient aussi disponibles. Le besoin de recourir à des transfusions pour une personne atteinte de la variante HbE/ β -thal ne serait pas facile à prédire, même au sein d'une même famille. Cependant, la transfusion serait souvent nécessaire lors de la grossesse.

3.2.1 HbS/E

Les modalités de traitement optimales pour les patients HbS/E sont peu connues en raison du manque de données relatives à l'histoire naturelle de la maladie [Masiello *et al.*, 2007]. Les patients HbS/C vivent les mêmes complications que les patients qui présentent des variantes plus sévères, mais l'occurrence de ces complications est moindre [Lionnet *et al.*, 2012]. Toutefois, les modalités du traitement optimal pour cette variante sont également peu documentées.

Les membres du comité consultatif ont proposé de suivre la même trajectoire de soins que pour les patients HbS/C.

Le traitement des syndromes drépanocytaires repose principalement sur la prévention et le traitement des complications. L'information aux patients et à leurs parents ou proches aidants est nécessaire pour assurer la détection précoce des complications. Les signes à surveiller incluent la fièvre, la pâleur, la léthargie et la splénomégalie. Une approche pour la gestion de la douleur, y compris des soins de confort et l'utilisation d'analgésiques appropriés, devrait être appliquée. Les familles devraient toujours identifier un hôpital où ils peuvent se rendre rapidement pour obtenir des soins d'urgence [Bander, 2021].

3.2.1.1 Mesures préventives

Les enfants atteints d'un syndrome drépanocytaire devraient être vaccinés de manière accrue contre les bactéries encapsulées, notamment les pneumocoques et les méningocoques. Ils devraient également recevoir une dose de rappel supplémentaire du vaccin contre l'*Haemophilus influenzae* de type B, des vaccins contre l'hépatite A et B et le vaccin antigrippal annuel [Beck *et al.*, 2022]. La pénicilline ou l'amoxicilline devrait être prescrite en prophylaxie quotidienne à tous les enfants atteints âgés de deux mois à cinq ans [Beck *et al.*, 2022; Yawn et John-Sowah, 2015]. Le dépistage de certaines

complications comme la rétinopathie ischémique, l'insuffisance rénale et la maladie vasculaire est jugé pertinent [Yawn et John-Sowah, 2015].

3.2.1.2 Traitement des crises vaso-occlusives

Les crises légères peuvent être traitées par le patient ou par sa famille par une bonne hydratation et des analgésiques oraux (anti-inflammatoires non stéroïdiens ou opioïdes). Les crises plus douloureuses peuvent nécessiter une hospitalisation avec hydratation parentérale, des analgésiques et, parfois, de la physiothérapie. Le patient fait l'objet d'une surveillance accrue pour détecter rapidement le développement d'un syndrome thoracique aigu, d'une séquestration splénique, d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'une infection sévère [Beck *et al.*, 2022; Bander, 2021; NICE, 2012].

3.2.1.3 Transfusions

La thérapie transfusionnelle régulière peut modifier le cours de la maladie en gardant le pourcentage d'HbS sous la barre des 30 % et en réduisant la sévérité de l'anémie chronique [Bander, 2021; Quinn, 2013]. Le risque de complications découlant des transfusions pourrait toutefois limiter leur utilisation. Plusieurs indications peuvent justifier une telle thérapie : la prévention des AVC chez des individus dont l'échographie Doppler transcrânienne est anormale, le traitement de la douleur réfractaire aux autres thérapies, l'hypertension pulmonaire, l'insuffisance rénale chronique, la séquestration splénique, les épisodes récurrents de syndrome thoracique aigu et les dommages sévères aux organes [Bander, 2021; Yawn et John-Sowah, 2015]. Une transfusion ponctuelle en période préopératoire ou en traitement d'une complication peut également être jugée pertinente [Yawn et John-Sowah, 2015].

3.2.1.4 Hydroxyurée

L'usage d'hydroxyurée augmenterait la quantité d'HbF produite [Yates *et al.*, 2013] et devrait être offert à tous les patients HbS/S ou HbS/ β^0 -thal âgés de neuf mois et plus en raison de son efficacité à réduire le risque de syndrome thoracique aigu, de crises vaso-occlusives, de transfusions, d'hospitalisations et de décès [Beck *et al.*, 2022; Yawn et John-Sowah, 2015]. Aucune donnée sur l'effet de l'hydroxyurée chez les patients pédiatriques atteints de la variante HbS/E n'a été repérée. Toutefois, les résultats d'une étude suggèreraient une efficacité chez les patients HbS/C en diminuant les événements du syndrome thoracique aigu et le nombre des hospitalisations pour les crises de douleurs [Yates *et al.*, 2013]. Dans une autre étude, Summarell et ses collaborateurs [2016] ont mentionné que, bien que l'hydroxyurée semble améliorer le pronostic clinique chez la majorité des patients HbS/C, chez certains patients, le recours à des phlébotomies pourrait être nécessaire dans leur plan thérapeutique. Il est également mentionné que l'hydroxyurée pourrait augmenter la viscosité du sang chez les patients HbS/C et que le traitement devrait être adapté en fonction du jugement clinique. Malgré une possible efficacité thérapeutique de l'hydroxyurée, les patients HbS/C seraient souvent exclus des études cliniques, et aucune donnée robuste n'est disponible sur le sujet. [Luchtman-Jones *et al.*, 2016; Creary et Strouse, 2014].

3.2.2 HbE/ β -thal

Plusieurs facteurs génétiques et environnementaux pourraient expliquer l'hétérogénéité du phénotype clinique des patients HbE/ β -thal [Olivieri *et al.*, 2011]. Les individus devraient recevoir le traitement approprié à la sévérité de leurs symptômes cliniques [Charoenkwan et Tantiworawit, 2022; Olivieri *et al.*, 2011].

3.2.2.1 Transfusions et chélation du fer

Une proportion importante des patients HbE/ β -thal dépendent de transfusions régulières pour survivre. Des transfusions occasionnelles peuvent également être bénéfiques pour certains patients thalassémiques qui n'en dépendent pas, puisqu'elles fournissent des érythrocytes sains et réduisent la survenue de l'érythropoïèse inefficace [Cappellini *et al.*, 2014]. Le suivi des patients qui ne dépendent pas de la transfusion est important afin de s'assurer que des transfusions régulières ne deviennent pas nécessaires. Un retard important dans le début des transfusions régulières pourrait retarder la croissance et la puberté, en plus de causer l'hypersplénisme.

Les patients HbE/ β -thal qui reçoivent régulièrement des transfusions peuvent développer une surcharge en fer, bien que les transfusions ne soient pas le seul facteur causant cette surcharge. Une surcharge en fer non traitée peut notamment causer de l'insuffisance cardiaque et de la cirrhose du foie [Rotaru *et al.*, 2014; Zurlo *et al.*, 1989]. Cependant, l'accès à l'imagerie par résonance magnétique a contribué à diminuer la mortalité due à la surcharge en fer au cours des dernières années [Cappellini *et al.*, 2014]. Les transfusions d'échange (érythraphérèse) pourraient aussi permettre d'éviter la surcharge en fer chez les individus dépendants de la transfusion [Singer *et al.*, 1999].

Le traitement de la surcharge en fer est fait par des agents chélateurs. Certains agents, comme la déféroxamine, doivent être administrés par voie sous-cutanée de façon prolongée ou continue, ce qui peut entraîner des problèmes d'adhésion au traitement [Cappellini *et al.*, 2014]. L'arrivée sur le marché d'agents chélateurs oraux a grandement amélioré la qualité de vie des patients. Le déférasirox est l'agent chélateur oral utilisé pour traiter la surcharge en fer chez les patients atteints d'une thalassémie intermédiaire, dont les patients HbE/ β -thal.

3.2.2.2 Hydroxyurée

L'hydroxyurée est un inducteur de l'hémoglobine fœtale qui améliorerait la condition des patients atteints d'anémie chronique et diminuerait le besoin de transfusions en réduisant le déséquilibre entre les concentrations de chaînes α et β . Deux revues systématiques avec méta-analyse ont constaté l'efficacité de l'hydroxyurée pour réduire la sévérité de la maladie chez des patients atteints de la variante HbE/ β -thal dépendants ou non de transfusions régulières [Algiraigri et Kassam, 2017; Algiraigri *et al.*, 2017]. D'après ces études, l'hydroxyurée était bien tolérée et sans effets secondaires importants.

3.2.2.3 Splénectomie

Certains individus pourraient aussi subir une splénectomie, puisqu'une splénomégalie pourrait occasionner de la douleur et contribuer à l'anémie. De plus, le retrait de la rate pourrait prolonger la survie des globules rouges en circulation, puisque la rate des personnes thalassémiques détruit à un rythme augmenté ces cellules, induisant ainsi un besoin transfusionnel accru. Une splénomégalie pourrait aussi causer une baisse du niveau de plaquettes sanguines, entraînant ainsi des problèmes de coagulation [NORD, 2018; Easow Mathew *et al.*, 2016]. Toutefois, bien que cette intervention soit associée à une baisse du besoin de transfusion, elle est aussi liée à plusieurs effets secondaires qui peuvent être graves comme une infection, une septicémie et même le risque de thromboembolie [NORD, 2018; Easow Mathew *et al.*, 2016].

3.2.2.4 Greffe de moelle osseuse

La greffe de moelle osseuse est le seul traitement qui peut guérir les patients atteints d'une β -thalassémie [Cappellini *et al.*, 2014]. Cependant, elle n'est habituellement pas offerte aux patients qui ont des atteintes moins sévères – ce qui correspond à une proportion importante des patients HbE/ β -thal – en raison du risque élevé de complications à la suite du traitement. La maladie du greffon contre l'hôte est la principale cause de mortalité chez les patients receveurs d'une greffe [Lee *et al.*, 2002].

3.3 Pronostic et efficacité thérapeutique

3.3.1 HbS/E

La plupart des cas d'HbS/E sont asymptomatiques ou présentent un phénotype léger [Khamees *et al.*, 2021]. Cependant, 3 des 68 cas HbS/E inclus dans la revue systématique de Khamees et ses collaborateurs sont décédés à un âge respectif de 7, 12 et 52 ans de complications qui semblent découler d'évènements vaso-occlusifs. Le patient décédé à l'âge de 52 ans a été diagnostiqué post-mortem et n'avait jamais eu de manifestations cliniques de la maladie. D'après cette revue systématique, deux patients HbS/E auraient également subi une splénectomie.

Toutefois, les membres du comité consultatif ont mentionné que, selon leur expérience, les patients HbS/E ont tous un phénotype qui peut être de léger à modéré.

La prise en charge des patients atteints d'un syndrome drépanocytaire majeur a été grandement améliorée au cours des dernières décennies, améliorant ainsi le pronostic de ces patients. Dans les pays industrialisés, la grande majorité (> 95 %) des patients atteints d'un syndrome drépanocytaire survivraient maintenant jusqu'à l'âge adulte [Quinn *et al.*, 2010; Telfer *et al.*, 2007]. Ce progrès résulte d'une panoplie d'interventions comprenant le dépistage néonatal, la prescription de pénicilline en prophylaxie, la vaccination contre certains agents pathogènes des voies respiratoires et l'utilisation croissante de traitements comme l'hydroxyurée, les transfusions régulières et la greffe de moelle osseuse [Quinn, 2013]. D'ailleurs, sans dépistage et traitement prophylactique, un

ACV surviendrait chez 11 % des patients avant leur 20^e anniversaire, et chez 24 % des patients avant leur 45^e anniversaire [Stotesbury *et al.*, 2019].

Les membres du comité consultatif ont mentionné que le début précoce de l'antibiothérapie, amorcée souvent grâce au dépistage néonatal, permettrait d'éviter les cas de septicémie. Ils sont aussi d'avis qu'il serait bénéfique pour le patient de commencer l'hydroxyurée plus tôt. Ils ont mentionné en outre qu'une diminution de l'incidence des ACV avec des interventions thérapeutiques précoces a été observée dans d'autres pays.

3.3.2 HbE/E

La variante HbE/E est considérée comme bénigne [Bachir, 2004]. Aucune étude rapportant des complications à long terme ou des décès chez des individus atteints de la variante HbE/E n'a été repérée. Les manifestations cliniques de cette variante sont généralement légères et ne menacent pas la vie des personnes atteintes [Venkataswamy et Devi, 2017; Jayasree *et al.*, 2016; Tachavanich *et al.*, 2009].

Dans une étude, les résultats de grossesse de 78 des femmes atteintes de la variante HbE/E ont été comparés avec ceux de 780 femmes du groupe témoin [Sirichotiyakul *et al.*, 2016]. Les auteurs n'ont pas observé de risque accru de résultat de grossesse défavorable chez les femmes HbE/E. Ils ont rapporté toutefois, pour le nouveau-né, un poids à la naissance statistiquement inférieur dans le groupe de femmes HbE/E par rapport au groupe témoin, ainsi qu'une prévalence statistiquement plus élevée de retard de croissance intra-utérin.

3.3.3 HbE/ β -thal

Les individus atteints de thalassémie majeure sans traitement adéquat décèderaient habituellement d'une insuffisance cardiaque à débit élevé [Origa, 2017]. De leur côté, ceux qui reçoivent des transfusions régulières risqueraient de développer des complications liées à une surcharge en fer et, par conséquent, leur adhésion aux thérapies de chélation du fer serait primordiale. La principale complication potentiellement fatale chez ces patients serait la cardiomyopathie causée par une sidérose transfusionnelle [Cao et Galanello, 2010]. Modell et ses collaborateurs [2000] ont estimé qu'avant l'an 2000 environ 50 % des patients atteints de thalassémie majeure au Royaume-Uni mourraient avant l'âge de 35 ans. Leur pronostic se serait toutefois amélioré au cours des dernières années, notamment grâce aux nouveaux agents chélateurs disponibles et à l'amélioration des mesures d'innocuité des produits sanguins. Toutefois, les infections demeureraient une cause importante de décès, particulièrement chez les patients qui ont subi une splénectomie [Origa, 2017; Fucharoen et Weatherall, 2012].

L'étude rétrospective OPTIMAL CARE s'est intéressée au pronostic de 584 patients atteints de thalassémie intermédiaire qui reçoivent un traitement : transfusions régulières ou occasionnelles, hydroxyurée, thérapie de chélation du fer [Taher *et al.*, 2010]. Les patients étaient âgés de 2 à 76 ans (moyenne de 25,4 ans), 55,7 % d'entre eux

avaient eu une splénectomie et 51,7 % recevaient des transfusions régulières. Bien qu'une proportion importante des patients HbE/ β -thal présentent un phénotype correspondant à une thalassémie intermédiaire, il est important de noter que cette étude n'a pas été menée spécifiquement auprès de patients atteints de cette forme de la maladie. Néanmoins, les complications les plus fréquemment rapportées chez ces patients ont été l'ostéoporose (22,9 %), l'hématopoïèse extramédullaire (21,2 %), l'hypogonadisme (17,3 %), les calculs biliaires (17,1 %), les thromboses (14 %) et l'hypertension pulmonaire (11 %), la dysfonction hépatique (9,8 %), les ulcères de la jambe (7,9 %), l'hypothyroïdisme (5,7 %), l'insuffisance cardiaque (4,3 %) et le diabète (1,7 %). Ces résultats suggèrent que les complications sévères sont fréquentes chez les patients atteints d'une thalassémie intermédiaire, même lorsqu'ils sont traités.

Dans une étude de cohorte prospective menée au Sri Lanka, les auteurs ont inclus dans l'étude tous les patients HbE/ β -thal ($n = 109$) qui se sont présentés à leur établissement entre 1997 et 2001, et les ont suivis pour une durée médiane de 18 ans (écart interquartile [EIQ] = 14-20 ans [Premawardhena *et al.*, 2022]). Tous les patients avaient des mutations β -thal sévères; 32 patients sur 109 (29 %) sont décédés durant la période d'observation et la survie médiane a été de 49 ans (IC 95 % : 45 à non atteint). En comparaison avec les survivants, les patients décédés avaient une plus grande incidence de diabète et d'infections sévères. Les patients décédés avaient également reçu un plus grand nombre annuel de transfusions durant la période de suivi, et ils avaient une surcharge en fer plus importante que les survivants. Les infections (34 %), l'insuffisance cardiaque (25 %), la cirrhose (13 %) et le cancer (6 %) ont été les causes de décès les plus fréquentes. Il est à noter que 67 % des patients ont subi une splénectomie, bien que les indications qui ont mené à cette intervention ne soient pas rapportées. Les auteurs concluent que l'incidence de complications sérieuses et de décès est importante chez les patients HbE/ β -thal et ils remarquent toutefois que le pronostic de leurs patients semble pire que celui des patients atteints de thalassémie majeure ou intermédiaire vivant dans des pays plus développés.

Les membres du comité consultatif ont mentionné qu'ils observent plus de décès chez les individus atteints de cette variante en comparaison avec les autres variantes, mais que le phénotype est variable. Ces patients souffrent toutefois de complications hémolytiques.

Points saillants

L'examen diagnostique des variantes HbS/E, HbE/E et HbE/ β -thal peut comprendre des analyses biochimiques, hématologiques et moléculaires.

Aucune ligne directrice encadrant spécifiquement le traitement des variantes d'intérêt n'a été repérée :

- pour HbS/E, le traitement serait fait selon les recommandations de traitement des syndromes drépanocytaires,
- pour HbE/ β -thal, les traitements sont les mêmes que pour les autres cas de β -thalassémie de sévérité équivalente.

Le pronostic des patients HbE/E est bon, et aucune donnée suggérant que des complications sévères peuvent survenir n'a été repérée.

Les patients HbS/E semblent avoir un meilleur pronostic que les patients atteints de syndromes drépanocytaires sévères, mais ils sont tout de même à risque de décéder des complications de la maladie.

Une bonne proportion des patients (43-69 %) HbE/ β -thal ont besoin de transfusions régulières ou occasionnelles. Ce traitement améliore leur pronostic, mais les infections et les complications associées à la surcharge en fer demeurent des causes de décès importantes.

4 PERFORMANCE DU TEST

Les techniques de dépistage des hémoglobinopathies reposent sur la séparation des diverses formes d'hémoglobine et la quantification des fractions. Les principales techniques employées au Québec sont la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) et l'électrophorèse capillaire (EC). Au Québec, le dépistage néonatal des hémoglobinopathies est déjà en œuvre dans le cadre du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin (PQDNS). L'algorithme de dépistage employé fait appel à l'HPLC comme test de première intention et à l'EC en deuxième intention. Par conséquent, seules les études utilisant ces techniques ont été retenues pour l'évaluation de la performance du test.

4.1 Interprétation des résultats du dépistage néonatal

À la naissance, l'hémoglobine fœtale (HbF) est la forme d'hémoglobine prédominante. Le niveau d'HbF chez les nouveau-nés se situe autour de 70 % de l'hémoglobine totale, bien qu'il puisse être plus élevé en cas de prématurité. Chez les nouveau-nés sains, le reste de l'Hb est de l'hémoglobine adulte normale (HbA). Au cours des premiers mois de vie, l'hémoglobine A (HbA) devient progressivement la forme prédominante et, en parallèle, la concentration d'HbF diminue pour atteindre généralement une proportion de moins de 1 % de l'hémoglobine totale à l'âge d'un an [Chandrakasan et Kamat, 2013].

Les résultats du dépistage néonatal sont exprimés en fonction des niveaux relatifs d'HbF, d'HbA et de toute hémoglobine anormale, le cas échéant. Le résultat est exprimé de façon à indiquer, en ordre décroissant, les niveaux de chaque forme d'hémoglobine. Par exemple, le résultat FA signifie que la forme HbF est prédominante et que la seule autre forme détectée est l'HbA (résultat normal).

La forme HbS/E se traduit en un profil d'hémoglobine de forme HbS/E (FSE) au moment du dépistage, indiquant la présence des deux formes d'hémoglobine anormale en cause. Quant aux formes HbE/E et HbE/ β -thal, elles produisent toutes les deux un résultat d'hémoglobine de forme HbE (FE) et, par conséquent, il n'est pas possible de les distinguer par les techniques employées pour le dépistage néonatal. Des analyses moléculaires peuvent permettre d'identifier la forme en cause au moment de la confirmation diagnostique.

4.2 Données sur le dépistage des hémoglobinopathies au Québec

Les tests et l'algorithme de dépistage actuellement utilisés au Québec permettent de repérer la présence, dans le sang, de l'hémoglobine E. De plus les formes HbS/E, HbE/E et HbE/ β -thal peuvent être révélée lorsqu'une demande de statut de porteur est faite selon les normes établies. Par conséquent, les résultats de dépistage FSE et FE sont présentement orientés par le PQDNS pour amorcer le suivi de ces nouveau-nés, bien que ces variantes ne soient pas incluses au programme. Selon les résultats disponibles du programme québécois, entre 2017 et 2020, huit cas d'HbE/E et moins de cinq cas

d'HbS/E et d'HbE/ β -thal ont été repérés et confirmés. De plus, 34 individus avaient un statut indéterminé, ce qui signifie qu'aucune confirmation du diagnostic n'a été envoyée par les centres de référence au centre fiduciaire ou qu'il n'y a pas encore de diagnostic final. Une confirmation de diagnostic est attendue pour ces 34 individus.

4.3 Description des études retenues

L'[annexe C](#) présente le processus de sélection des études sous forme de diagramme de flux. Six études ont été retenues pour l'évaluation de la performance du test de dépistage [Zhou *et al.*, 2021; Garcia-Morin *et al.*, 2020; Al Hosani *et al.*, 2014; Michlitsch *et al.*, 2009; Al Hosani *et al.*, 2005; Lorey *et al.*, 1994]. La liste des études exclues et les raisons de leur exclusion, ainsi que les résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des études retenues, sont présentées aux annexes [D](#) et [E](#), respectivement. En raison de la paucité des données relatives aux variantes d'intérêt, des études avec des données manquantes ont été retenues, à condition qu'au moins un indicateur de performance du test puisse être calculé à partir des données disponibles.

Les caractéristiques des études retenues sont présentées au [tableau 7](#). Deux de ces études ont été menées aux Émirats arabes unis, deux ont été menées en Californie, une en Espagne et une en Alberta. Les programmes de dépistage de ces autorités ne ciblent pas spécifiquement l'HbE, mais plutôt un ensemble d'hémoglobinopathies comprenant les syndromes drépanocytaires (données non présentées). Le nombre de nouveau-nés qui ont participé au dépistage a varié entre 22 200 et 2 184 378, bien qu'une étude ait donné uniquement une estimation du nombre annuel de nouveau-nés qui participaient au dépistage plutôt qu'un nombre total pour la période de l'étude [Michlitsch *et al.*, 2009]. Les algorithmes d'examen diagnostiques ont varié entre les études, mais les analyses moléculaires en faisaient toujours partie et ont été considérées comme le test de référence.

Tableau 7 Description des protocoles et résultats des tests de dépistage des études retenues pour l'évaluation de la performance du dépistage des variantes HbS/E, HbE/E et HbE/ β -thal

Étude Pays (Province, État)	Période Participants au dépistage	Âge au prélèvement	Test de dépistage	Test diagnostique	DN+	VP	FP/Porteurs	FN
Al Hosani <i>et al.</i> [2005] Émirats arabes unis	2002 N = 22 200	5 jours	HPLC	HPLC, FI	FE : 1	HbE/E : 1	FE : 0/2*	0
Al Hosani <i>et al.</i> [2014] Émirats arabes unis	2002-2011 N = 542 286	2 à 3 jours	HPLC	HPLC, FI, analyses moléculaires	FE : 4	HbE/E : 4	FE : 0/19*	n.r.
Garcia-Morin <i>et al.</i> [2020] Espagne	2003-2018 N = 1 048 222	2 jours	HPLC	HPLC et EC, analyses moléculaires	FSE : 1	HbS/E : 0	FSE : 1**/n.r.*	0
Lorey <i>et al.</i> [1994] États-Unis (Californie)	1990-1993 N = 2 184 378	n.r. [¶]	HPLC	FI et analyses moléculaires	FSE : 6 FE : 513	HbS/E : 5 HbE/E : 512 [¶] HbE/ β -thal : 1	FSE : 1 [†] FE : 0/0	FSE : 0 FE : 0
Michlitsch <i>et al.</i> [2009] États-Unis (Californie)	1998-2006 N = 530 000 par année	n.r. [¶]	HPLC	FI, électrophorèse, HPLC, analyses moléculaires	n.r.	HbE/E : 514 HbE/ β -thal : 34	n.r.	FE : 0
Zhou <i>et al.</i> [2021] Canada (Alberta)	2019-2020 N = 80 314	1 à 3 jours	HPLC	Analyses moléculaires	FE : 1	HbE/E : 1	FE : 0/227	0

* Les résultats indiquant un statut de porteur pour ces formes d'hémoglobine faisaient également partie des cibles du programme de dépistage. Ces cas n'ont pas été considérés comme des résultats faux positifs, puisqu'ils sont orientés vers une confirmation diagnostique.

[†] Le faux positif a été confirmé comme ayant le profil HbS/Deer Lodge.

[‡] Représente les autres variantes d'hémoglobine anormale en combinaison avec un allèle qui code pour l'HbS.

** Le faux positif a été confirmé comme ayant le profil HbS/Koele Bu.

[¶] Il a été possible de déduire que l'étude respectait le critère d'inclusion relatif à l'âge au moment du prélèvement, puisque le site Web du programme de dépistage néonatal californien prévoit que le prélèvement est effectué à 1 à 2 jours de vie (<https://www.cdph.ca.gov/Programs/CFH/DGDS/Pages/nbs/default.aspx>).

Il Les auteurs estiment que 3 % des résultats FE étaient des cas d'HbE/ β -thal et que 97 % étaient des cas d'HbE/E, mais ils n'ont pas fourni toutes les données nécessaires à l'analyse de la performance du test pour la détection des deux formes. Par conséquent, tous les résultats vrais positifs ont été considérés comme étant des cas d'HbE/E, sauf un.

Sigles et abréviations : DN+ : résultat positif au dépistage néonatal; EC : électrophorèse capillaire; FE : hémoglobine de forme HbE; FN : faux négatif; FP : faux positif; FSE : hémoglobine de forme HbS/HbE; HPLC : *high performance liquid chromatography*; FI : focalisation isoélectrique; VP : vrai positif.

4.4 Résultats

Le [tableau 8](#) présente les résultats sur la performance, soit la sensibilité, la spécificité, le taux *de référence*, le taux de détection et la valeur prédictive positive. Ces données ont été calculées par l'INESSS à partir des données disponibles dans les études primaires retenues.

4.4.1 Qualité méthodologique des études

L'évaluation de la qualité méthodologique a révélé un biais de vérification important présent dans toutes les études. Il est impossible de soumettre toute la population d'un dépistage néonatal au test de référence, et seuls les nouveau-nés qui obtiennent un résultat positif au dépistage subissent des tests diagnostiques. Par conséquent, le nombre de faux négatifs est probablement sous-estimé, et la sensibilité est surestimée. De plus, le faible nombre de patients repérés dans les études entraîne une imprécision relativement aux estimations de la sensibilité, ce qui pourrait expliquer les larges intervalles de confiance obtenus. Bien que la plupart des auteurs précisent qu'ils n'ont eu connaissance d'aucun résultat faux négatif parmi la population de leur étude, aucun mécanisme n'est en place pour assurer que tous les cas manqués seront systématiquement rapportés ([annexe E](#)).

4.4.2 Sensibilité et spécificité

Le Cadre de référence du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire prévoit que la spécificité et la sensibilité du test doivent atteindre un minimum de 99 %, et ce, pour toutes les maladies ciblées par le dépistage néonatal [MSSS, 2018]. D'après six études, la sensibilité et la spécificité du test pour la détection des formes HbS/E et HbE/E sont estimées à 100 % [Zhou *et al.*, 2021; Garcia-Morin *et al.*, 2020; Al Hosani *et al.*, 2014; Michlitsch *et al.*, 2009; Al Hosani *et al.*, 2005; Lorey *et al.*, 1994]. Les intervalles de confiance entourant le calcul de la sensibilité sont toutefois larges. Les études n'ont pas fourni les données nécessaires au calcul de la spécificité du test pour la détection de la forme HbE/ β -thal, mais une étude permet d'estimer sa sensibilité à 100 % (IC 95 % 89,85-100).

La valeur prédictive positive (VPP) du test pour la détection de la forme HbE/E serait de 100 % d'après quatre études [Zhou *et al.*, 2021; Al Hosani *et al.*, 2014; Al Hosani *et al.*, 2005; Lorey *et al.*, 1994]. La valeur prédictive positive pour la détection de la forme HbS/E serait de 83,3 % (IC 95 % 43,7-97,0) d'après une étude [Lorey *et al.*, 1994]. La valeur prédictive positive est de 100 % (IC 95 % 20,7-100) pour la forme HbE/ β -thal d'après une étude [Lorey *et al.*, 1994]. Il est à noter que les valeurs prédictives sont tributaires de la prévalence des maladies dans la population étudiée et que, par conséquent, ces valeurs pourraient être différentes dans le contexte québécois.

Ces résultats suggèrent que la performance du test de dépistage respecterait les normes du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire (PQDNSU), mais ils doivent être interprétés avec prudence étant donné la quantité limitée de données disponibles.

4.4.3 Identification de porteurs

Les porteurs ne sont pas considérés comme des résultats faux positifs par les auteurs des différentes études retenues. En effet, certains programmes de dépistage offriraient une confirmation diagnostique aux porteurs identifiés dans un centre de référence [Garcia-Morin *et al.*, 2020; Al Hosani *et al.*, 2014; Al Hosani *et al.*, 2005; Lorey *et al.*, 1994]. Toutefois, ils seraient rencontrés dans des délais différents et non selon ceux établis pour les individus atteints. Une seule étude ne mentionne pas le statut de porteur [Michlitsch *et al.*, 2009].

4.4.4 Taux de référence et taux de détection

Le Cadre de référence du PQDNSU n'a pas de norme relative au taux de référence acceptable pour le dépistage des hémoglobinopathies [MSSS, 2018]. Cinq des six études retenues ont observé des taux de référence entre 0,05 et 23,44 pour 100 000 nouveau-nés [Zhou *et al.*, 2021; Garcia-Morin *et al.*, 2020; Al Hosani *et al.*, 2014; Al Hosani *et al.*, 2005; Lorey *et al.*, 1994]. Le taux de référence le plus élevé, rapporté par Lorey et ses collaborateurs [Lorey *et al.*, 1994], serait attribuable au nombre élevé de cas HbE/E détectés dans la population californienne. Les nouveau-nés avec un statut FE sont considérés comme normaux dans le programme de dépistage de l'Alberta et ne sont pas orientés vers une confirmation diagnostique [Zhou *et al.*, 2021].

Le taux de détection de la forme HbE/E se situe entre 1 : 4 258 et 1 : 135 572 d'après quatre études [Zhou *et al.*, 2021; Al Hosani *et al.*, 2014; Al Hosani *et al.*, 2005; Lorey *et al.*, 1994]. Le taux de détection de la forme HbS/E serait de 1 : 436 875 d'après une étude [Garcia-Morin *et al.*, 2020], alors qu'aucune des études n'a permis de calculer un taux de détection pour la forme HbE/ β thal.

Tableau 8 Données sur la performance du dépistage des hémoglobinopathies d'après les études retenues

Étude Pays (Province, État)	Vrais positifs (VP)	Sensibilité (IC 95 %)	Spécificité (IC 95 %)	Taux de référence (sur 100 000 nouveau-nés)	Taux de détection	VPP (IC 95 %)
Détection de la forme HbE/E						
Al Hosani <i>et al.</i> [2005] Émirats arabes unis	1	100 % (20,66-100)	100 % (99,98-100)	4,50	1 : 22 200	100 % (20,7-100)
Al Hosani <i>et al.</i> [2014] Émirats arabes unis	4	n.d.	100 % (99,99-100)	0,74	1 : 135 572	100 % (51,0-100)
Lorey <i>et al.</i> [1994] États-Unis (Californie)	512	100 % (99,26-100)	100 % (100-100)	23,44	1 : 4 266	100 % (99,3-100)
Michlitsch <i>et al.</i> [2009] États-Unis (Californie)	514	100 % (99,26-100)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zhou <i>et al.</i> [2021] Canada (Alberta)	1	100 % (20,66-100)	100 % (99,99-100)	1,25	1 : 80 314	100 % (20,7-100)
Détection de la forme HbS/E						
Garcia-Morin <i>et al.</i> [2020] Espagne	0	n.d.	100 % (99,99-100)	0,10	n.d.	0 % (0-79,4)
Lorey <i>et al.</i> [1994] États-Unis (Californie)	5	100 % (56,55-100)	100 % (100-100)	0,27	1 : 436 875	83,33 % (43,7-97,0)
Détection de la forme HbE/β-thal						
Michlitsch <i>et al.</i> [2009] États-Unis (Californie)	34	100 % (89,85-100)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Lorey <i>et al.</i> [1994] États-Unis (Californie)	1	100 % (20,66-100)	100 % (100-100)	0,05	1 : 2 184 378	100 % (20,7-100)

Les indicateurs de performance ont été calculés par l'INESSS à partir de l'information disponible dans l'étude

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

Sigles et abréviations : IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; n.d. : non disponible; VP : vrais positifs; VPP : valeur prédictive positive.

4.4.5 Faux positifs et faux négatifs

Seulement deux des six études retenues ont observé des faux positifs, soit un résultat FSE faux positif dans chacune des études [Garcia-Morin *et al.*, 2020; Lorey *et al.*, 1994]. Dans l'étude de Lorey et ses collaborateurs, les analyses moléculaires ont révélé que le résultat FSE faux positif était un cas d'HbS/*Deer Lodge*, une forme d'hémoglobine anormale plus rare. Par conséquent, il est possible que l'orientation des résultats FSE vers la confirmation diagnostique mène à l'identification d'autres formes d'hémoglobine anormale. Les études retenues n'ont pas rapporté de faux positifs relatifs aux résultats FE.

En se basant sur les publications de Michlitsch et ses collaborateurs [2009] et de Lorey et ses collaborateurs [1994] réalisées en Californie, et en considérant que les résultats FE étaient tous orientés vers une confirmation diagnostique, les cas d'HbE/ β -thal représenteraient entre 0,2 % et 6,6 % des résultats du dépistage FE. De même, dans une étude qui n'a pas été retenue pour l'évaluation de la performance du test, provenant aussi de la Californie, il a été estimé que les cas d'HbE/ β -thal représenteraient 5 % des résultats de dépistage FE [Lorey, 2000]. Advenant que seule la forme HbE/ β -thal soit jugée pertinente au dépistage au Québec, les cas HbE/E seraient alors considérés comme des faux positifs, ce qui pourrait diminuer considérablement la valeur prédictive positive du test. Toutefois, les prévalences relatives des deux formes sont principalement tributaires des profils de migration des populations et, par conséquent, la situation au Québec pourrait être différente et évoluer avec le temps. Les données du Québec provenant du programme de dépistage et présentées dans la [section 4.2](#) ne permettent pas de dégager des conclusions au sujet de ce ratio.

Toutes les études sauf une ont explicitement rapporté n'avoir repéré aucun faux négatif, alors qu'Al Hosani et ses collaborateurs [2014] n'en ont pas fait mention. Il est toutefois possible qu'un cas manqué par le dépistage ne soit jamais détecté en raison de l'état asymptomatique ou symptomatique léger de l'individu atteint. Ce phénomène pourrait être plus important chez les personnes atteintes de la forme HbE/E en raison de son caractère généralement bénin.

Points saillants

Le dépistage néonatal sanguin des hémoglobinopathies repose sur la séparation et la quantification des différentes formes de l'hémoglobine.

La sensibilité et la spécificité du test sont estimées à 100 % d'après les études qui ont fourni les données nécessaires à leur calcul, études présentant toutefois plusieurs limites.

La VPP associée à la détection des variantes HbS/E, HbE/E et HbE/ β -thal est élevée, soit entre 83,3 % et 100 %.

Les données recensées suggèrent que l'occurrence de faux positifs et de faux négatifs est très rare dans le dépistage des hémoglobinopathies par HPLC.

Les cas confirmés HbE/ β -thal pourraient ne représenter qu'une faible proportion (entre 0,2 et 6,6 %) des résultats du dépistage FE selon les résultats issus de la Californie.

Les études retenues ont observé des taux *de référence* très variables entre 0,05 et 23,44 sur 100 000 nouveau-nés. Cela s'explique par les différentes prévalences de ces variantes à travers le monde.

5 EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE

L'évaluation de l'efficacité d'un dépistage néonatal consiste idéalement à comparer les résultats cliniques à court, à moyen et à long terme entre les patients repérés par le dépistage néonatal et ceux repérés sur la base de leurs signes cliniques. Cependant, ces données ne sont pas toujours disponibles, notamment en raison du faible nombre de personnes touchées par les maladies qui font l'objet d'un dépistage néonatal.

Aucune donnée n'a été repérée concernant spécifiquement l'efficacité du dépistage néonatal des formes HbS/E, HbE/E et HbE/ β -thal. Par conséquent, la revue de la littérature a été élargie à des études menées auprès de patients atteints d'autres formes d'hémoglobinopathie avec l'hypothèse que les données portant sur l'efficacité du dépistage néonatal des syndromes drépanocytaires pouvaient informer sur l'efficacité du dépistage néonatal de la forme HbS/E, et que les données portant sur l'efficacité du dépistage néonatal des β -thalassémies pouvaient informer sur l'efficacité du dépistage néonatal de la forme HbE/ β -thal. L'objectif de cette analyse était de broser un portrait de l'impact du dépistage néonatal sur la prévention des complications associées à chacune des formes et de déduire, de façon indirecte, l'impact que pourrait avoir le dépistage sur les patients atteints des formes d'intérêt. L'évaluation de la qualité des études retenues est présentée à l'[annexe E](#).

Les membres du comité consultatif ont mentionné que le dépistage est, selon eux, l'intervention qui a eu le plus d'impact sur l'histoire naturelle de la maladie, puisque l'amorce précoce de l'antibiothérapie permet d'éviter les cas de septicémie. Pour les variantes à l'étude, l'avantage du dépistage serait plus marqué pour les variantes HbS/E et HbE/ β -thal.

5.1 Description des études retenues

Trois études ont été retenues, qui ont évalué l'efficacité du dépistage néonatal d'autres formes du syndrome drépanocytaire et de β -thalassémie ([tableau 9](#)).

Deux études primaires ont été retenues. Elles avaient évalué l'efficacité du dépistage néonatal des syndromes drépanocytaires [Le *et al.*, 2018; King *et al.*, 2007]. Une revue systématique [Runkel *et al.*, 2020] a également été repérée sur le sujet, mais ses auteurs n'ont inclus qu'une seule étude dans l'analyse, soit l'étude de King et ses collaborateurs [2007]. Puisque les auteurs de la revue systématique ont effectué une analyse du risque de biais de l'étude et des analyses supplémentaires des données qu'ils ont jugées utilisables, les données présentées sont celles issues de la revue systématique.

Une seule étude a été retenue, qui avait évalué l'efficacité du dépistage néonatal des β -thalassémies [Asawasudsakorn *et al.*, 2021]. Cette étude transversale, menée en Thaïlande, a inclus des patients atteints d'une variété de formes de β -thalassémie, la variante HbE/ β -thal étant la plus fréquente chez les participants. Les patients qui avaient reçu leur diagnostic à la suite du dépistage ont été identifiés par dépistage prénatal et non par dépistage néonatal. Puisque les β -thalassémies ne sont habituellement pas symptomatiques avant 3 à 4 mois de vie, les nouveau-nés chez qui on avait diagnostiqué la maladie à la suite du dépistage prénatal ou néonatal étaient susceptibles de bénéficier de la même prise en charge, et ce, avant le début des symptômes dans tous les cas.

Tableau 9 Caractéristiques et résultats des études portant sur l'efficacité du dépistage néonatal des syndromes drépanocytaires et des β -thalassémies

Étude Pays	Type de devis	Nombre de participants Période couverte (naissance des participants)		Formes incluses		Durée médiane du suivi	
		DN	RC	DN	RC	DN	RC
Le <i>et al.</i> [2018] Belgique	Étude de cohortes prospective*	N = 167 Non précisée†	N = 93 Non précisée†	HbS/S ou HbS/ β^0 -thal. : 85 % Autres : 15 % (HbS/ β^+ - thal, HbS/C ou HbS/D)	HbS/S ou HbS/ β^0 -thal. : 93,5 % Autres : 6,5 % (HbS/ β^+ -thal., HbS/C ou HbS/D)	6,1 ans	9,6 ans
King <i>et al.</i> [2007] Jamaïque Valeurs présentées tirées de la revue systématique de Runkel <i>et al.</i> [2020]	Revue systématique	N = 150 803 (395 cas) 1995-2006	N = 30 000 (105 cas) 1973-1975	HbS/S seulement		5,1 ans (intervalle 0,15-10,9)	n.r.
Asawasudsakorn <i>et al.</i> [2021]¶ Thaïlande	Étude transversale	N = 21 Non précisée	N = 85 Non précisée	HbE/ β -thal. : 60 β -thal/ β -thal. : 10 HbE/E : 2 Autres : 34		s.o.	

* Les données recueillies avant 2008 ont été analysées de façon rétrospective, et une collecte prospective a été réalisée entre 2008 et la fin de l'étude.

† Le dépistage des hémoglobinopathies a été implanté progressivement de 1994 à 2000. Les auteurs ne précisent pas si tous les patients de la cohorte repérée d'après leurs signes cliniques sont nés avant l'implantation du dépistage néonatal.

¶ Dépistage effectué en période prénatale.

Abréviations : DN : dépistage néonatal; RC : repérage clinique; s.o. : sans objet.

5.1.1 Résultats sur l'efficacité du dépistage néonatal des syndromes drépanocytaires

Le et ses collaborateurs [2018] ont comparé de façon rétrospective les résultats cliniques d'un groupe de 176 patients repérés par dépistage néonatal avec celles d'un groupe de 93 patients repérés d'après leurs signes cliniques. Les auteurs ont inclus dans l'étude des patients atteints de plusieurs formes de syndrome drépanocytaire, mais les deux groupes étaient comparables sur le plan de la sévérité, puisqu'ils étaient composés d'une vaste majorité de patients atteints des formes HbS/S et HbS/ β^0 -thal, qui sont les formes les plus sévères.

Une réduction statistiquement significative du nombre d'hospitalisations ($p = 0,0006$) et du nombre de jours d'hospitalisations ($p < 0,0001$) par patient-année a été constatée chez les patients repérés par dépistage néonatal, comparativement aux patients repérés d'après leurs signes cliniques ([tableau 10](#)). Toutefois, aucune différence n'a été observée dans la mortalité entre les deux groupes (0,01 %) durant la période d'observation. Les auteurs ont également analysé la survenue de six complications des syndromes drépanocytaires : le syndrome thoracique aigu, l'infection sévère, les complications cérébrales, l'anémie aiguë, la bactériémie et la crise vaso-occlusive. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes concernant l'âge à l'apparition des différentes complications, sauf pour la première crise vaso-occlusive qui serait survenue significativement plus tôt dans le groupe repéré par dépistage néonatal comparativement au groupe repéré d'après les signes cliniques (1,21 vs 3,28 ans, $p = 0,0034$).

Finalement, des estimations de Kaplan-Meier ont été réalisées pour évaluer la survie à 15 ans sans développement des six complications susmentionnées. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée, à l'exception de la survie sans bactériémie qui était significativement plus élevée pour le groupe repéré par dépistage néonatal comparativement au groupe repéré d'après les signes cliniques ($p = 0,032$). Il est important de noter qu'un grand nombre de patients repérés par dépistage néonatal n'ont pas été exempts de complications sévères.

Dans leur analyse de l'étude de King et ses collaborateurs [2007], Runkel et ses collaborateurs [2020] ont rapporté une réduction de la mortalité statistiquement significative dans le groupe de patients repérés par dépistage néonatal comparativement à celui des patients repérés d'après leurs signes cliniques, et ce, à 1, 2, 3 et 5 ans ($p < 0,001$). Cependant, la diminution de la mortalité à 10 ans après le dépistage néonatal n'est pas statistiquement significative (OR = 0,33; IC 95 % : 0,07- 1,64; $p = 0,176$) ([tableau 10](#)).

5.1.1.1 Limites des études sur l'efficacité du dépistage néonatal des syndromes drépanocytaires

Les résultats des études retenues doivent être interprétés avec circonspection en raison de nombreuses limites. Tout d'abord, les patients inclus dans les études n'étaient pas atteints des formes d'intérêt, mais plutôt de syndromes drépanocytaires plus sévères. Les résultats cliniques étudiés par les auteurs étaient toutefois les mêmes que ceux rapportés chez les patients atteints de la forme HbS/E.

De plus, l'amélioration des pratiques médicales entre les deux périodes d'observation se traduit par un biais de confusion susceptible de contribuer aux différences observées. Ce risque de biais est particulièrement important dans le cas de l'étude de King et ses collaborateurs, dans laquelle plusieurs décennies se sont écoulées entre les deux périodes comparées (1973 à 1975 et 1995 à 2006).

Finalement, dans leur revue systématique, Runkel et ses collaborateurs [2020] ont jugé le risque de biais de l'étude de King et ses collaborateurs [2007] comme étant élevé. Ils ont également choisi de ne pas analyser les données relatives à certains résultats cliniques évalués dans l'article original, puisqu'ils les ont considérés comme étant non adéquats¹³.

¹³ C'est pourquoi les valeurs présentées de l'étude de King *et al.* [2007] ont été tirées de la revue systématique de Runkel *et al.* [2020].

Tableau 10 Résultats des études portant sur l'efficacité du dépistage néonatal des syndromes drépanocytaires

Étude	Résultat clinique	Résultat		
		DN	RC	Statistique
Le <i>et al.</i> [2018]	Âge médian au diagnostic	0	1,0 an (0,1–15,3)	$p < 0,0001$
	Décès (n)	2	1	$p = 1,0$
	Hospitalisations, nombre par patient-année	0,27 (0–3,41)	0,63 (0–5,74)	$p = 0,0006$
	Hospitalisations, jours par patient-année	1,25 (0–21,42)	2,82 (0–35,28)	$p < 0,0001$
	Âge moyen à la première crise vaso-occlusive	1,21 an \pm 1,96	3,28 ans \pm 5,57	$p = 0,0034^*$
	Âge moyen au premier syndrome thoracique aigu	0,90 an \pm 2,38	1,99 an \pm 3,87	$p = 0,0114^*$
	Âge moyen à la première anémie aigüe	1,09 an \pm 2,16	2,29 ans \pm 4,83	$p = 0,0213^*$
	Âge moyen à la première complication cérébrale	0,16 an \pm 1,45	0,33 an \pm 2,03	$p = 0,4588^*$
	Âge moyen à la première bactériémie	0,13 an \pm 0,75	0,56 an \pm 2,07	$p = 0,0508^*$
	Âge moyen à la première infection sévère	0,39 an \pm 1,19	1,04 an* \pm 2,46	$p = 0,0141^*$
	Survie à 15 ans sans bactériémie	94,47 % (IC 95 % 88,64-97,36)	83,78 % (IC 95 % 72,27-90,42)	$p = 0,032$
	Survie à 15 ans sans syndrome thoracique aigu	65,17 % (IC95 %, 51,07-76,13)	63,57 % (IC95 % 51,03-73,71)	$p = 0,821$
	Survie à 15 ans sans anémie aigüe	36,42 % (IC95 % 19,15-53,95)	50,66 % (IC95 % 38,72-61,42)	$p = 0,586$
	Survie à 15 ans sans complication cérébrale	97,98 % (IC95 % 72,27-99,33)	96,80 % (IC95 % 89,73-99,03)	$p = 0,755$
	Survie à 15 ans sans infection sévère	80,00 % (IC95 % 71,21-86,36)	65,68 % (IC95 % 53,64-75,30),	$p = 0,054$
Survie à 15 ans sans crise vaso-occlusive	41,38 % (IC95 % 30,87-51,56)	37,90 % (IC95 % 26,50-49,22)	$p = 0,953$	

Étude	Résultat clinique	Résultat		
		DN	RC	Statistique
King <i>et al.</i> [2007] Valeurs présentées tirées de la revue systématique de Runkel <i>et al.</i> [2020]	Mortalité à 1 an	0,01 %	0,1 %	OR 0,09 (IC 95 % 0,03- 0,30) $p < 0,001$
	Mortalité à 2 ans	0,01 %	0,14 %	OR 0,06 (IC 95 % 0,02- 0,20) $p < 0,001$
	Mortalité à 3 ans	0,01 %	0,17 %	OR 0,05 (IC 95 % 0,02- 0,15) $p < 0,001$
	Mortalité à 5 ans	0,02 %	0,19 %	OR 0,09 (IC 95 % 0,04- 0,22) $p < 0,001$
	Mortalité à 10 ans	0,09 %	0,23 %	OR 0,33 (IC 95 % 0,07- 1,64) $p = 0,176$

* Moyennes pondérées et écarts-types par groupe, et valeur de p ajustée pour l'effet de groupe de chaque régression linéaire. La correction de Bonferroni a été employée pour atteindre le niveau significatif. Comme il y avait six comparaisons, une valeur de p inférieure à 0,0083 (0,05/6) était considérée comme statistiquement significative.

Abréviations : DN : dépistage néonatal; OR : *odds ratio*; RC : repérage clinique.

5.1.2 Résultats sur l'efficacité du dépistage néonatal des β -thalassémies

L'étude d'Asawasudsakorn et ses collaborateurs [2021] est une étude transversale dans laquelle la croissance de 21 patients repérés par dépistage prénatal a été comparée à celle de 85 patients repérés d'après leurs signes cliniques. L'étude comporte plusieurs limites. D'abord, les auteurs ont inclus plusieurs formes de β -thalassémie : HbE/ β -thal, β -thal/ β -thal, HbE/E et d'autres formes plus rares. La majorité des patients étaient atteints de la forme HbE/ β -thal (56,6 %), et seulement deux d'entre eux étaient atteints de la forme HbE/E (1,9 %). Cependant, les données concernant la distribution des diverses formes de la maladie dans chacun des deux groupes ne sont pas disponibles. Les deux groupes sont toutefois comparables sur le plan de la proportion des patients qui dépendaient de transfusions régulières, ce qui suggère un profil de sévérité comparable entre les deux groupes. Ensuite, les auteurs soulignent que certaines données sont manquantes et qu'il y a un risque de biais de rappel, puisque les données ont été recueillies au moyen d'un questionnaire. Finalement, comme les analyses ont été réalisées pour toutes les formes confondues, il est impossible de connaître l'impact du dépistage précisément chez les patients atteints des formes d'intérêt.

Les auteurs ont pris une seule mesure de poids et de taille chez les patients au moment de leur recrutement (âge médian de 8,5 ans) et ont comparé ces mesures entre les deux groupes. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée en ce qui concerne le poids moyen en fonction de l'âge ([tableau 11](#)). Cependant, la cote Z de la taille moyenne en fonction de l'âge était significativement plus élevée dans le groupe de patients repérés par dépistage prénatal que dans le groupe de patients repérés d'après leurs signes cliniques (cotes Z respectives de 0,39 et de - 0,11, $p = 0,018$). Ces résultats suggèrent que le diagnostic précoce pourrait diminuer la sévérité des complications des β -thalassémies associées à des retards de croissance.

Tableau 11 Résultats sur l'efficacité du dépistage néonatal des β -thalassémies de l'étude transversale

Résultat clinique	Résultat		
	DPN	RC	Statistique
Proportion des patients qui dépendent des transfusions	16/21 (76,19 %)	69/85 (81,20 %)	$p = 0,612$
Poids moyen en fonction de l'âge (cote Z)	0,16 (IQR - 0,57-0,76)	- 0,09 (IQR - 0,91-0,76)	$p = 0,201$
Taille moyenne en fonction de l'âge (cote Z)	0,39 (IQR 0,08-0,68)	- 0,11 (IQR - 1,13-0,68)	$p = 0,018$
Âge médian au diagnostic	6 mois (intervalle : prénatal à 48 mois)	15 mois (intervalle : 1 à 144 mois)	$p < 0,001$

Tiré d'Asawasudsakorn et ses collaborateurs [2021].

Abréviations : DPN : dépistage prénatal; IQR : écart interquartile; RC : repérage clinique.

Points saillants

Aucune étude qui aurait évalué l'efficacité du dépistage néonatal des formes d'intérêt n'a été repérée.

Une étude suggère que le dépistage néonatal pourrait réduire la mortalité associée aux syndromes drépanocytaires.

Une étude suggère que le dépistage néonatal pourrait réduire le nombre des hospitalisations associées aux syndromes drépanocytaires.

Une étude suggère que le dépistage prénatal pourrait atténuer les retards de croissance chez les enfants atteints de β -thalassémie.

Les membres du comité consultatif sont d'avis que le dépistage est l'intervention qui a eu le plus d'impact sur l'histoire naturelle de la maladie en prévenant les cas de septicémie. Pour les variantes à l'étude, l'avantage du dépistage serait plus marqué pour les variantes HbS/E et HbE/b-thal.

6 INNOCUITÉ DU DÉPISTAGE, ENJEUX ÉTHIQUES ET SOCIOCULTURELS

Le dépistage des hémoglobinopathies est fait, au Québec, selon un algorithme de dépistage utilisant la chromatographie en phase liquide à haute performance comme test de première intention et l'électrophorèse capillaire en deuxième intention. Puisque le même échantillon de sang séché est utilisé pour tous les dépistages de la plateforme, l'ajout de ces variantes comme cibles primaires n'entraînerait pas de prélèvement supplémentaire. De plus, le prélèvement de sang sur le talon du nouveau-né est peu invasif et sécuritaire.

Le Cadre de référence du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire encadre le dépistage néonatal afin d'en maximiser les avantages et d'en réduire les risques. Ces balises concernent notamment les stratégies de communication pour l'obtention d'un consentement éclairé des parents ainsi que la conservation et l'accès aux données personnelles et aux échantillons de même que les résultats non ciblés par le Programme [MSSS, 2018].

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 erreurs innées du métabolisme. Considérant l'importance des enjeux éthiques et sociaux communs à l'ensemble des maladies rares dépistées, 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.

Aucune étude comparative n'a été repérée concernant l'innocuité du dépistage néonatal des hémoglobinopathies d'intérêt, que ce soit sur le plan des risques physiques ou psychosociaux. Toutefois, quelques préoccupations relatives au dépistage des hémoglobinopathies (p. ex. statut de porteur, enjeux socioculturels) ont été repérées dans la littérature, auprès des membres du comité consultatif ainsi qu'auprès de l'Association d'anémie falciforme du Québec (AAFQ).

Selon les membres du comité consultatif, une impression de stigmatisation associée à un résultat positif est vécue au début du dépistage, mais elle est atténuée avec le temps.

6.1 Statut de porteur

Les technologies utilisées pour le dépistage d'hémoglobinopathies par le PQDNS permettent l'identification de porteurs des différentes variantes. Puisque les maladies de l'hémoglobine ciblées par le Programme sont transmises de façon autosomique récessive, un enfant porteur ne deviendrait pas malade en grandissant [MSSS, 2018]. Ainsi, le statut de porteur ne représenterait pas un danger, et sa découverte n'est donc pas liée à l'objectif du PQDNS qui est d'offrir un traitement avant l'apparition des

premiers symptômes pour limiter le risque de séquelles occasionnées par la maladie. Pour ces raisons, cette information n'est pas divulguée d'emblée aux parents, puisqu'elle est considérée comme un résultat normal dans le cadre du Programme [MSSS, 2018]. Le programme de dépistage néonatal offre toutefois, dans les cas d'hémoglobinopathie, de révéler le statut de porteur à la famille, au médecin traitant ou à l'individu soumis au test âgé de 14 ans et plus qui en font la demande. Cette information peut s'avérer utile lors de la planification familiale.

Un survol de la littérature suggère cependant que le statut de porteur de l'hémoglobine S pourrait, dans certaines situations particulières, induire des symptômes. Selon les Centers for Disease Control and Prevention (CDC)¹⁴, le fait d'être porteur ne causerait aucun symptôme, sauf dans de rares cas où certains porteurs pourraient ressentir des crises de douleurs lorsque la pression atmosphérique est élevée (plongée sous-marine), lorsque la concentration d'oxygène dans l'air diminue (montagne, entraînement militaire ou athlétique de haut niveau), en cas de déshydratation ou en haute altitude.

Des recommandations pour les athlètes de haut niveau porteurs d'un variant de l'hémoglobine S ont été émises par le Secretary's Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children (SACHDNC) afin de prévenir l'apparition de symptômes durant la pratique sportive¹⁵. Depuis 2010, les athlètes universitaires de division 1 sont tous soumis au dépistage afin de vérifier leur statut de porteur. D'ailleurs, Buchanan et ses collaborateurs [2020] ont observé une diminution de 89 % dans le nombre de morts subites associées depuis l'implantation du dépistage obligatoire. Heller et ses collaborateurs [1979] ont étudié le parcours clinique de 65 000 Afro-Américains admis dans des hôpitaux pour vétérans, dont 7,8 % étaient porteurs de l'hémoglobine S. Ils ont observé que les individus porteurs souffraient plus souvent d'hématurie essentielle et d'embolie pulmonaire [Heller *et al.*, 1979]. Toutefois, être porteur n'avait pas d'effet sur l'âge moyen lors de l'hospitalisation ou du décès, sur les autres complications ou sur la mortalité. Des études plus récentes rapportent aussi un risque plus élevé de souffrir de troubles chroniques des reins et d'embolie pulmonaire [Olaniran *et al.*, 2020; Folsom *et al.*, 2015; Naik et Haywood, 2015]. De plus, une méta-analyse de Xu et ses collaborateurs [2019] démontre que les porteurs ont plus de risques de développer une maladie rénale chronique, une thromboembolie veineuse et une embolie pulmonaire. Toutefois, cette idée perçue d'un risque de mort subite et de complications potentielles peut provoquer de la discrimination à l'égard des porteurs [Farrell *et al.*, 2021].

Même si un statut de porteur pourrait augmenter le risque de développer certaines complications, celles-ci sont rares ou semblent survenir uniquement dans des conditions de stress physiologique extrême [Farrell *et al.*, 2021]. Des causes multifactorielles pourraient aussi être responsables du développement de complications par les porteurs, mais des études sont encore nécessaires sur le sujet.

¹⁴ <https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/traits.html>.

¹⁵ www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/advisory-committees/heritable-disorders/reports-recommendations/reports/college-athletes-sickle-cell.pdf.

Les membres du comité consultatif sont aussi d'avis que la connaissance du statut de porteur, surtout pour les porteurs d'hémoglobine S, serait utile pour les cliniciens, surtout en cas d'urgence, par exemple pour les enfants qui se présentent à l'hôpital avec une infection ou lors de chirurgies. L'indication du résultat sur le statut de porteur dans le dossier du patient éviterait de répéter des tests sanguins et accélérerait la prise en charge. Aussi, l'ambiguïté du statut de porteur est un grand stress, surtout lors de la grossesse et pour les familles dont les enfants souffrent d'anémie.

La consultation réalisée le 11 mai 2022 avec des représentants de l'Association d'anémie falciforme du Québec (AAFQ) a aussi mis en lumière la détresse de leurs membres vis-à-vis de la révélation du statut de porteur. En effet, certaines familles qui ont eu un premier enfant avec un résultat de dépistage normal ne vont pas d'emblée demander le statut de porteur de leur enfant, surtout s'ils ne sont pas familiarisés avec la maladie. Savoir le statut de porteur de l'enfant peut amener les parents à se soumettre eux-mêmes au test et ainsi revoir leur plan familial ou demander des conseils génétiques. Selon l'AAFQ, les démarches pour demander le statut de porteur sont mal comprises ou peu utilisées. Certains membres ont aussi mentionné que le fait d'être porteur pourrait exacerber une autre condition médicale présente en même temps. Ainsi, le fait de se savoir porteur peut accélérer les décisions de prise en charge et le début des traitements appropriés.

6.2 Enjeux socioculturels

La prévalence des différentes formes de l'hémoglobine varie selon l'origine ethnique, et des variantes sont plus spécifiques à certaines régions du monde. De ce fait, les communautés plus fortement touchées par les hémoglobinopathies se sentent, encore aujourd'hui, stigmatisées. L'information auprès des différentes communautés culturelles et des professionnels de la santé par les associations de patients semble toutefois améliorer la situation [Boardman *et al.*, 2020; James et Dormandy, 2019]. Boardman et ses collaborateurs [2020] ont effectué une étude sur l'acceptabilité du dépistage de la thalassémie au Royaume-Uni auprès de patients thalassémiques, de leur famille et auprès de porteurs. Les auteurs ont observé que, même si les participants comprenaient bien la gravité de la maladie et ses impacts négatifs, plusieurs d'entre eux étaient tout de même en conflit de valeurs avec les décisions à prendre ou l'attitude à adopter face au dépistage. Les auteurs ont aussi observé que l'annonce du résultat positif était plus facile si les facteurs sociaux, culturels et religieux avaient été pris en considération afin de réduire la détresse psychologique de la famille [Boardman *et al.*, 2020].

De plus, comme la prise en charge des hémoglobinopathies nécessite beaucoup de soins et de suivi, les individus atteints et leur famille se sentent moins sûrs s'ils doivent déménager dans une région moins bien servie par des services médicaux adaptés. Les patients vivent maintenant beaucoup plus longtemps, et l'accès à l'éducation supérieure pour certains de ces patients pourrait être compromis [Boardman *et al.*, 2020]. Des problèmes d'équité régionale ont aussi été soulevés par les représentants de l'AAFQ, puisque les individus atteints vivant en région au Québec ont moins facilement accès à des soins ou à du suivi. Les représentants de cette association ont d'ailleurs

mentionné que l'accès aux soins plus limité en région pourrait accentuer les inégalités économiques vécues par certaines communautés culturelles. En effet, les familles touchées par l'hémoglobinopathie ont une grande charge économique étant donné les coûts de transport et d'hébergement, mais aussi à cause des absences répétées du travail et de la difficulté d'avoir un parcours scolaire adéquat pour la personne malade, limitant ainsi ses possibilités de carrière. Toutefois, les représentants étaient en accord avec le fait que le dépistage permet maintenant à tous les nouveau-nés au Québec, peu importe leur région de naissance, d'avoir accès à un diagnostic rapide. Pour certains représentants, avant l'instauration du dépistage néonatal sanguin des hémoglobinopathies, l'errance diagnostique pouvait être longue et des traitements inappropriés pouvaient être administrés aux enfants. D'ailleurs, avant l'instauration du dépistage néonatal des hémoglobinopathies en Alberta, l'âge moyen au diagnostic était de $21,4 \pm 21$ mois. Maintenant, les enfants peuvent commencer leurs traitements après quelques semaines de vie [Zhou *et al.*, 2021].

Comme les variantes à l'étude sont trouvées majoritairement dans la population originaire du Sud-Est asiatique, les représentants de l'AAFQ étaient d'avis que le fait de ne pas inclure ces variantes au Programme discriminait une population entière en se basant sur l'origine et que toutes les personnes ont le droit de savoir les complications potentielles occasionnées par leur état de santé et de prendre des décisions relatives à leur planification familiale.

Points saillants

Le PQDNS offre de révéler le statut de porteur à la famille, au médecin traitant ou à l'individu soumis au test âgé de 14 ans et plus qui en font la demande, mais cette possibilité semble peu connue des professionnels et des citoyens.

Connaître son statut de porteur pourrait avoir des avantages selon les membres du comité consultatif ainsi que les représentants de l'Association d'anémie falciforme du Québec.

Selon la littérature, le statut de porteur de l'hémoglobine S pourrait, dans certaines situations particulières, induire des symptômes. Le fait de se savoir porteur pourrait donc accélérer les décisions de prise en charge et le début de traitements appropriés.

La prévalence des différentes formes d'hémoglobine varie selon l'origine ethnique. Des variantes sont plus spécifiques à certaines régions du monde et selon les profils d'immigration des populations.

L'information destinée aux différentes communautés culturelles et aux professionnels de la santé par les associations de patients semble réduire le problème de stigmatisation vécu par les patients.

7 ASPECTS ORGANISATIONNELS DU DÉPISTAGE

7.1 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 Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire [MSSS, 2018]. Les échantillons sanguins sont prélevés au cours des 24 à 72 premières heures de vie du nouveau-né. Les parents doivent donner un consentement verbal explicite avant que l'échantillon ne soit prélevé chez le nouveau-né.

Les syndromes drépanocytaires majeurs (SDM), qui ont été ajoutés au Programme en 2016, sont dépistés par chromatographie en phase liquide à haute performance sur l'échantillon de sang séché, avec l'électrophorèse capillaire comme test de deuxième intention. Les variantes ciblées par le programme de dépistage sont celles qui comptent au moins un allèle qui code pour l'HbS : HbS/S, HbS/C, HbS/ β^+ -thal, HbS/ β^0 -thal, HbS/O-Arab et HbS/D-Punjab [MSSS, 2018]. Un résultat au test de dépistage est considéré comme anormal s'il est difficile à interpréter, si les données paraissent aberrantes, s'il est positif selon les valeurs seuils établies ou si les données suggèrent une maladie significative sur le plan clinique, mais qui n'est pas dépistée par le programme de dépistage. L'hémoglobine E peut être détectée au moyen de ce test de dépistage, mais elle ne fait actuellement pas partie des formes ciblées par le Programme, bien que ses responsables en informent présentement les personnes chez qui la maladie est confirmée. Les nouveau-nés qui présentent un statut de porteur sont considérés comme normaux et ne seront pas orientés par les responsables du programme vers une confirmation diagnostique.

Toutefois, il est possible de demander le statut de porteur en remplissant un formulaire sur le site du PQDNS. L'HbE est une des variantes à identifier lorsqu'une requête de statut de porteur est présentée par le médecin traitant ou un parent pour leur enfant âgé d'au moins 14 ans. À ce moment, le centre fiduciaire transmet le résultat au cours des 60 jours civils.

Sommairement, les parents d'un nouveau-né qui a un résultat de dépistage positif sont contactés par téléphone par le centre fiduciaire en premier lieu pour les informer et ils sont dirigés, au cours des cinq jours ouvrables, 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. Par la suite, les professionnels du centre de référence contacteront les parents (au cours des 2 jours ouvrables suivants) et rencontreront les patients pour une première évaluation (au cours des 30 jours ouvrables suivants). La confirmation diagnostique doit être établie au cours des trois mois suivant la prise en charge et, au besoin, un traitement sera entrepris.

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)¹⁶. Une fois le diagnostic établi, une équipe multidisciplinaire des centres de référence prendra en charge le nouveau-né et sa famille. Cette équipe multidisciplinaire se compose d’un hématalogue, d’un conseiller génétique et de tout autre spécialiste selon les manifestations cliniques et complications de la maladie.

7.2 Besoins non comblés

La consultation avec l’Association d’anémie falciforme du Québec (AAFQ) a permis de repérer certains besoins non comblés des patients atteints d’une hémoglobinopathie et de leur famille, et ce, malgré l’implantation du dépistage néonatal populationnel au Québec. Selon l’Association, les patients établis en région n’ont pas accès facilement aux spécialistes qui exercent majoritairement dans les grands centres urbains, et principalement à Montréal. Le transport et l’hébergement pour aller au rendez-vous ou lors d’hospitalisations impliquent beaucoup de temps et de coûts pour la famille.

Bien que l’Association reconnaisse que les soins prodigués lors des hospitalisations sont excellents, il serait plus difficile pour les patients d’avoir un suivi adéquat entre les hospitalisations malgré le recours à une équipe multidisciplinaire. Certains soins qui ne sont pas offerts à l’hôpital sont plus difficiles à mettre sur pied. Par exemple, la prise de rendez-vous au centre local de services communautaires (CLSC) pour la vaccination des enfants atteints d’hémoglobinopathie peut poser des problèmes, puisqu’elle ne suit pas nécessairement le calendrier normal de vaccination établi au Québec. Il serait aussi difficile d’avoir accès à d’autres spécialistes, par exemple en clinique de la douleur. De plus, très peu de soutien psychologique ou en travail social serait offert aux familles touchées par la maladie. La gravité de la maladie, la lourdeur de sa prise en charge ainsi que la stigmatisation que celle-ci peut entraîner sont tous des facteurs qui peuvent mener à de la détresse psychologique. Pour pallier ce manque d’accompagnement, l’AAFQ offre du soutien psychologique à ses membres. D’ailleurs, les professionnels de la santé qui suivent les patients souffrant d’hémoglobinopathie peuvent les orienter vers l’AAFQ pour une prise en charge psychologique.

La transition entre la pédiatrie et l’âge adulte peut être particulièrement difficile pour les patients atteints d’hémoglobinopathie. En effet, la diminution du suivi médical peut parfois occasionner un relâchement dans la vigilance par rapport aux déclencheurs et aux signes et symptômes de la maladie.

Le manque de connaissance de la maladie par certains professionnels de la santé ainsi que la stigmatisation des patients atteints d’anémie falciforme pourraient aussi nuire à la qualité des soins selon l’Association. Ce constat a aussi été mentionné dans la littérature. En effet, certains patients pourraient subir des traitements inappropriés ou des

¹⁶ À noter que l’Hôpital Maisonneuve-Rosemont (CIUSSS de l’Est-de-l’Île-de-Montréal) est maintenant inclus dans la liste des centres de référence pour les syndromes drépanocytaires majeurs selon une information reçue par un professionnel consulté.

temps d'attente plus longs à l'urgence à la suite de crises de douleurs à cause d'une perception erronée de leur condition par le professionnel de la santé [Inusa et al., 2021].

Selon les membres du comité consultatif, la disponibilité des résultats de dépistage dans le Dossier santé Québec (DSQ) permettrait d'éviter de répliquer inutilement certains tests en cas d'urgence ou si le patient a besoin d'une chirurgie.

8 STATUT DU DÉPISTAGE À L'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.

Un survol de la littérature grise a révélé qu'un bon nombre de pays, du moins en Occident, offrent un programme de dépistage néonatal des hémoglobinopathies. Les formes ciblées par ces programmes sont toutefois variables et dépendent de plusieurs facteurs, notamment des formes les plus prévalentes en fonction des profils de migration des populations. De plus, aucun rapport d'évaluation des technologies de la santé (ETMIS) sur lequel les décisions des pays d'inclure ou non le dépistage de ces trois variantes auraient pu être basées n'a été repéré.

8.1 Situation au Canada

Au Canada, le dépistage néonatal des hémoglobinopathies est offert dans tous les provinces et territoires, sauf la Saskatchewan (à venir) et le Manitoba^{17, 18, 19, 20}. Cependant, les listes détaillées des variantes ciblées ne sont pas toujours disponibles et, par conséquent, il est impossible de déterminer si certaines provinces ont inclus l'HbE parmi leurs cibles. Le programme de dépistage néonatal de l'Ontario, qui sert également Terre-Neuve-et-Labrador et certaines régions du Nunavut, cible uniquement les formes HbS/S, HbS/C et HbS/ β -thal²¹. Le programme de dépistage néonatal de l'Alberta oriente les nouveau-nés qui obtiennent un résultat FSE vers des démarches diagnostiques, mais pas ceux qui obtiennent un résultat FE [Zhou *et al.*, 2021]. Cela signifie que la variante HbS/E est ciblée par le programme, mais que les variantes HbE/E et HbE/ β -thal ne le sont pas.

8.2 Situation aux États-Unis

En 2006, l'American College of Medical Genetics (ACMG) a inclus les variantes d'hémoglobinopathie autres que HbS/S et HbS/ β -thal à la liste des cibles secondaires²² à retenir pour inclusion aux programmes de dépistage néonatal des États-Unis [ACMG, 2006]. Une seule évaluation a été réalisée pour l'ensemble des variantes, qui incluait

¹⁷ <http://www.perinatalservicesbc.ca/our-services/screening-programs/newborn-screening-program/disorders-screened>.

¹⁸ <https://www.gov.mb.ca/health/publichealth/cpl/baby.html>.

¹⁹ <https://www.saskatchewan.ca/government/news-and-media/2022/february/23/saskatchewan-expanding-newborn-screening-program>.

²⁰ <https://www.iwk.nshealth.ca/sites/default/files/mnsp/MNSP-Disorder-list-updated-Dec-2020-FRENCH.pdf>.

²¹ <https://www.newbornscreening.on.ca/en/disease>.

²² Les cibles secondaires sont celles qu'on peut détecter à l'occasion du diagnostic différentiel d'une cible primaire.

l'HbE. La méthodologie employée pour l'élaboration de ces recommandations a été critiquée au moment d'une consultation publique et après leur publication, notamment en raison du manque de preuves indiquant que les avantages du dépistage néonatal de certaines maladies surpassaient les risques pour les individus et les familles [Moyer *et al.*, 2008; Botkin *et al.*, 2006].

Néanmoins, les États-Unis ont ajouté les hémoglobinopathies à la liste des maladies du *Recommended Uniform Screening Panel* (RUSP)²³. Les formes HbS/S, HbS/β-thal et HbS/C font partie de la liste des cibles primaires, alors que les autres formes font partie de la liste des cibles secondaires. En 2006, tous les États avaient amorcé le dépistage néonatal des syndromes drépanocytaires les plus sévères (HbS/S, HbS/C et HbS/β-thal). Il existe une variabilité entre les États sur le plan des formes d'hémoglobinopathies ciblées [El-Haj et Hoppe, 2018]. Il n'est toutefois pas possible de déterminer quels États ciblent les variantes HbE, à partir des sites Web de leur programme de dépistage néonatal respectif.

8.3 Situation en Europe

En 2018, la plupart des pays européens n'avaient pas implanté le dépistage néonatal des hémoglobinopathies. Ce dépistage est offert dans quelques pays dont le Royaume-Uni, la France, la Belgique, l'Irlande, les Pays-Bas, Malte et l'Espagne [Daniel *et al.*, 2019]. Cependant, la plupart de ces programmes ciblent uniquement les hémoglobinopathies les plus sévères comme les formes HbS/S, HbS/C et HbS/β-thal. Le Royaume-Uni a inclus l'HbE parmi les formes d'hémoglobine cliniquement significatives à référer pour une confirmation diagnostique²⁴.

Points saillants

Le dépistage néonatal des hémoglobinopathies est implanté dans quelques pays.

La plupart des programmes ciblent uniquement les hémoglobinopathies les plus sévères comme les formes HbS/S, HbS/C et HbS/β-thal, et les cibles secondaires ne sont pas bien définies.

Sur le plan international, aucun rapport de décision d'organisations, d'autorités responsables du dépistage néonatal, d'associations professionnelles ou d'agences d'évaluation des technologies de la santé concernant les trois variantes n'a été repéré.

²³ <https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/rusp-uniform-screening-panel.pdf>.

²⁴ <https://phescreening.blog.gov.uk/wp-content/uploads/sites/152/2017/10/SCT-prog-handbook-collated-v0.7-for-peer-review-1.pdf>.

9 ASPECT ÉCONOMIQUE

Les interventions qui font l'objet d'une évaluation par l'INESSS ne sont pas toutes équivalentes en termes de création de valeur, d'impact potentiel dans le système de santé et sur les fonds publics. Conséquemment, l'information qui documente cette dimension est adaptée selon la complexité des projets et la disponibilité des ressources. À cette fin, pour la présente évaluation, seuls les résultats de la recension de la littérature ont servi à documenter la dimension économique.

9.1 Efficience du dépistage néonatal des hémoglobinopathies

Une recherche de littérature sur l'efficience du dépistage néonatal des hémoglobinopathies a été réalisée. Une vingtaine d'études économiques ont été repérées, mais aucune étude spécifique aux variantes HbS/E, HbE/E et HbE/ β -thal n'a été trouvée, et plusieurs n'ont pas été retenues car elles provenaient de pays émergents ou ne contenaient pas d'analyse de l'efficience. Les études économiques exclues et les raisons de leur exclusion sont présentées à l'annexe F, [tableau F-1](#).

9.1.1 Littérature sur l'efficience du dépistage des hémoglobinopathies et limites des études

Seuls deux documents ont été jugés pertinents à analyser dans le cadre de cette évaluation afin d'apprécier dans quelle mesure ceux-ci seraient transposables aux variantes évaluées. L'évaluation de la qualité méthodologique réalisée avec l'outil BMJ *Checklist* [Drummond et Jefferson, 1996] pour ces deux études est présentée à l'annexe F, [tableau F-2](#).

Un rapport d'évaluation des technologies de la santé de l'Institute of Health Economics [2016] évaluant l'impact de l'ajout du dépistage néonatal de trois formes d'hémoglobinopathie (HbS/S, HbS/ β -thal et HbS/C) et de quatre autres maladies au programme de dépistage déjà existant de l'Alberta a été retenu. Dans cette analyse basée sur un modèle de Markov, l'efficience du dépistage des hémoglobinopathies est tributaire de la performance du test, l'incidence de la maladie et la mortalité y étant associées. Les résultats du rapport albertain suggèrent que, en comparant les coûts supplémentaires du dépistage ainsi que les années de vie gagnées, l'ajout de trois variantes associées à la drépanocytose (HbS/S, HbS/ β -thal et HbS/C) pourrait représenter la plus grande valeur parmi toutes les maladies étudiées (galactosémie, tyrosinémie type 1, homocystinurie, déficit immunitaire combiné sévère), avec un ratio coût-efficacité incrémental (RCEI) estimé à 2 621 \$ CA pour une année de vie gagnée.

L'étude de Castilla-Rodriguez et ses collaborateurs [2016], dont l'objectif principal était d'évaluer le rapport coût-efficacité de l'implantation du dépistage néonatal universel pour le syndrome drépanocytaire en Espagne par rapport au repérage clinique de la maladie, a aussi été retenue pour son potentiel de transférabilité. Cette étude, qui portait sur les variantes HbS/S et HbS/C, employait un modèle de simulation d'événements discrets

pour comparer le programme de dépistage néonatal à la détection d'après les signes cliniques. Le modèle a suivi une cohorte simulée de nouveau-nés durant 10 ans, et a estimé l'impact sur les coûts et l'espérance de vie des traitements prophylactiques mis en application après une détection précoce. Deux analyses probabilistes et de sensibilité unidirectionnelle et bidirectionnelle ont été réalisées. Le dépistage néonatal s'est avéré plus coûteux et plus efficace que la détection d'après les signes cliniques du syndrome drépanocytaire. Le coût incrémental estimé par année de vie gagnée était de 34 170 €. Pour les auteurs, l'efficacité de l'implantation du dépistage néonatal des variantes HbS/S et HbS/C demeure incertaine, puisque le résultat du scénario de référence est au-dessus du seuil d'efficacité de 30 000 €/ par année de vie gagnée, couramment cité en Espagne. Ce résultat était très sensible au coût du test de dépistage, à la prévalence à la naissance et à la proportion de cas graves parmi les enfants touchés.

9.1.2 Transférabilité des études issues de la littérature et contextualisation québécoise

Ces résultats économiquement favorables du dépistage en Alberta des trois formes d'hémoglobinopathie viennent essentiellement de l'incidence 3 à 40 fois plus élevée pour les hémoglobinopathies comparativement aux 4 autres maladies évaluées. Selon la littérature recensée par l'INESSS dans la section sur l'épidémiologie et les résultats du programme québécois présentés dans la section sur la performance, l'incidence des trois variantes d'intérêt (HbS/E, HbE/E et HbE/ β -thal) serait beaucoup plus faible que les incidences employées dans le rapport de l'Alberta ([tableau 12](#)).

Tableau 12 Intrants importants des analyses de l'efficience

Intrants pour les modèles	Rapport d'ETMIS d'Alberta [IHE, 2016] (variantes HbS/S, HbS/β-thal et HbS/C)	Étude espagnole [Castilla-Rodriguez <i>et al.</i> , 2016] (variantes HbSS et HbSC)	INESSS (HbS/E, HbE/E et HbE/β-thal)
Incidence/prévalence	<p>Cible primaire (HbS/S, HbS/β-thal et HbS/C) : 1 : 6 780 à 1 : 4 520</p> <p>Cible secondaire, autres variants (p. ex. HbEE, HbCC, etc.) : 1 : 5 235</p>	Entre 1 : 10 000 et 1 : 4 000	<p>Données du PQDNS :</p> <p>HbE/E : 1 cas sur 31 874 naissances HbS/E et d'HbE/β-thal confondus : maximum de 1 : cas sur 51 000 naissances</p> <p>Littérature : HbS/E : entre 1 cas sur 18 519 naissances et 1 cas sur 436 875 naissances HbE/E : entre 1 cas sur 4 258 naissances et 1 cas sur 137 904 naissances. HbE/β-thal : entre 1 cas sur 59 102 naissances et 1 cas sur 250 000 naissances</p>
Mortalité	<p>Par septicémie avec dépistage 14,64 à 21,96 %</p> <p>Par septicémie sans dépistage : 21,60 % à 32,40 %</p>	<p>Par septicémie</p> <p>HbSS : 0,155 ± 0,00182</p> <p>HbSC : 0,056 ± 0,00276</p> <p>Par AVC :</p> <p>0,273 ± 0,00005</p>	<p>Aucune étude sur l'efficacité du dépistage néonatal des formes d'intérêt.</p> <p><i>HbS/E</i> phénotype de léger à modéré : décès ~0 %</p> <p><i>HbE/E</i> phénotype bénin : décès = 0 %</p> <p><i>HbE/β-thal</i> phénotype variable correspondant à une thalassémie intermédiaire avec risque de décès indéterminé.</p>
Performance du test de dépistage	99,0 % pour sensibilité et spécificité	Non retenu	~100 % pour sensibilité et spécificité dans 1 à 4 études sur les 3 différentes variantes

En effet, selon les résultats du Programme québécois, l'incidence serait entre 4,7 et 11 fois inférieure (huit cas d'HbE/E et moins de cinq cas HbS/E et d'HbE/β-thal en 3 ans²⁵) aux incidences considérées dans le rapport de l'Alberta. À noter que plus l'incidence est faible, plus l'efficacité est faible. Ainsi, les résultats de l'analyse de l'efficacité de cette étude ne sont pas transposables en contexte québécois. Dans le contexte médical québécois, toutes choses étant égales par ailleurs, le coût par année de vie gagnée serait plus élevé compte tenu de l'incidence plus faible des trois variantes d'intérêt (HbS/E, HbE/E et HbE/β-thal). En revanche, les résultats du ratio coût-efficacité du rapport de l'Alberta présentés par année de vie gagnée ne tiennent pas compte de l'amélioration de la qualité de vie attribuable à la réduction potentielle de l'errance diagnostique au Québec avec le dépistage des variantes HbS/E et d'HbE/β-thal.

Au regard du contexte québécois, les résultats de l'étude de Castilla-Rodriguez et ses collaborateurs [2016] ne sont pas transposables, puisque la proportion de cas graves observée annuellement serait pratiquement nulle pour les trois variantes d'intérêt, avec beaucoup moins de morbidité et de mortalité que ce que les auteurs estiment ([tableau 12](#)). Toutes choses étant égales par ailleurs, les avantages de l'implantation du dépistage néonatal des variantes HbS/E, HbE/E et HbE/β-thal seraient moindres au Québec, puisqu'il s'agit de variantes moins sévères. Néanmoins, tout comme pour l'étude de l'Alberta, les résultats du ratio coût-efficacité de l'étude espagnole présentés par année de vie gagnée ne tiennent pas compte de l'amélioration de la qualité de vie attribuable à la réduction potentielle de l'errance diagnostique au Québec avec le dépistage des variantes HbS/E et d'HbE/β-thal.

Enfin, bien que la grille de Welte et ses collaborateurs [2004] pour l'évaluation de la transférabilité ait été retenue au départ, l'évaluation de la qualité méthodologique a mis en lumière pour l'étude de l'Institute of Health Economics l'incidence élevée d'hémoglobinopathies dans le modèle employé et, pour l'étude de Castilla-Rodriguez, la proportion élevée de cas graves (morbidité et mortalité élevées) et le coût non négligeable du test de dépistage. Pour ces raisons, les résultats de ces études ne représentent pas le contexte québécois et pourraient constituer un enjeu de validité externe, limitant ainsi l'utilité d'évaluer la transposabilité.

9.2 Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire n'a pas été réalisée. Cette décision repose sur le fait que le dépistage néonatal des syndromes drépanocytaires majeurs est déjà réalisé au Québec et que les trois variantes sont repérées par ce test. L'impact de ce test apparaît donc limité, et l'information disponible présente d'importantes lacunes.

²⁵ Avec en moyenne 85 000 naissances par an, cela équivaut à environ 1 : 31 874 naissances pour l'HbE/E et à un maximum de 1 : 51 000 naissances pour les cas d'HbS/E et d'HbE/β-thal confondus.

Comme déjà mentionné, le dépistage est présentement réalisé et les trois variantes sont repérées par le test de dépistage. Les coûts liés à la plateforme de dépistage, à son entretien et à la réalisation des tests pour les nouveau-nés du Québec sont déjà déboursés par le système. D'un point de vue clinique, la prévalence des 3 variantes est mal connue, mais il y aurait eu, au Québec, entre 2017 et 2020, 15 cas des 3 variantes combinées. Il y aussi eu 34 patients qui ont été orientés vers les centres de référence, mais pour lesquels le PQDNS n'a pas eu d'information sur le diagnostic. Un nombre inconnu d'entre eux pourraient être des faux positifs du dépistage, mais cette donnée n'est pas disponible. Selon la littérature, les faux positifs seraient tout de même rares, mais ces cas représentent tout de même des coûts pour le système, dont des examens supplémentaires non nécessaires, ainsi que des coûts²⁶ pour les familles.

Pour les patients atteints de l'une des trois variantes, il n'est actuellement pas possible de connaître leur trajectoire de soins (suivi, hospitalisation ou traitement). Leurs besoins varient, et très peu auraient un suivi régulier en hématologie. Le besoin de suivi est décidé au cas par cas par les spécialistes en hématologie.

Des demandes pour connaître le statut de porteur sont possibles pour les personnes de 14 ans et plus qui ont participé au dépistage néonatal. Or, le nombre annuel de demandes pour ce statut varierait de 150 à 200 demandes, alors que le taux de porteurs serait beaucoup plus élevé.

Si le dépistage des trois variantes est maintenu, il n'y aurait ainsi pas de coûts additionnels pour le système, puisqu'il s'agirait en fait du statut quo où la pratique se poursuit telle quelle.

Si le dépistage des trois variantes est interrompu, la plateforme de dépistage sera maintenue pour les cibles primaires du dépistage. Les résultats des trois variantes seraient visibles pour le Programme, mais les personnes touchées ne seraient pas orientées vers un centre de référence. Comme il est estimé, selon les données de 2017-2020, qu'il y aurait 5 cas par an, et possiblement 12 orientations vers une confirmation diagnostique (avec diagnostic final indéterminé), l'économie potentielle concernerait les coûts liés à la référence et à l'évaluation diagnostique de 17 nouveau-nés.

Des économies pourraient aussi être faites sur le plan du suivi à vie de certains des patients positifs (sur les 5 cas par an). Toutefois, les variantes HbS/E et HbE/ β -thal, pour lesquelles il y aurait eu 7 patients en 3 ans, seraient plus susceptibles de provoquer des symptômes et d'entraîner une consultation. La durée de l'errance diagnostique et la quantité d'examens et de services qu'elle occasionne ne sont pas connues.

Ainsi, il a été jugé que l'impact économique pour le système de santé de maintenir le dépistage de ces trois variantes est vraisemblablement faible.

²⁶ Les analyses économiques réalisées à l'INESSS se limitent à la perspective du réseau de la santé et des services sociaux.

Points saillants

Aucune littérature économique spécifique au dépistage néonatal des variantes HbS/E, HbE/E et HbE/ β -thal n'a été repérée.

Le résultat des analyses coût-efficacité retenues repose surtout sur l'incidence et la sévérité de la maladie (morbidité et mortalité), et les données disponibles ne sont pas transposables au contexte québécois. En effet, les trois variantes ciblées étant généralement moins sévères, leur ajout serait moins efficient.

Selon la meilleure information disponible, l'impact budgétaire du maintien du dépistage de ces variantes a été jugé faible en considérant que le test de dépistage des syndromes drépanocytaires majeurs est déjà pratiqué, que le nombre de cas reconnus est faible et que la performance anticipée du test serait bonne.

LIMITES DE L'ÉVALUATION

Le présent avis présente quelques limites à considérer. D'abord, la littérature sur les maladies rares est limitée, et chaque publication traite d'un nombre restreint de patients. Sur les plans de la sélection des études et de l'extraction des données, ces publications n'ont été validées par un deuxième professionnel que pour les sections sur la performance et l'efficacité du test de dépistage.

En outre, il a été impossible d'extraire des données clinico-administratives sur les patients québécois atteints des variantes d'hémoglobinopathie d'intérêt en raison de l'absence de code spécifique à ces maladies dans les bases de données québécoises. La disponibilité de ces données, de même que les données plus complètes du Programme, auraient été utiles pour déterminer :

- la prévalence exacte des variantes au Québec;
- le nombre de faux négatifs et de faux positifs observés au dépistage;
- les ressources utilisées par les personnes atteintes de ces variantes au cours de leur vie – p. ex. suivi, examens, hospitalisation, traitements;
- l'impact de l'errance diagnostique sans le dépistage,

et ainsi nous permettre une évaluation plus approfondie des retombées du dépistage sur les personnes atteintes et sur le système de santé.

Également, des variations génétiques entre les différentes populations étudiées pourraient constituer une limite importante lorsque les données sont interprétées pour le contexte québécois.

CONSTATS FINAUX

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

La sévérité des variantes HbS/E, HbE/E et HbE/ β -thal est variable

- Certains patients atteints d'HbS/E, qui fait partie des syndromes drépanocytaires majeurs, seront asymptomatiques ou auront une atteinte de légère à modérée. Environ le tiers auront des crises vaso-occlusives. Les complications de la maladie peuvent mener au décès.
- La forme HbE/E, une variante de type β -thalassémie, est généralement bénigne.
- La sévérité de la β -thalassémie de forme HbE/ β -thal dépend du génotype. Les patients présentent généralement une anémie modérée ou sévère, et la majorité d'entre eux reçoivent des transfusions de façon régulière ou occasionnelle.

Le pronostic des individus atteints des formes HbS/E, HbE/E et HbE/ β -thal est généralement bon

- Les patients atteints d'HbS/E semblent avoir un bon pronostic. Ils sont tout de même à risque de développer certaines complications.
- Le pronostic des patients atteints d'HbE/E est bon, et aucune donnée suggérant que des complications sévères pourraient survenir n'a été repérée.
- Une proportion des patients atteints d'HbE/ β -thal ont besoin de transfusions. Ce traitement améliore leur pronostic, mais les infections et les complications associées à la surcharge en fer demeurent des causes de décès importantes.

Le test de dépistage des hémoglobinopathies est performant

- Dans la littérature, la sensibilité et la spécificité du test sont estimées à 100 %. Toutefois, les études retenues présentent plusieurs limites.
- Les données recensées suggèrent que l'occurrence de faux positifs et de faux négatifs est très rare dans le dépistage des hémoglobinopathies.
- Les études retenues ont observé des taux *de référence* entre 0,05 et 23,44 sur 100 000 nouveau-nés, qui varient selon la prévalence de la région à l'étude.
- Entre 2017 et 2020, huit cas d'HbE/E et moins de cinq cas chacun pour HbS/E et HbE/ β -thal ont été repérés et confirmés au Québec.

Le dépistage néonatal des hémoglobinopathies semble efficace

- Aucune étude qui aurait évalué l'efficacité du dépistage néonatal des variantes HbS/E, HbE/E et HbE/ β -thal n'a été repérée.

- L'analyse de l'efficacité a donc été transposée à partir de données issues d'autres variantes du syndrome drépanocytaire ou de β -thalassémie.
- Le dépistage néonatal pourrait réduire le nombre des hospitalisations et la mortalité associées aux syndromes drépanocytaires et atténuer les retards de croissance chez les enfants atteints de β -thalassémie.
- *Les membres du comité consultatif sont d'avis que le dépistage est l'intervention qui a eu le plus de retombées sur l'histoire naturelle des hémoglobinopathies en prévenant les cas de septicémie. Parmi les variantes à l'étude, l'avantage du dépistage serait, selon eux, plus marqué pour les variantes HbS/E et HbE/ β -thal.*

Le statut de porteur constitue un enjeu du dépistage néonatal des hémoglobinopathies

- Le statut de porteur n'est pas révélé d'emblée aux parents, mais le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin offre de révéler le statut de porteur à la famille, au médecin traitant ou à l'individu soumis au test âgé de 14 ans et plus qui en font la demande, mais cette possibilité semble peu connue des professionnels et des citoyens.
- Le fait de connaître son statut de porteur pour l'hémoglobinopathie pourrait comporter des avantages selon les membres du comité consultatif ainsi que les représentants de l'Association d'anémie falciforme du Québec.
- Certains porteurs de l'hémoglobine S pourraient, dans des situations très rares et particulières, présenter des symptômes. Le fait de se savoir porteur pourrait donc accélérer les décisions concernant la prise en charge et le début de traitements appropriés.

Des enjeux socioculturels sont présents

- La prévalence des différentes formes d'hémoglobine varie selon l'origine ethnique. Des variantes sont plus spécifiques à certaines régions du monde et à certains profils d'immigration des populations.
- Une certaine stigmatisation semble accompagner l'hémoglobinopathie, laquelle peut être améliorée par de l'information auprès des différentes communautés culturelles et des professionnels de la santé.

Une trajectoire de soins est en place au Québec

- Bien qu'elles ne soient pas présentement des cibles primaires de dépistage néonatal de l'hémoglobinopathie, les variantes HbS/E, HbE/E et HbE/ β -thal sont détectées au Québec à cause de la nature du test et les patients sont orientés vers la confirmation diagnostique pour une prise en charge.
- Même si le dépistage a amélioré la prise en charge de tous les enfants nés au Québec, limitant généralement les problèmes d'équité, des besoins non comblés persistent. Parmi ceux-ci, l'accès à des spécialistes en région est toujours difficile pour le suivi médical et le suivi psychologique des individus atteints d'hémoglobinopathies.

L'impact économique de l'ajout des trois variantes apparaît limité

- Sur la base de l'information partielle disponible et de l'incertitude qui l'accompagne, les résultats des analyses coût-efficacité retenues ne sont pas transposables au contexte québécois, et l'impact budgétaire du maintien du dépistage de ces variantes a été jugé faible.

PROCESSUS DÉLIBÉRATIF

L'ensemble des constats présentés ci-haut ont été fait l'objet de discussions et de délibération avec les membres du [Comité délibératif permanent \(CDP\) – Approches diagnostiques et dépistage](#). Une approche basée sur l'Énoncé de principes du cadre d'appréciation de la valeur des interventions de l'INESSS a été employée. Les cinq dimensions retenues sont les dimensions clinique, organisationnelle, socioculturelle, économique et populationnelle. Le processus délibératif entourant la pertinence que les variantes HbS/E, HbE/E et HbE/ β -thal, déjà repérées par le test de dépistage, soient ajoutées comme cibles primaires du dépistage néonatal des hémoglobinopathies s'est déroulé en deux étapes.

Lors d'une première réunion, la problématique de santé, la performance du test, l'efficacité du dépistage, l'innocuité ainsi que la perspective des membres du comité consultatif et de représentants d'associations ont été partagées avec les membres du comité délibératif afin de statuer sur la pertinence clinique d'ajouter les variantes HbS/E, HbE/E et HbE/ β -thal aux cibles primaires du test de dépistage néonatal des hémoglobinopathies. Des éléments organisationnels et des enjeux éthiques ont aussi été présentés à l'occasion de cette réunion. Au terme de cette première série d'échanges, il a été convenu qu'une analyse critique de la littérature économique suivie d'une analyse d'impact budgétaire, si possible, serait effectuée par l'équipe d'économistes de l'INESSS.

Lors d'une deuxième réunion, l'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles, y compris l'analyse critique de la littérature économique, ont été partagées avec les membres du comité délibératif afin de statuer sur la pertinence globale d'ajouter les variantes HbS/E, HbE/E et HbE/ β -thal aux cibles primaires du dépistage néonatal avec les autres variantes d'hémoglobinopathies dans le contexte québécois actuel.

Position du comité délibératif

Au terme des échanges, les membres du comité délibératif ont reconnu la pertinence d'ajouter les variantes HbS/E, HbE/E et HbE/ β -thal aux cibles primaires du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin, même si l'information disponible sur la dimension économique est limitée.

Les principaux arguments en faveur de l'inclusion de ces variantes au dépistage étaient les suivants :

- la gravité potentielle du phénotype clinique pour les HbS/E et HbE/ β -thal;
- l'efficacité indirecte du dépistage, puisque les symptômes peuvent être similaires à ceux des autres hémoglobinopathies pour les variantes HbS/E et HbE/ β -thal;
- la technologie utilisée par la plateforme identifie déjà ces trois variantes et les patients sont déjà orientés vers une confirmation diagnostique;
- le dépistage offre la possibilité d'une intervention clinique préventive;

- l'avantage de connaître son statut de porteur, le cas échéant, pour sa santé et la planification familiale;
- l'inégalité d'accès aux soins qui touche particulièrement les milieux régionaux éloignés n'est pas accentuée par le dépistage, puisque celui-ci favorise plutôt l'équité et la réduction de l'errance clinique;
- le peu d'examen diagnostiques additionnels à ajouter à la suite du résultat positif du dépistage, puisque le programme identifie déjà ces variantes.

Parmi les enjeux soulevés, les membres du CDP ont remis en question la façon dont le statut de porteur était révélé aux parents/individus par le Programme. Certains membres ont souligné que la possibilité de demander un statut de porteur pour les familles et les individus de 14 ans semble méconnue, et qu'il y aurait avantage à ce que l'information relative à cette possibilité soit mieux diffusée par le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin.

Aussi, certains membres du CDP ont souligné qu'une réflexion générale sur le statut de porteur pour toutes les maladies rares présentes au Québec devrait être faite. Les membres du Comité ont été informés qu'une réflexion sur le sujet avait déjà été réalisée par le comité d'éthique de santé publique en 2012²⁷, qui avait conclu que l'option la plus raisonnable était celle d'un dévoilement systématique aux enfants devenus grands, à un moment opportun. Avant d'être ajoutés au Programme en 2016, les syndromes drépanocytaires avaient fait l'objet en 2010 d'un avis scientifique avec un état des connaissances et une analyse des enjeux propres au Québec²⁸. Ce rapport signalait que les pratiques en matière de divulgation des résultats et les services offerts aux familles des nouveau-nés porteurs hétérozygotes divergeaient autant à l'international qu'au Québec. Bien que non lié à la question du dépistage néonatal, le statut de porteur d'une hémoglobinopathie chez les femmes enceintes ou prévoyant une grossesse a aussi soulevé des questions au sein du Comité.

Bien qu'elles ne concernent pas seulement les hémoglobinopathies, les questions du consentement éclairé et de la conservation des données à long terme ont été soulevées. Les membres du CDP ont souligné que l'offre de dépistage par le PQDNS se complexifie et que le consentement qui est requis des parents n'est peut-être pas suffisamment éclairé et documenté. Par ailleurs, les membres du Comité se sont questionnés à savoir si le Programme utilise des outils technologiques spécialisés pour assurer à long terme la sécurité des données, notamment dans un contexte où le statut de porteur peut être demandé quand l'enfant atteint ses 14 ans.

²⁷ COMITÉ D'ÉTHIQUE DE SANTÉ PUBLIQUE, *Avis sur le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin – Volets information, consentement et dévoilement du statut de porteur* [En ligne], septembre 2012, https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1551_AvisPQDNS_VoletsInfoConsentDevoilStatutPorteur.pdf.

²⁸ INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC, *Avis scientifique sur le dépistage néonatal de l'anémie falciforme : état des connaissances et enjeux pour le Québec*, novembre 2010 (<https://www.inspq.qc.ca/es/node/3349>).

L'importance de favoriser, lorsque pertinent, l'utilisation de la télésanté pour améliorer l'accès aux spécialistes, particulièrement pour le suivi des maladies rares, a été mentionnée.

Enfin, il a été suggéré qu'une réévaluation de l'ajout de ces trois variantes serait pertinente, lorsque des données épidémiologiques québécoises seront disponibles, afin de mieux évaluer les avantages sociétaux de ce dépistage.

RECOMMANDATION

À la lumière de l'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles colligées, des constats présentés et du processus de délibération appliqué, l'**INESSS recommande l'ajout des variantes HbS/E, HbE/E et HbE/ β -thal aux cibles primaires du test de dépistage néonatal des hémoglobinopathies à la plateforme sanguine du Programme québécois de dépistage néonatal**, en tenant compte des considérations additionnelles suivantes :

- Corriger les ambiguïtés concernant les variantes spécifiquement visées par ce processus de dépistage et de divulgation du statut de porteur au sein du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et harmoniser la documentation²⁹ relative aux variantes testées et à la divulgation du statut de porteur.
- Uniformiser la terminologie employée pour faire référence aux hémoglobinopathies dans toute la documentation du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin, du Cadre de référence et de tous les autres documents du Ministère qui font référence au statut de porteur.
- Clarifier l'encadrement du processus de dépistage et de divulgation du statut de porteur au sein du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin – en s'inspirant, notamment, des lignes directrices et pratiques existantes dans d'autres pays ou provinces.
- Favoriser la diffusion de l'information relative aux processus de dépistage et de divulgation auprès des professionnels de la santé et de la population québécoise. Cela pourra favoriser les demandes de statut de porteur et ainsi diminuer les risques d'hémoglobinopathie pour les générations futures.
- Envisager une réévaluation de l'ajout de ces trois variantes lorsque des données épidémiologiques québécoises seront disponibles afin de mieux évaluer les avantages sociétaux de ce dépistage.

²⁹ Cadre de référence du PQDNSU, *Guide d'interprétation des résultats de porteurs de gènes d'hémoglobinopathies* et site Web : <https://www.quebec.ca/sante/problemes-de-sante/a-z/anemie-falciforme/porteur-du-gene-de-l-anemie-falciforme>).

RÉFÉRENCES

- ACMG. Newborn Screening: Toward a uniform screening panel and system. American College of Medical Genetics and Genomics; 2006. Disponible à : <https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/advisory-committees/heritable-disorders/reports-recommendations/reports/uniform-screening-panel-system.pdf>.
- Al Hosani H, Salah M, Osman HM, Farag HM, Anvery SM. Incidence of haemoglobinopathies detected through neonatal screening in the United Arab Emirates. *East Mediterr Health J* 2005;11(3):300-7.
- 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.
- Algiraigri AH et Kassam A. Hydroxyurea for hemoglobin E/beta-thalassemia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hematol* 2017;106(6):748-56.
- Algiraigri AH, Wright NAM, Paolucci EO, Kassam A. Hydroxyurea for nontransfusion-dependent beta-thalassemia: A systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2017;10(3):116-25.
- Almeida AM, Henthorn JS, Davies SC. Neonatal screening for haemoglobinopathies: the results of a 10-year programme in an English Health Region. *Br J Haematol* 2001;112(1):32-5.
- Asawasudsakorn N, Lauhasurayotin S, Poparn H, Chiengthong K, Sosothikul D, Chaiyasit N, Techavichit P. Prenatal Diagnosis Leads to Early Diagnosis of Transfusion-Dependent Thalassemia and Better Growth Outcomes. *Global Pediatric Health* 2021;8(no pagination)
- Atichartakarn V, Chuncharunee S, Archararit N, Udomsubpayakul U, Lee R, Tunhasiriwet A, Aryurachai K. Prevalence and risk factors for pulmonary hypertension in patients with hemoglobin E/beta-thalassemia disease. *Eur J Haematol* 2014;92(4):346-53.
- Bachir D. Hemoglobin E. *Orphanet Encyclopedia* 2004. Disponible à : <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-HbE.pdf>.
- Bander M. Sickle cell disease. *GeneReviews® [Internet]* 2021. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1377/>.
- Baruah A et Baruah MK. Phenotypic Diversity and Clinico-Hematological Profile of Hb E-Beta Thalassaemic Children. *Indian J* 2020;36(1):117-22.
- Beck CE, Trottier ED, Kirby-Allen M, Pastore Y. Acute complications in children with sickle cell disease: Prevention and management. *Paediatr child health* 2022;27(1):50-62.
- Boardman FK, Clark C, Jungkurth E, Young PJ. Social and cultural influences on genetic screening programme acceptability: A mixed-methods study of the views of adults, carriers, and family members living with thalassemia in the UK. *J Genet Couns* 2020;29(6):1026-40.
- Botkin JR, Clayton EW, Fost NC, Burke W, Murray TH, Baily MA, *et al*. Newborn screening technology: proceed with caution. *Pediatrics* 2006;117(5):1793-9.
- Buchanan BK, Siebert DM, Zigman Suchsland ML, Drezner JA, Asif IM, O'Connor FG, Harmon KG. Sudden Death Associated With Sickle Cell Trait Before and After Mandatory Screening. *Sports health* 2020;12(3):241-5.

- Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1997;337(11):762-9.
- Cao A et Galanello R. Beta-thalassemia. *Genet Med* 2010;12(2):61-76.
- Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT. An overview of current treatment strategies for beta-thalassemia. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 2014;2(7):665-79.
- Castilla-Rodriguez I, Cela E, Vallejo-Torres L, Valcarcel-Nazco C, Dulin E, Espada M, *et al.* Cost-effectiveness analysis of newborn screening for sickle-cell disease in Spain. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 2016;4(6):567-75.
- Chandrakasan S et Kamat D. An overview of hemoglobinopathies and the interpretation of newborn screening results. *Pediatr Ann* 2013;42(12):502-8.
- Charoenkwan P et Tantiworawit A. Treatment strategies for haemoglobin E thalassaemia. *Lancet Glob Health* 2022;10(1):e18-e9.
- CORAMH. L'effet fondateur [site Web]. Corporation de recherche et d'action sur les maladies héréditaires; 2018. Disponible à : www.coramh.org/heredite-et-genetique/leffet-fondateur.html (consulté le 13 août 2018).
- Creary SE et Strouse JJ. Hydroxyurea and Transfusion Therapy for the Treatment of Sickle Cell Disease, A Pocket Guide for the Clinician. Washington, DC : 2014.
- Crochard-Lacour A et LeLorier J. Introduction à la pharmacoeconomie. Montréal, Québec : 2000 (consulté le 16 décembre 2022).
- Daniel Y, Elion J, Allaf B, Badens C, Bouva MJ, Brincat I, *et al.* Newborn Screening for Sickle Cell Disease in Europe. *Int* 2019;5(1):15.
- Drummond MF et Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. *Bmj* 1996;313(7052):275-83.
- Easow Mathew M, Sharma A, Aravindakshan R. Splenectomy for people with thalassaemia major or intermedia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(6):CD010517.
- El-Haj N et Hoppe CC. Newborn Screening for SCD in the USA and Canada. *Int* 2018;4(4):36.
- Farrell PM, Langfelder-Schwind E, Farrell MH. Challenging the dogma of the healthy heterozygote: Implications for newborn screening policies and practices. *Mol Genet Metab* 2021;134(1-2):8-19.
- Feuchtbaum L, Carter J, Dowray S, Currier RJ, Lorey F. Birth prevalence of disorders detectable through newborn screening by race/ethnicity. *Genet Med* 2012;14(11):937-45.
- Folsom AR, Tang W, Roetker NS, Kshirsagar AV, Derebail VK, Lutsey PL, *et al.* Prospective study of sickle cell trait and venous thromboembolism incidence. *J Thromb Haemost* 2015;13(1):2-9.
- Fucharoen S et Weatherall DJ. The hemoglobin E thalassemiias. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2(8):01.
- Garcia-Morin M, Bardón-Cancho EJ, Belendez C, Zamarro R, Beliz-Mendiola C, Gonzalez-Rivera M, *et al.* Fifteen years of newborn sickle cell disease screening in Madrid, Spain: an emerging disease in a European country. *Ann Hematol* 2020;99(7):1465-74.
- Heller P, Best WR, Nelson RB, Becktel J. Clinical implications of sickle-cell trait and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in hospitalized black male patients. *N Engl J Med* 1979;300(18):1001-5.

- Hertzberg VS, Hinton CF, Therrell BL, Shapira SK. Birth prevalence rates of newborn screening disorders in relation to screening practices in the United States. *J Pediatr* 2011;159(4):555-60.
- Idris IM, Burnett AL, DeBaun MR. Epidemiology and treatment of priapism in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2022;2022(1):450-8.
- IHE. Newborn blood spot screening for galactosemia, tyrosinemia type I, homocystinuria, sickle cell anemia, sickle cell/beta-thalassemia, sickle cell/hemoglobin C disease, and severe combined immunodeficiency. Edmonton (AB) : Institute of Health Economics; 2016. Mars 2016. Disponible à : <http://www.ihe.ca/>.
- 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).
- Inusa BPD, Jacob E, Dogara L, Anie KA. Racial inequalities in access to care for young people living with pain due to sickle cell disease. *The Lancet Child and Adolescent Health* 2021;5(1):7-9.
- James J et Dormandy E. Improving Screening Programmes for Sickle Cell Disorders and Other Haemoglobinopathies in Europe: The Role of Patient Organisations. *Int* 2019;5(1):12.
- Jayasree D, Shaji RV, George B, Mathews V, Srivastava A, Edison ES. Clinical, Hematological and Molecular Analysis of Homozygous Hb E (HBB: c.79G > A) in the Indian Population. *Hemoglobin* 2016;40(1):16-9.
- Khamees I, Ata F, Choudry H, Soliman AT, De Sanctis V, Yassin MA. Manifestations of HbSE sickle cell disease: a systematic review. *J* 2021;19(1):262.
- King L, Fraser R, Forbes M, Grindley M, Ali S, Reid M. Newborn sickle cell disease screening: the Jamaican experience (1995-2006). *J Med Screen* 2007;14(3):117-22.
- Knox-Macaulay HH, Ahmed MM, Gravell D, Al-Kindi S, Ganesh A. Sickle cell-haemoglobin E (HbSE) compound heterozygosity: a clinical and haematological study. *Int J Lab Hematol* 2007;29(4):292-301.
- Kountouris P, Lederer CW, Fanis P, Feleki X, Old J, Kleanthous M. IthaGenes: an interactive database for haemoglobin variations and epidemiology. *PLoS ONE* 2014;9(7):e103020.
- Le PQ, Ferster A, Dedeken L, Vermynen C, Vanderfaeillie A, Rozen L, *et al.* Neonatal screening improves sickle cell disease clinical outcome in Belgium. *J Med Screen* 2018;25(2):57-63.
- Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, Ringden O, Antin JH, Cahn JY, *et al.* Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood* 2002;100(2):406-14.
- Lionnet F, Hammoudi N, Stojanovic KS, Avellino V, Gateau G, Girot R, Haymann JP. Hemoglobin sickle cell disease complications: a clinical study of 179 cases. *Haematologica* 2012;97(8):1136-41.
- Lorey F. Asian immigration and public health in California: thalassemia in newborns in California. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22(6):564-6.
- Lorey F, Cunningham G, Shafer F, Lubin B, Vichinsky E. Universal screening for hemoglobinopathies using high-performance liquid chromatography: clinical results of 2.2 million screens. *Eur J Hum Genet* 1994;2(4):262-71.

- Luchtman-Jones L, Pressel S, Hilliard L, Brown RC, Smith MG, Thompson AA, *et al.* Effects of hydroxyurea treatment for patients with hemoglobin SC disease. *Am J Hematol* 2016;91(2):238-42.
- Masiello D, Heeney MM, Adewoye AH, Eung SH, Luo HY, Steinberg MH, Chui DH. Hemoglobin SE disease: a concise review. *Am J Hematol* 2007;82(7):643-9.
- Mehta V, Kirubarajan A, Sabouhanian A, Jayawardena SM, Chandrakumaran P, Thangavelu N, *et al.* Leg Ulcers: A Report in Patients with Hemoglobin E Beta Thalassemia and Review of the Literature in Severe Beta Thalassemia. *Acta Haematol* 2021;09:09.
- Michlitsch J, Azimi M, Hoppe C, Walters MC, Lubin B, Lorey F, Vichinsky E. Newborn screening for hemoglobinopathies in California. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(4):486-90.
- Modell B et Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ* 2008;86(6):480-7.
- Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in beta-thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. *Lancet* 2000;355(9220):2051-2.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009;62(10):1006-12.
- Moyer VA, Calonge N, Teutsch SM, Botkin JR. Expanding newborn screening: process, policy, and priorities. *Hastings Cent Rep* 2008;38(3):32-9.
- MSSS. Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire - Cadre de référence. Qc, Québec : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2018. Août 2018. Disponible à : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000293>.
- Munkongdee T, Chen P, Winichagoon P, Fucharoen S, Paiboonsukwong K. Update in Laboratory Diagnosis of Thalassemia. *Front* 2020;7:74.
- Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica* 2013;98(6):833-44.
- Naik RP et Haywood C, Jr. Sick cell trait diagnosis: clinical and social implications. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015;2015:160-7.
- Nakavachara P et Viprakasit V. Adrenal insufficiency is prevalent in HbE/beta-thalassaemia paediatric patients irrespective of their clinical severity and transfusion requirement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79(6):776-83.
- NICE. Sick cell disease: managing acute painful episodes in hospital. 2012. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg143>.
- NORD. Beta Thalassemia [site Web]. 2018. Disponible à : <https://rarediseases.org/rare-diseases/thalassemia-major/>.
- Olaniran KO, Allegretti AS, Zhao SH, Achebe MM, Eneanya ND, Thadhani RI, *et al.* Kidney Function Decline among Black Patients with Sick Cell Trait and Sick Cell Disease: An Observational Cohort Study. *J Am Soc Nephrol* 2020;31(2):393-404.
- Olivieri NF. The beta-thalassemias. *N Engl J Med* 1999;341(2):99-109.
- Olivieri NF, Pakbaz Z, Vichinsky E. Hb E/beta-thalassaemia: a common & clinically diverse disorder. *Indian J Med Res* 2011;134:522-31.
- Origa R. beta-Thalassemia. *Genet Med* 2017;19(6):609-19.

- Pani K, Sharma S, Murari M, Yadav M, Phadke S, Agarwal S. Clinico-hematological Profile of Hb E-beta Thalassemia-Pro prospective Analysis in a tertiary Care Centre. *J Assoc Physicians India* 2018;66(6):42-5.
- Panigrahi I, Agarwal S, Gupta T, Singhal P, Pradhan M. Hemoglobin E-beta thalassemia: factors affecting phenotype. *Indian Pediatr* 2005;42(4):357-62.
- Premawardhena A, Fisher CA, Olivieri NF, de Silva S, Arambepola M, Perera W, *et al.* Haemoglobin E beta thalassaemia in Sri Lanka. *Lancet* 2005;366(9495):1467-70.
- Premawardhena AP, Ediriweera DS, Sabouhanian A, Allen A, Rees D, de Silva S, *et al.* Survival and complications in patients with haemoglobin E thalassaemia in Sri Lanka: a prospective, longitudinal cohort study. *Lancet Glob Health* 2022;10(1):e134-e41.
- Quinn CT. Sickle cell disease in childhood: from newborn screening through transition to adult medical care. *Pediatr Clin North Am* 2013;60(6):1363-81.
- Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood* 2010;115(17):3447-52.
- Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet* 2010;376(9757):2018-31.
- Rotaru I, Gaman A, Gaman G. Secondary haemochromatosis in a patient with thalassemia intermedia. *Curr Health Sci J* 2014;40(1):67-70.
- Rund D et Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med* 2005;353(11):1135-46.
- Runkel B, Kluppelholz B, Rummer A, Sieben W, Lampert U, Bollig C, *et al.* Screening for sickle cell disease in newborns: a systematic review. *Syst* 2020;9(1):250.
- Sharma V, Kumar B, Kumar G, Saxena R. Alpha globin gene numbers: an important modifier of HbE/beta thalassemia. *Hematology* 2009;14(5):297-300.
- Singer ST, Quirolo K, Nishi K, Hackney-Stephens E, Evans C, Vichinsky EP. Erythrocytapheresis for chronically transfused children with sickle cell disease: an effective method for maintaining a low hemoglobin S level and reducing iron overload. *J Clin Apher* 1999;14(3):122-5.
- Sirichotiyakul S, Jatavan P, Traisrisilp K, Tongsong T. Pregnancy Outcomes Among Women with Homozygous Hemoglobin E Disease: A Retrospective Cohort Study. *Matern Child Health J* 2016;20(11):2367-71.
- Sripichai O, Munkongdee T, Kumkhaek C, Svasti S, Winichagoon P, Fucharoen S. Coinheritance of the different copy numbers of alpha-globin gene modifies severity of beta-thalassemia/Hb E disease. *Ann Hematol* 2008;87(5):375-9.
- Stotesbury H, Kawadler JM, Hales PW, Saunders DE, Clark CA, Kirkham FJ. Vascular Instability and Neurological Morbidity in Sickle Cell Disease: An Integrative Framework. *Front Neurol* 2019;10:871.
- Summarell CC et Sheehan VA. Original Research: Use of hydroxyurea and phlebotomy in pediatric patients with hemoglobin SC disease. *Exp Biol Med (Maywood)* 2016;241(7):737-44.
- Tachavanich K, Viprasit V, Chinchang W, Glomglao W, Pung-Amritt P, Tanphaichitr VS. Clinical and hematological phenotype of homozygous hemoglobin E: revisit of a benign condition with hidden reproductive risk. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2009;40(2):306-16.
- Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. β -Thalassemias. *N Engl J Med* 2021;384(8):727-43.

- Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, *et al.* Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood* 2010;115(10):1886-92.
- Taylor SM, Parobek CM, Fairhurst RM. Haemoglobinopathies and the clinical epidemiology of malaria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12(6):457-68.
- Telfer P, Coen P, Chakravorty S, Wilkey O, Evans J, Newell H, *et al.* Clinical outcomes in children with sickle cell disease living in England: a neonatal cohort in East London. *Haematologica* 2007;92(7):905-12.
- Thom CS, Dickson CF, Gell DA, Weiss MJ. Hemoglobin variants: biochemical properties and clinical correlates. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3(3):a011858.
- Traivaree C, Monsereenusorn C, Rujkijyanont P, Prasertsin W, Boonyawat B. Genotype-phenotype correlation among beta-thalassemia and beta-thalassemia/HbE disease in Thai children: predictable clinical spectrum using genotypic analysis. *J* 2018;9:35-41.
- Tyagi S, Pati HP, Choudhry VP, Saxena R. Clinico-haematological profile of HbE syndrome in adults and children. *Hematology* 2004;9(1):57-60.
- Venkataswamy C et Devi AS. Clinico-Haematological Profile of Hereditary Haemolytic Anaemias in a Tertiary Health Care Hospital in South India. *J Clin Diagn Res* 2017;11(6):EC17-EC21.
- Weatherall DJ et Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ* 2001;79(8):704-12.
- Welte R, Feenstra T, Jager H, Leidl R. A decision chart for assessing and improving the transferability of economic evaluation results between countries. *Pharmacoeconomics* 2004;22(13):857-76.
- Xu JZ et Thein SL. The carrier state for sickle cell disease is not completely harmless. *Haematologica* 2019;104(6):1106-11.
- Yates AM, Dedeken L, Smeltzer MP, Lebensburger JD, Wang WC, Robitaille N. Hydroxyurea treatment of children with hemoglobin SC disease. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(2):323-5.
- Yawn BP et John-Sowah J. Management of Sickle Cell Disease: Recommendations from the 2014 Expert Panel Report. *Am Fam Physician* 2015;92(12):1069-76.
- Zhou JR, Ridsdale R, MacNeil L, Lilley M, Hoang S, Christian S, *et al.* The Alberta Newborn Screening Approach for Sickle Cell Disease: The Advantages of Molecular Testing. *Int J Neonatal Screen* 2021;7(4)
- Zurlo MG, De Stefano P, Borgna-Pignatti C, Di Palma A, Piga A, Melevendi C, *et al.* Survival and causes of death in thalassaemia major. *Lancet* 1989;2(8653):27-30.

ANNEXE A

Méthodologie

Type de revue de la littérature

Une revue exhaustive de la littérature scientifique et de la littérature grise a été réalisée pour répondre aux questions d'évaluation. Pour les questions 2, 3 et 4 (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](#)) [Moher *et al.*, 2009].

Stratégies de recherche de la littérature

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

Pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité du test de dépistage, une recherche exhaustive de la littérature scientifique et grise a été réalisée pour répertorier les plus récents rapports d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (ETMIS), les revues systématiques et les études de programmes de dépistage néonatal des hémoglobinopathies. La problématique de santé et les enjeux éthiques, organisationnels et économiques ont été couverts par une revue sommaire de la littérature scientifique et de la littérature spécifique au Québec.

Littérature scientifique

La recherche de l'information scientifique a été effectuée dans les bases de données MEDLINE, Embase et EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database). La liste de références des publications retenues et des revues narratives pertinentes ont aussi été consultées afin de repérer des études que la stratégie de recherche de la littérature aurait pu omettre.

Littérature grise

Les sites Web d'organisations effectuant des rapports Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (ETMIS), des guides de pratique clinique, de même que les sites gouvernementaux et d'organisations dédiés aux programmes de dépistage et aux maladies génétiques pédiatriques ont été consultés. Des sites Web de laboratoires de biologie médicale impliqués dans le dépistage néonatal, le diagnostic et le suivi des hémoglobinopathies ont également été consultés, de même que des informations complémentaires provenant de moteurs de recherche.

Documentation de la recherche de la littérature

Le conseiller en information scientifique et la professionnelle scientifique attitrée au dossier ont documenté le processus de recherche de la littérature scientifique et grise. La stratégie de recherche, ainsi que la liste des sites Web consultés sont présentées à l'[annexe B](#).

Processus de mise à jour du repérage d'information scientifique

Une vigie des publications pertinentes a été effectuée par la professionnelle scientifique jusqu'à la fin du projet.

Critères de sélection de la littérature

Problématique de santé

Les publications priorisées sont les revues systématiques, les rapports d'ETMIS, les lignes directrices et les guides de pratique. Au besoin, des études primaires ont également été consultées.

Performance, efficacité et innocuité

Une revue exhaustive de la littérature scientifique et grise a été effectuée pour répondre à ces questions. Puisque les hémoglobinopathies sont des maladies rares pour lesquelles les données de la littérature sont basées sur un nombre limité de sujets, tous les types de publications ont été retenus. Les critères de sélection des publications sont présentés au [tableau A-1](#).

Tableau A-1 Critères d'inclusion et d'exclusion des études portant sur la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal des SDM

Éléments PICOTS	Critères d'inclusion
Population	Nouveau-nés âgés de <28 jours lors du prélèvement sanguin pour le test de dépistage.
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Test de dépistage néonatal à partir d'un échantillon de sang séché par HPLC, électrophorèse capillaire ou les deux. ▪ Programme de dépistage néonatal ciblant les variantes SDM d'intérêt.
Comparateur	Démarches diagnostiques ou absence d'un programme de dépistage néonatal pour le SDM considéré.
Résultats d'intérêt (Outcomes)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Performance du test : validité (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative), taux <i>de référence</i>, taux de détection, moment opportun des résultats. ▪ Efficacité du dépistage : mortalité, hospitalisations, complications associées aux variantes d'intérêt, qualité de vie. ▪ Effets indésirables : santé psychologique et physique, surdiagnostic et sur traitement (formes légères ou bénignes), identification de maladies non ciblées par le dépistage.
Contexte d'intervention	Projets de recherche, projets pilotes ou programmes de dépistage néonatal des SDM.
Types de publication	Tous
Période de recherche	2000 à 26 novembre 2021
Langue	Français ou anglais

Enjeux éthiques, socioculturels, organisationnels et économiques

Les enjeux éthiques liés au dépistage néonatal ont fait l'objet d'une publication de l'unité de dépistage de l'INESSS en 2019³⁰. Cette revue de la littérature n'a pas été reprise, mais plutôt bonifiée pour recenser les enjeux éthiques et socioculturels s'appliquant spécifiquement au dépistage des hémoglobinopathies. De plus, une revue de la littérature a été réalisée pour recenser les enjeux organisationnels et économiques liés au dépistage néonatal des hémoglobinopathies.

Les études économiques devaient présenter des données d'efficience du dépistage néonatal populationnel de variantes d'hémoglobinopathies dument identifiées pour être sélectionnées. Les études en contexte québécois et canadien étaient priorisées, suivi d'études de populations à majorité caucasienne similaires. Les études des pays

³⁰ https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_DepistageNeonatal_Ethique.pdf.

émergents étaient systématiquement exclues. Les revues de littérature devaient inclure une majorité d'études sur l'efficacité du dépistage néonatal et respecter les critères sur la population. Les raisons de l'exclusion des études économiques non retenues ont été documentées ([annexe F](#)).

Procédure de sélection des études

Pour la sélection des publications concernant la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal des hémoglobinopathies, un professionnel scientifique a effectué une première sélection à partir de la lecture des titres et des résumés. Une deuxième sélection a été faite par la lecture des études sélectionnées. À cette étape, la sélection a été validée par un second professionnel scientifique et les raisons de l'exclusion des études ont été documentées ([annexe D](#)).

Pour la sélection des publications concernant la problématique de santé, les enjeux éthiques, socioculturels, économiques et organisationnels, un seul professionnel scientifique a effectué la sélection des publications.

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 d'information, auquel l'équipe de projet a ajouté toute publication repérée manuellement. Ce fichier a été utilisé pour la sélection initiale des études et pour consigner les décisions d'exclusion sur la base des titres et résumés. Le fichier EndNote est enregistré dans un dossier du répertoire des projets scientifiques de la Direction de l'évaluation et de la pertinence des modes d'intervention en santé et géré par les membres de l'équipe de projet.

Extraction des données issues de la littérature

L'extraction des données de performance, d'efficacité et d'innocuité a d'abord été effectuée par un professionnel scientifique. La nature des données extraites est présentée au [tableau A-2](#). Des tableaux d'extraction 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.

Pour l'évaluation de la performance, lorsque nécessaire, les paramètres de sensibilité, spécificité, taux de détection, taux *de référence* et valeur prédictive positive ont été calculés par un professionnel scientifique de l'INESSS à partir des données provenant des études primaires et validés par un second. Ces valeurs calculées par l'INESSS sont clairement identifiées dans les tableaux au moyen d'une police italique. Les intervalles de confiance à 95 % ont été calculés selon la méthode de Wilson. Pour les faux négatifs, la valeur 0 a été utilisée quand les auteurs mentionnent n'avoir eu connaissance d'aucun cas, qu'il aient utilisé ou non un mécanisme systématique pour repérer les faux négatifs.

Les résultats anormaux liés à des maladies non ciblées par le dépistage ont été considérés comme des résultats faux positifs.

L'extraction des données sur la problématique de santé, sur les enjeux éthiques, socioculturels, organisationnels et sur l'aspect économique a été effectuée par une professionnelle scientifique. Ces données sont résumées de façon narrative ou présentées dans des tableaux.

Tableau A-2 Données à extraire de la littérature sélectionnée pour évaluer la performance, l'efficacité et l'innocuité du dépistage néonatal des hémoglobinopathies

	Performance du test	Efficacité du dépistage	Innocuité du dépistage
Type des données	Quantitative	Quantitative et qualitative	Quantitative et qualitative
Données à extraire	<p><u>Performance</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sensibilité ▪ Spécificité ▪ Valeur prédictive positive <p><u>Autres données pertinentes sur le test</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Taux de détection ▪ Taux de référence ▪ Détection de maladies non ciblées <p><u>Moment opportun du dépistage</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Âge à l'apparition des premiers symptômes ▪ Âge au diagnostic 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalité ▪ Qualité de vie ▪ Utilisation des soins et services de santé ▪ Fréquence et sévérité : <ul style="list-style-type: none"> – des symptômes de la maladie; – des crises vaso-occlusives; – des complications et séquelles irréversibles. 	<p><u>Risques physiques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prélèvements ▪ Tests diagnostiques ▪ Traitements <p><u>Risques psychosociaux</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Niveau de stress ▪ Anxiété et dépression ▪ Dynamique familiale ▪ Adaptation scolaire et sociale <p><u>Démarches diagnostiques et de prise en charge des faux positifs</u></p>

Évaluation de la qualité de l'information issue de la littérature

La qualité méthodologique des études primaires portant sur la performance du test a été évaluée à l'aide de l'outil CASP (Critical Appraisal Skills Programme)³¹ pour études diagnostiques et celle des études portant sur l'efficacité du dépistage a été évaluée à l'aide de l'outil MMAT (Mixed Methods Appraisal Tool)³² pour les études quantitatives non randomisées. Ces évaluations sont rapportées à l'[annexe E](#). L'évaluation de la qualité méthodologique des études économiques du dépistage a été évaluée à l'aide de l'outil BMJ *Checklist*: [Drummond et Jefferson, 1996]. Pour les autres questions d'évaluation, la qualité méthodologique des études retenues n'a pas été évaluée systématiquement, mais est discutée dans l'avis lorsque pertinente.

³¹ <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/>.

³² <https://www.nccmt.ca/knowledge-repositories/search/232>.

Stratégie de collecte des informations contextuelles et des savoirs expérientiels

Données clinico-administratives

Puisque les hémoglobinopathies d'intérêt ne sont pas associées à leurs propres codes CIM-10, il n'a pas été possible d'obtenir des données clinico-administratives pour contextualiser la problématique de santé qui y est liée. Cependant, comme ces variantes peuvent être détectées par le test de dépistage actuellement effectué au Québec, certaines informations du PQDNS ont été partagées avec l'équipe de projet.

Consultation des membres d'un comité consultatif

Dans le but d'obtenir des informations complémentaires aux données scientifiques, des données contextuelles et expérientielles ont été recueillies auprès des membres du comité consultatif lors d'une rencontre le 25 avril 2022. Les membres du comité ont été questionnés sur les enjeux cliniques et organisationnels à considérer et sur les outils présentement disponibles au Québec pour le dépistage et la prise en charge des nouveau-nés atteints d'une hémoglobinopathie. Le [tableau A-3](#) présente un aperçu des thèmes qui abordés avec les membres du comité afin de recueillir des données contextuelles et expérientielles. Ces données permettent notamment de mieux comprendre la trajectoire de soins et les services offerts à cette population.

Tableau A-3 Aperçu des thèmes abordés avec les membres du comité consultatif

Informations contextuelles ou expérientielles
<ul style="list-style-type: none">▪ Nombre de cas connus pour chacune des variantes▪ Pronostic à long terme des patients suivis et traités▪ Ressources nécessaires pour la prise en charge des patients atteints▪ Approche de suivi ou de traitement des patients asymptomatiques▪ Risques physiques liés aux protocoles diagnostiques et thérapeutiques▪ Optimisation de la performance des tests de dépistage▪ Nombre annuel attendu de tests positifs pour les variantes d'intérêt▪ Organisation des services (algorithmes et protocoles) au niveau des centres de référence et des urgences pédiatriques▪ Facteurs cliniques, professionnels ou organisationnels pouvant avoir des effets sur l'efficacité du dépistage des hémoglobinopathies▪ Risques psychosociaux entourant le dépistage néonatal des hémoglobinopathies

Consultation de patients

Une consultation de parents, patients et proches aidants touchés par des maladies rares ciblées par le dépistage néonatal a été menée par les professionnels de l'unité de dépistage des maladies chroniques en 2019³³. Une consultation citoyenne portant sur le même sujet avait également été menée. 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.

Cependant, dans le but de comprendre les enjeux spécifiques au dépistage et à la prise en charge des patients atteints d'une hémoglobinopathie, des représentants de l'Association d'anémie falciforme du Québec (AAFQ) ont été consultés.

Les données expérientielles et contextuelles obtenues à partir des consultations ont été présentées et discutées lors de la réunion du comité délibératif et de la première rencontre délibérative du Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage.

Approche d'intégration de l'ensemble de la preuve scientifique

Les données scientifiques, l'information contextuelle et les savoirs expérientiels recensés ont été intégrés 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*³⁴. Les cinq dimensions d'évaluation sur lesquelles repose l'intégration de la preuve scientifique sont les dimensions clinique, organisationnelle, populationnelle, socioculturelle et économique.

En raison de la très faible qualité des données disponibles pour évaluer la pertinence du dépistage néonatal de maladies rares, l'appréciation de la qualité de la preuve n'a pas été formellement effectuée.

Processus et méthode d'élaboration de la recommandation

Le processus menant à l'élaboration de la recommandation à partir des preuves scientifiques et des données contextuelles et expérientielles a comporté plusieurs étapes de consultation et de délibération. Les membres de l'équipe de projet ont rédigé des résumés basés sur les preuves scientifiques recueillies pour chaque dimension d'évaluation et qui ont été validés avec les membres du comité consultatif. Chacun des membres a eu l'occasion de commenter l'interprétation des données. Les données contextuelles et les savoirs expérientiels recueillis ont été triangulés avec les données scientifiques.

Cette démarche visait à identifier et à apprécier la nature et l'ampleur des bénéfices et des risques liés au dépistage néonatal des formes HbE/E, HbS/E et HbE/β-thal via la plateforme sanguine du PQDNSU. Les aspects suivants ont été discutés : l'ampleur du

³³ https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_DepistageNeonatal_Ethique.pdf

³⁴ https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuAdmin/INESSS-Enonce-de-principes-2021_VF.pdf

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, socioculturels, organisationnels et économiques liés au dépistage.

Les échanges avec le Comité délibératif permanent (CDP) – approches diagnostiques et dépistage se sont faits en deux temps. Les membres ont d'abord été appelés à juger de la pertinence clinique du dépistage néonatal des variantes d'hémoglobinopathies en se prononçant lors d'un tour de table, puis à se prononcer sur la délibération multidimensionnelle finale, après avoir pris connaissance de l'analyse de l'aspect économique transmise par les membres de l'équipe de projet de l'INESSS.

Processus de validation scientifique

Les membres du comité consultatif ont été appelés à voir et commenter l'avis au cours du processus de rédaction. L'avis a fait l'objet d'une révision interne par les membres du CDP – approches diagnostiques et dépistage.

Des professionnels qui ont une expertise relative aux hémoglobinopathies ont été sollicités en fin de projet pour agir en tant que lecteurs externes. Trois lectrices externes qui n'ont pas participé aux autres étapes des travaux ont révisé l'avis avant la publication.

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

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

- Une première modalité de gestion mise en œuvre est l'équilibrage des diverses perspectives représentées au sein des Comités et groupes de travail formés afin que l'ensemble des positions soient prises en compte. Ainsi, les membres représentent les diverses parties prenantes relativement au thème du dossier, incluant une diversité de professionnels de la santé, d'expertises médicales et de champs d'activités pertinents au présent travail.
- Toute personne appelée à collaborer sur ce dossier doit déclarer les intérêts personnels qui la placent dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts, qu'ils soient commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres. Elle devra également déclarer les différentes activités professionnelles ou les rôles qui la placent dans une situation propice au développement de conflits de rôles. Une telle déclaration est faite sur la base du formulaire standardisé applicable à l'INESSS.

- Les déclarations complétées par les collaborateurs au dossier font 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 est 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 pour leur expertise.
- L'intégration des différentes sources de connaissances, incluant celles issues de la documentation scientifique, fonde 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 permettant d'objectiver les positions prises par leurs membres.
- Par souci de transparence, les intérêts et les situations de conflits d'intérêts pour lesquels il a été jugé qu'elles ne constituaient pas un empêchement de participer aux travaux sont systématiquement divulgués à tous les membres et permettent à chacun de balancer les propos des intervenants en fonctions de ces situations.
- L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles sont 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 l'information scientifique

Tableau B-1 Bases de données bibliographiques

MEDLINE (Ovid)	
Date du repérage : 26 novembre 2021	
Limites : 2000- ; anglais, français	
1	exp *Hemoglobinopathies/
2	(beta-thalassaem* OR beta-thalasse* OR haemoglobinopath* OR hemoglobinopath* OR scd OR sickle cell anemia* OR sickle cell disease* OR sickle cell disorder*).ti,ab,kf
3	1 OR 2
4	Hemoglobin E/
5	((((hbe OR hb e) AND (haemoglobin* OR hemoglobin* OR thalassaem* OR thalasse*)) OR hbee OR hbse OR hemoglobin e OR haemoglobin e OR hemoglobin se OR haemoglobin se).ti,ab,kf
6	4 OR 5
7	exp Child/ OR exp Infant/
8	(baby OR babies OR child* OR infan* OR neo nat* OR neonat* OR new born OR newborn* OR newly born OR postnatal* OR post-natal*).ti,ab,kf
9	7 OR 8
10	exp *Hemoglobinopathies/di
11	Diagnosis/ OR Early Diagnosis/ OR Mass Screening/ OR Neonatal Screening/
12	(detect* OR diagnos* OR screen*).ti
13	11 OR 12
14	(10 OR (3 AND 13)) AND 9
15	6 OR 14
16	Case Reports/ OR Comment/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR editorial* OR letter* OR replies OR reply).ti
17	15 NOT 16

Embase (Ovid)	
Date du repérage : 26 novembre 2021	
Limites : 2000- ; anglais, français	
1	exp *Hemoglobinopathy/
2	(beta-thalassaem* OR beta-thalasse* OR haemoglobinopath* OR hemoglobinopath* OR scd OR sickle cell anemia* OR sickle cell disease* OR sickle cell disorder*).ti,ab,kf
3	1 OR 2
4	((((hbe OR hb e) AND (haemoglobin* OR hemoglobin* OR thalassaem* OR thalasse*)) OR hbee OR hbse OR hemoglobin e OR haemoglobin e OR hemoglobin se OR haemoglobin se).ti,ab,kf
5	exp Child/
6	(baby OR babies OR child* OR infan* OR neo nat* OR neonat* OR new born OR newborn* OR newly born OR postnatal* OR post-natal*).ti,ab,kf
7	5 OR 6
8	exp *Hemoglobinopathy/di
9	Diagnosis/ OR Early Diagnosis/ OR Mass Screening/ OR Newborn Screening/
10	(detect* OR diagnos* OR screen*).ti
11	9 OR 10
12	(8 OR (3 AND 11)) AND 7
13	4 OR 12
14	Case Report/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR editorial* OR letter* OR replies OR reply).ti

15	13 NOT 14
16	Conference Abstract.pt
17	15 NOT 16

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews ; Health Technology Assessment ; NHS Economic Evaluation Database Date du repérage : 26 novembre 2021 Limites : 2000- ; anglais, français	
1	(beta-thalassaem* OR beta-thalasse* OR haemoglobinopath* OR hemoglobinopath* OR scd OR sickle cell anemia* OR sickle cell disease* OR sickle cell disorder*).ti,ab,kw
2	((hbe OR hb e) AND (haemoglobin* OR hemoglobin* OR thalassaem* OR thalasse*)) OR hbee OR hbse OR hemoglobin e OR haemoglobin e OR hemoglobin se OR haemoglobin se).ti,ab,kw
3	(baby OR babies OR child* OR infan* OR neo nat* OR neonat* OR new born OR newborn* OR newly born OR postnatal* OR post-natal*).ti,ab,kw
4	(detect* OR diagnos* OR screen*).ti,ab
5	2 OR (1 AND 3 AND 4)

Stratégie de repérage de la littérature grise

Limites : 2000 – 2022

Sites d'organisations qui sont susceptibles de publier des rapports d'ETMIS, des revues systématiques ou des guides de pratique, des lignes directrices ou des énoncés de positions sur le dépistage néonatal des hémoglobinopathies

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)

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

Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO)

<http://rqmo.org/>

Saskatchewan Disease Control Laboratory (SDCL)

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

Société canadienne de pédiatrie (SCP)

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

États-Unis

American Association for Clinical Chemistry (AACC)

<https://www.aacc.org>

American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)

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

Association of State and Territorial Health Officials (ASTHO)

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

National Newborn Screening and Global Resource Center (NNSGRC)

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

Newborn Screening Coding and Terminology Guide

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

Newborn Screening Translational Research Network

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

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

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

Europe

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

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

Angleterre - Public Health England

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

Danemark – *Data and Policies for rare diseases*

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

Écosse - Scottish Government – Newborn Screening

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

Eurogentest

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

European Reference Network for Hereditary Metabolic Disorders

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

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

www.e-imd.org

France – Institut de veille sanitaire, santé publique

<http://invs.santepubliquefrance.fr>

Irlande - Newborn Bloodspot Screening

www.newbornscreening.ie

Irlande - National Screening Service

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

Portugal – Service national de santé

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

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

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

Royaume-Uni – Newborn bloodspot screening Wales
<http://www.newbornbloodspotscreening.wales.nhs.uk/>

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

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

Australasie

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

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

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

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

International

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

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

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

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

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

Laboratoire de biologie médicale du CUSM
<https://cusm.ca/laboratoires/profile/laboratoires-biologie-m%C3%A9dicale-cusm>

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

Laboratoires du CHU Sainte-Justine

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

Laboratoire du CHUS

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

États-Unis

Mayo Medical Laboratories

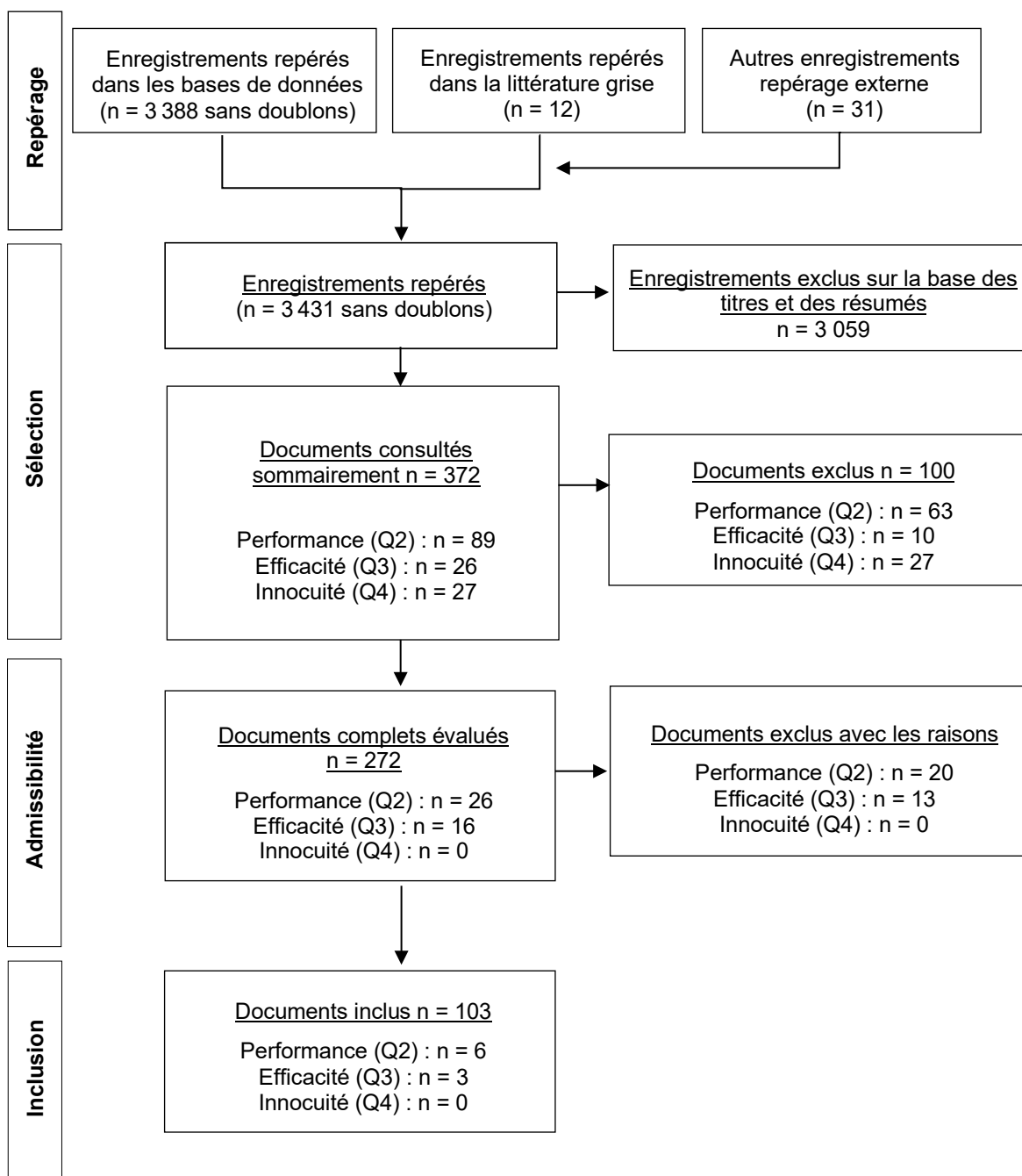
<http://www.mayomedicallaboratories.com/index.html>

ANNEXE C

Processus de sélection de la littérature

Figure C-1 Diagramme de flux

Années incluses dans le repérage : 1^{er} janvier 2000 au 26 novembre 2021



ANNEXE D

Raisons de l'exclusion des études non retenues pour la performance et l'efficacité

Tableau D-1 Études exclues sur la performance du test

Étude	Raison de l'exclusion
Adeyemo et al. 2014	Pas de dépistage néonatal
Almeida et al. 2001	Méthode de dépistage autre que HPLC ou électrophorèse capillaire
Arica et al. 2012	Population autre que néonatale
Ballardini et al. 2013	Réalisé sur sang de cordon ombilical
Buch et al. 2016	Population autre que néonatale
Chandrashekar et al. 2011	Population autre que néonatale
Daniel et al. 2016	Méthode de dépistage autre que HPLC ou électrophorèse capillaire
Ducroq et al. 2001	Résultats combinés ensemble pour toutes hémoglobinopathies
Gulbis et al. 2018	Pas de résultats de la confirmation diagnostique
Gupta et al. 2009	Population autre que néonatale
Jopang et al. 2009	Population autre que néonatale
Lobitz et al. 2014	Pas de résultats de la confirmation diagnostique
Lorey et al. 2000	Les seuls résultats du dépistage fournis sont des valeurs approximatives et des moyennes annuelles
Mandal et al. 2020	Méthode de dépistage autre que HPLC ou électrophorèse capillaire
Mukhopadhyay et al. 2015	Population autre que néonatale
NHS 2018	Pas de résultats de la confirmation diagnostique
Reis et al. 2017	Pas de résultats de la confirmation diagnostique
Saint-Martin et al. 2013	Pas de données relatives aux variantes d'intérêt
Warghade et al. 2018	Population autre que néonatale
Zou et al. 2021	Dépistage auprès de nouveau-nés à risque élevé

Tableau D-2 Études exclues sur l'efficacité du dépistage

Étude	Raison de l'exclusion
Brousse et al. 2019	Pas de données relatives aux variantes d'intérêt Pas de comparateur
De Castro Lobo et al. 2013	Pas de données relatives aux variantes d'intérêt Pas de comparateur
Frempong et al. 2007	Pas de données relatives aux variantes d'intérêt Données de mortalité inutilisables
Gulbis et al. 2006	Pas de données relatives aux variantes d'intérêt Pas de comparateur
Lieberman et al. 2009	Pas de données relatives aux variantes d'intérêt Groupe « dépistage » comprend plusieurs types de dépistage, pas toujours dépistage néonatal
Lima et al. 2015	Pas de données relatives aux variantes d'intérêt Risque de biais jugé critique en raison de problèmes importants relatifs aux banques de données (problèmes soulevés par les auteurs)
Quinn et al. 2004	Pas de données relatives aux variantes d'intérêt Pas de comparateur
Sabarense et al. 2015	Pas de données relatives aux variantes d'intérêt Pas de comparateur
Sabarense et al. 2015b	Pas de données relatives aux variantes d'intérêt Pas de comparateur
Streetly et al. 2017	Pas de données relatives aux variantes d'intérêt Pas de comparateur
Telfer et al. 2007	Pas de données relatives aux variantes d'intérêt Pas de comparateur
Van der Plas et al. 2011	Pas de données relatives aux variantes d'intérêt Pas de comparateur
Wang et al. 2015	Pas de données relatives aux variantes d'intérêt Pas de comparateur

ANNEXE E

Résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des études retenues pour la performance et l'efficacité

Tableau E-1 Appréciation de la qualité méthodologique des études pour la performance du test selon l'outil CASP pour études diagnostiques

Question*	Al Hosani 2005	Al Hosani 2014	Garcia Morin 2020	Michlitsch 2009	Lorey 1994	Zhou 2021
1) Was there a clear question for the study to address? L'étude repose-t-elle sur une question bien définie ?	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
1) Was there a comparison with an appropriate reference standard? Y a-t-il eu une comparaison avec une norme de référence appropriée ?	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
2) Did all patients get the diagnostic test and reference standard? Tous les patients ont-ils eu le test diagnostique et la norme de référence ?	Non	Non	Non	Non	Non	Non
3) Could the results of the test have been influenced by the results of the reference standard? Les résultats du test ont-ils pu être influencés par les résultats de la norme de référence ?	Non	Non	Non	Non	Non	Non
4) Is the disease status of the tested population clearly described? La maladie de la population testée est-elle clairement décrite ?	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
5) Were the methods for performing the test described in sufficient detail? Les méthodes d'exécution du test ont-elles été décrites avec suffisamment de détails ?	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
6) Can the results be applied to your patients/the population of interest? Les résultats peuvent-ils être appliqués à	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

Question*	Al Hosani 2005	Al Hosani 2014	Garcia Morin 2020	Michlitsch 2009	Lorey 1994	Zhou 2021
vos patients/à la population d'intérêt ?						
7) Can the test be applied to your patient or population of interest? Le test peut-il être appliqué à vos patients ou à la population d'intérêt ?	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
8) Were all outcomes important to the individual or population considered? Tous les résultats étaient-ils importants pour les individus ou la population pris en compte ?	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

*Les questions ouvertes de l'outil CASP³⁵, demandant par exemple de décrire les résultats de l'étude, ont été omises de ce tableau résumé.

³⁵ <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/>.

Tableau E-2 Appréciation de la qualité méthodologique des études pour l'efficacité du dépistage selon l'outil MMAT

Category of study designs	Methodological quality criteria	[Le <i>et al.</i> , 2018]		[King <i>et al.</i> , 2007],		[Asawasudsakorn <i>et al.</i> , 2021]	
		Yes/No/Can't tell	Comments	Yes/No/Can't tell	Comments	Yes/No/Can't tell	Comments
Screening questions (for all types)	S1. Are there clear research questions?	Oui		Oui		Oui	
	S2. Do the collected data allow to address the research questions?	Oui		Oui		Oui	
	<i>Further appraisal may not be feasible or appropriate when the answer is 'No' or 'Can't tell' to one or both screening questions.</i>						
Quantitative non-randomized	3.1. Are the participants representative of the target population?	Oui		Can't tell	Pas clair pour la population de Sick Cell Cohort Study si tous repérés cliniquement	Can't tell	On ne sait pas comment les patients ont été recrutés
	3.2. Are measurements appropriate regarding both the outcome and intervention (or exposure)?	Oui		Can't tell	Pas clair pour la population de Sick Cell Cohort Study	Oui	.
	3.3. Are there complete outcome data?	Oui	Possibilité de données manquantes	Non	Currently, complete information on outcome of screening and confirmatory tests is unavailable.	Non	This study was a cross-sectional study, most of our participants referred from outside hospitals, so some data was recall bias from the questionnaire and incomplete data
	3.4. Are the confounders accounted for in the design and analysis?	Non	events such as fatal sepsis, VOC, or ACS occurring before adequate diagnosis in the unscreened cohort	Oui		Non	

Category of study designs	Methodological quality criteria	[Le <i>et al.</i> , 2018]		[King <i>et al.</i> , 2007],		[Asawasudsakorn <i>et al.</i> , 2021]	
		Yes/No/Can't tell	Comments	Yes/No/Can't tell	Comments	Yes/No/Can't tell	Comments
			are misdiagnosed and missing in the records				
	3.5. During the study period, is the intervention administered (or exposure occurred) as intended?	Oui		Oui		Oui	

L'outil MMAT (mixed methods appraisal tool) version 2018 a été développé par le département de médecine de famille de l'Université McGill. et est disponible à (<https://www.nccmt.ca/knowledge-repositories/search/232>).

ANNEXE F

Pharmacoeconomie

Tableau F-1 Études exclues pour évaluer l'efficacité de l'ajout des variantes HbE/E, HbS/E et HbE/ β -thal au test de dépistage néonatal des hémoglobinopathies

Étude	Raison de l'exclusion
McGann <i>et al.</i> 2015	Pays émergent
Kuznik et al 2016	Pays émergent
Hajer <i>et al.</i> 2012	Pays émergent et pas d'efficacité
Mvundura <i>et al.</i> 2019	Pays émergent et pas d'efficacité
Olatunya <i>et al.</i> 2015	Pays émergent et pas d'efficacité
Piplani <i>et al.</i> 2013	Pays émergent et efficacité sur un test avec méthodologie différentes
Ahmadnezhad et al 2012	Pays émergent et coût du dépistage prémarital et prénatal
Riewpaiboon <i>et al.</i> 2010	Pays émergent, pas d'efficacité
Cronin <i>et al.</i> 2000	Efficacité du dépistage anténatal
Bryan <i>et al.</i> 2011	Efficacité du dépistage anténatal en contexte de soins primaire
Karnon <i>et al.</i> 2000	Variante du syndrome drépanocytaire non défini. Littérature de plus de 20 ans avec données de mortalité et de traitement ne reflétant plus la réalité avec les soins actuels sans égard au dépistage néonatal.
Grosse <i>et al.</i> 2005	Revue critique 1991-2001 sur les études coût-efficacité comparant les coûts du dépistage néonatal populationnel vs sélectif aux États-Unis et Royaume-Uni basé sur l'ethnie. Inclus 6 études de plus de 20 ans avec dépistage néonatal et prénatal et différents variants et populations cibles différentes.
Jiao et al 2021	Revue rapide 2008-2021 sur les analyses coût-efficacité les syndromes drépanocytaires dont 1 seule des 13 études était pertinente au dépistage néonatal hors pays émergent (Castilla-Rodriguez 2016)
Baldwin et al 2022	RS de la littérature américaine sur le fardeau médical et non médical des hémoglobinopathies mais pas du dépistage
Venturelli et al 2014	Nord de l'Italie pour population immigrante à haut risque
Bradt <i>et al.</i> 2020	Rapport de l'Institute for Clinical and Economic Review (ICER) de 2020 portant sur les médicaments approuvés aux États-Unis pour les traitements de la drépanocytose en général et non les dépistage
Bou-Maroun <i>et al.</i> 2018	Caractérise les hospitalisations d'enfants atteints d'hémoglobinopathies mais ne tient pas compte du dépistage.
Cherry <i>et al.</i> 2012	Rapport ETMIS pour le compte du National Institute for Health Research (NIHR) au Royaume-Uni portant sur l'efficacité de prévenir les AVC chez les enfants atteints du syndrome drépanocytaire mais non sur le dépistage.

Étude	Raison de l'exclusion
Koren <i>et al.</i> 2014	Évalue le coût de fonctionnement d'un programme de prévention de la β -thalassémie en Israël et de le comparer aux dépenses réelles encourues par le traitement des patients atteints de thalassémie, un pays dont l'incidence de la maladie est très différente du contexte québécois.
Peterson <i>et al.</i> 2020	Estimation de coûts et analyse l'utilisation des soins aigus pour la drépanocytose chez les enfants et identifie les tendances dans les visites aux services d'urgence et les hospitalisations sur une période de 10 ans, mais aucun lien avec le dépistage
Shah <i>et al.</i> 2020	Caractérisation des crises vaso-occlusives et description des coûts des soins de santé chez les patients assurés commercialement (avec Medicaid et Medicare), atteints d'hémoglobinopathies
Thienlen et al 2020	Estime l'utilisation réelle des ressources associées aux soins aigus et hospitaliers d'enfants atteints de drépanocytose, mais aucun lien avec le dépistage

Sigle : RS : revue systématique.

Tableau F-2 Appréciation de la qualité méthodologique des études sur l'efficacité économique du test de dépistage des hémoglobinopathies selon l'outil BMJ Checklist

Question	Castilla-Rodriguez <i>et al.</i> [2016]	Institute of health economics [2016]
The research question is stated	<p>Oui: The objective of this study is to assess the cost-effectiveness of implementing universal NBS for SCD in Spain versus the clinical detection of the disease. We also aimed to explore the sensitivity of the results with respect to the cost of the screening test, the birth prevalence, and the proportion of severe cases.</p>	<p>Oui. There are seven conditions that are not currently primary targets for screening or secondary conditions identified via screening in Alberta that are widely represented in or being considered for screening programs in many jurisdictions across North America: galactosemia (GALT); tyrosinemia type I (TYRI); homocystinuria (HCY); sickle cell anemia (Hb SS), sickle cell/beta-thalassemia (Hb S/β-thal), and sickle cell/hemoglobin C disease (Hb SC) (hemoglobinopathies collectively referred to here as sickle cell disease [SCD]); and severe combined immunodeficiency (SCID). As such, this evidence assessment focuses on these seven conditions and the associated tests used to identify them, to assess the potential health economic impact of adding any or all of these conditions to the Alberta Newborn Metabolic Screening (NMS) Program.</p>
The economic importance of the research question is stated	<p>Oui Only four Spanish regions, with birth prevalence varying from 1:17,800 to 1:3500, performed NBS for SCD at of the beginning of 2014. The Spanish Ministry of Health, who is responsible to set the healthcare minimum standards and policy objectives for every region, recently initiated a conjoint effort together with representatives from every Spanish region, and supported by the National Network of Agencies of Health Technology Assessment, to warrant equity and efficiency among NBS programs, according to effectiveness and cost-effectiveness considerations, and budget availability</p>	<p>Oui, For decision-making regarding the public provision of health technologies and services.</p>

Question	Castilla-Rodriguez <i>et al.</i> [2016]	Institute of health economics [2016]
The viewpoint(s) of the analysis are clearly stated and justified	Oui	Oui
The rationale for choosing the alternative programmes or interventions compared is stated	Oui	Non
The alternatives being compared are clearly described	Oui	Oui
The form of economic evaluation used is stated	Oui Cost-effectiveness	Oui Cost-effectiveness, BIA
The choice of form of economic evaluation is justified in relation to the questions addressed	Oui *Mais les variantes évaluées dans cette étude (Hb SS et Hb SC) ne sont pas les variantes d'intérêt (HbS/E, HbE/E et HbE/β-thal) pour la présente évaluation.	Oui. Due to their similarity in treatment and resource uses, the three hemoglobin conditions (Hb SS, Hb S/β-thal, and Hb SC) are grouped together in the model for parsimony, and are referred to as SCD in the model * Mais les variantes évaluées dans cette étude (Hb SS, Hb S/β-thal, and Hb SC) ne sont pas les variantes d'intérêt (HbS/E, HbE/E et HbE/β-thal) pour la présente évaluation.
The source(s) of effectiveness estimates used are stated	Oui, Les source des estimés d'efficacité utilisée dans cette étude sont détaillées dans le supplément table2. Les incidences sont basées sur des suppositions, la morbidité et les décès sur différentes études. **Les taux de mortalité associés à différentes causes de morbidité semblent très élevés VS les taux de mortalité attendus avec variantes d'intérêt qui sont pratiquement nuls. Les taux de morbidité utilisés selon les différentes causes semblent élevés en comparaison des taux attendus avec les variantes d'intérêt. La proportion de cas graves attendus serait donc pratiquement nulle pour les 3 variantes d'intérêt. Les coûts du tests dépistage seraient nul puisque déjà effectué	Oui. Revue de littérature détaillée pour chacune des maladies évaluées **Incidences utilisées dans le modèle pour Hb SS, Hb S/β-thal et Hb SC beaucoup plus élevées que celles des variantes d'intérêts (HbS/E, HbE/E et HbE/β-thal). Taux de mortalité utilisés avec et sans dépistage semblent très élevé comparativement à ceux des variantes d'intérêt qui sont pratiquement nuls.

Question	Castilla-Rodriguez <i>et al.</i> [2016]	Institute of health economics [2016]
	comparativement au coût de 2,5 € /enfants considéré dans cette étude.	
Details of the design and results of effectiveness study are given (if based on a single study)	Oui,	Oui
Details of the method of synthesis or meta-analysis of estimates are given (if based on an overview of a number of effectiveness studies)	Non	Non
The primary outcome measure(s) for the economic evaluation are clearly stated	Oui The main events considered for this model were sepsis, splenic sequestration, and stroke, because these are the complications that may be prevented or seen their severity reduced with early prophylactic treatments.	Oui
Methods to value health states and other benefits are stated	Sans objet	Sans objet
Details of the subjects from whom evaluations were obtained are given	Sans objet	Sans objet
Productivity changes (if included) are reported separately	Sans objet	Sans objet
The relevance of productivity changes to the study question is discussed	Sans objet	Sans objet
Quantities of resources are reported separately from their unit costs	Non	Oui
Methods for the estimation of quantities and unit costs are described	Oui	Oui
Currency and price data are recorded	Oui	Oui

Question	Castilla-Rodriguez <i>et al.</i> [2016]	Institute of health economics [2016]
Details of currency of price adjustments for inflation or currency conversion are given	Oui 2013 Euros	Oui 2015\$ CA
Details of any model used are given	Oui. A discrete-event simulation (DES) model that compares adding SCD to the panel of diseases of a running NBS program versus the clinical detection of symptomatic cases.	Oui: Markov
The choice of model used and the key parameters on which it is based are justified	Oui The rationale behind the selection of DES was the need to model concurrent risks and interdependencies among complications, which would be hindered if more classical modelling approaches, such as decision trees or Markov models,	Oui
Time horizon of costs and benefits is stated	Oui A time horizon of 10 years was chosen to reflect the effectiveness of prophylactic treatments on the screened children.	Oui The time horizon for the analysis considered lifelong costs and benefits, starting from birth to 80 years of age.
The discount rate(s) is stated	Oui Both costs and effectiveness were discounted at 3% rate. We varied this rate in the sensitivity analysis at 0%, 1.5%, and 5%.	Oui. Given the lifelong time horizon, costs and life years are discounted at an annual rate of 5%.
The choice of rate(s) is justified	Oui	Oui
An explanation is given if costs or benefits are not discounted	Sans objet	Sans objet
Details of statistical tests and confidence intervals are given for stochastic data	Non	Oui, pour certaines données
The approach to sensitivity analysis is given	Oui	Oui
The choice of variables for sensitivity analysis is justified	Oui	Oui
The ranges over which the variables are varied are stated	Oui	Oui
Relevant alternatives are compared	Oui	Oui

Question	Castilla-Rodriguez <i>et al.</i> [2016]	Institute of health economics [2016]
Incremental analysis is reported	Oui	Oui
Major outcomes are presented in a disaggregated as well as aggregated form	Oui	Oui
The answer to the study question is given	Oui	Oui
Conclusions follow from the data reported	<p>Oui. NBS was found to be more costly and more effective than clinical detection of SCD. The estimated incremental cost per life year (LY) gained was 34,169.46 €/LY. There is uncertainty regarding the cost-effectiveness of NBS for SCD in the Spanish context. Our base case estimate of the cost per LY gained lies near the 30,000€/LY commonly cited in Spain.</p>	<p>Oui. The estimated additional cost per life year gained is \$2,621 with screening for SCD providing the greatest value illustrated by the lowest incremental cost-effectiveness ratio (ICER).</p>
Conclusions are accompanied by the appropriate caveats	<p>Oui.</p> <ul style="list-style-type: none"> -A time horizon of 10 years was chosen to reflect the effectiveness of prophylactic treatments on the screened children. This timeframe might fail to fully capture the implications of deaths averted and of complications that do not show until adulthood. The scarcity of detailed data on the long-term consequences of the disease, together with the lack of evidence that early recognition of the disease may improve the long-term prognosis and survival of affected children, did not allow populating a model considering a longer time horizon. - We did not incorporate the societal perspective in our analysis, thus underestimating the savings derived from the positive effect of NBS on the avoidance of the most disabling consequences of the disease. - Although we assumed perfect adherence to the treatment in terms of resource use for all the patients, we used data from observational studies to estimate the effectiveness of the treatments. This assumption 	<p>Oui</p> <ul style="list-style-type: none"> - The entire analysis was based on the fact that there is already an existing program in place. The model is structured to capture the incremental cost associated with adding each condition to an existing screening program. The cost inputs also reflect incremental costs, not absolute costs. -Clinical and epidemiological data were obtained from multiple sources, including Canadian and international sources. The incidence rate, proportion of condition-related events, and mortality rate vary largely across population and ethnic groups. It is uncertain to what extent the results would potentially change had Alberta data been available. Nevertheless, the sensitivity analysis indicates that the results were consistent over a range of assumptions. -With the exception of laboratory costs and resources, costs associated with other potential infrastructure requirements, capital equipment, nursing, and other staff including training and education within Alberta Health Services were not included, as an implementation plan has yet to be developed. The budget impact should be considered a conservative estimate.

Question	Castilla-Rodriguez <i>et al.</i> [2016]	Institute of health economics [2016]
	<p>might be overestimating treatment costs, especially in screened newborns, who have a higher survival rate, while the use of observational studies might underestimate clinical effectiveness in countries with better adherence to treatment protocols, as it seems to be the case for Spain.</p> <p>- Due to the difficulty to obtain an accurate estimate on the number of missed cases in the clinical pathway, we assumed the same birth prevalence for both the clinical and the screened cohort. We used the values reported by the regions already implementing NBS for SCD in Spain as the actual birth prevalence for NBS and clinical detection. This assumption relies on the 100% sensitivity of NBS reported by most studies. We also assumed that all patients in the clinical pathway would be diagnosed upon the first clinical event, either mild or severe. Consequently, we are overestimating the effectiveness of the clinical detection, and probably underestimating the additional costs incurred by misdiagnosis of clinical complications before diagnosis of the underlying disease.</p> <p>-We did not include treatment with hydroxyurea in our model, even when it has shown a notable effectiveness to reduce morbi-mortality on adults with SCD. Its use in children is more recent, though points to similar conclusions. Nevertheless, it has been always applied in symptomatic patients, hence no direct evidence but some expert editorials have stated a positive effect of its prophylactic use.</p> <p>- Although QALYs are the preferred measure of effectiveness in economic evaluations, we based our base case analysis on LYs, accompanied by an estimation on the impact of NBS on deaths, acute events and chronic consequences avoided. QALYs allow for mortality and morbidity data to be combined</p>	<p>-Any potential psychosocial harms associated with a false positive test result were not considered in the analysis. A cost attribution analysis was conducted to elucidate the resource implications on disparate sectors of the health system. The analysis is conducted from an overall perspective, which is not the same as information generated from a detailed local-level costing exercise.</p> <p>-A cost attribution analysis was conducted to elucidate the resource implications on disparate sectors of the health system. The analysis is conducted from an overall perspective, which is not the same as information generated from a detailed local-level costing exercise.</p>

Question	Castilla-Rodriguez <i>et al.</i> [2016]	Institute of health economics [2016]
	<p>in a single measure, making easier the comparisons among interventions and/or diseases. However, there is a lack of high-quality estimates of utility values for SCD in children due to several methodological difficulties. Thus, the results obtained in the scenario analysis using QALYs, though coherent with those of the base case, must be interpreted cautiously.</p> <p>- Although NBS for SCD also detects carriers, we focused our analysis only on pathologic cases of SCD. Parents of carriers may receive genetic counselling, which may involve additional costs for the Spanish NHS but may also decrease the long-term prevalence of the disease. Although these children are not treated and have, in general, no further consequences for their health state, we acknowledge that this is a limitation of the model.</p>	

BMJ *Checklist*: Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. BMJ. 1996 Aug 3;313(7052):275-83. doi: 10.1136/bmj.313.7052.275.

*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

