

Pertinence d'élargir le programme de dépistage néonatal sanguin au Québec

Septembre 2013

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

Rapport rédigé par
Brigitte Côté et Cathy Gosselin

Avec la collaboration de
Jolianne Renaud

Le présent rapport a été commenté par le Comité scientifique permanent de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 26 avril 2013.

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

Ce document et ses annexes sont accessibles en ligne dans la section *Publications* de notre site *Web*.

Équipe de projet

Auteurs

Brigitte Côté, M.D., M. Sc, F.R.C.P.C.

Cathy Gosselin M. Sc.

Collaboration

Jolianne Renaud M. Sc.

Direction scientifique

Sylvie Bouchard, D.P.H., M. Sc., M.B.A

Linda Pinsonneault, M.D., F.R.C.P.C

Conseiller scientifique

Alicia Framarin, médecin, M. Sc.

Recherche d'information scientifique

Mathieu Plamondon

Soutien documentaire

Micheline Paquin

Édition

Responsable

Diane Guilbault

Coordination

Véronique Baril

Révision linguistique

Direction des communications et du
transfert des connaissances

Traduction

Mark Wickens

Vérification bibliographique

Denis Santerre

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2013

Bibliothèque et Archives Canada, 2013

ISSN 1915-3082 INESSS (imprimé)

ISBN 978-2-550-68948-5 (imprimé)

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-68949-2 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2013

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Pertinence d'élargir le programme de dépistage néonatal sanguin au Québec. Rapport rédigé par Brigitte Côté et Cathy Gosselin ETMIS 2013; 9(7): 1-51.

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

Comité d'experts

Nous remercions les personnes suivantes, membres du Comité d'experts, pour leur participation active aux travaux et pour la relecture du présent rapport :

M^{me} Marie-Claire Binet, conseillère en génétique, CHUM

D^r Joe Clarke, médecin généticien, CHUS

D^{re} Dominique Deschênes, médecin de famille, UMF, Québec

M^{me} Sabrina Fortin, conseillère en éthique et chargée de projet pour le rehaussement du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin, MSSS

D^r Yves Giguère, médecin biochimiste, CHU de Québec

D^{re} Anne-Marie Laberge, médecin généticienne, CHU Ste-Justine

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

M^{me} Marie Lefrançois, diététiste, Hôpital de Montréal pour enfants, CUSM

M^{me} Yolande Lefèvre, infirmière

M^{me} Gail Ouellette, conseillère en génétique, Regroupement québécois des maladies orphelines

D^{re} Fabienne Parente, médecin biochimiste, Hôpital de Montréal pour enfants, CUSM

M^{me} Brenda Potter, infirmière et mère d'un enfant atteint d'une maladie rare

Autres contributions

L'Institut tient aussi à remercier les personnes suivantes, qui ont contribué à ce rapport en fournissant soutien, information, conseils clés ou revue externe.

D^{re} Hela Makni, Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)

D^{re} Marie-Pascale Pomey, Université de Montréal

Concernant l'hyperplasie congénitale des surrénales :

D^{re} Isabelle Bourdeau, Hôtel-Dieu du CHUM, Service d'endocrinologie et Centre de Recherche

M. Scott Grosse, Ph. D., économiste, Centers for Disease Control and Prevention (États-Unis)

D^r John Mitchell, Montreal Children's Hospital, endocrinologie pédiatrique, génétique biochimique

D^r Guy Van Vliet, médecin responsable, CHU Sainte-Justine, Service d'endocrinologie

Déclaration d'intérêts

Le Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO) a reçu des commandites et subventions sans restriction de plusieurs compagnies pharmaceutiques (Genzyme, Actelion, Alexion, Biomarin, Santhera, Pfizer, Novartis, Medunik). Gail Ouellette, directrice du RQMO a reçu des honoraires de la compagnie Actelion comme consultante/conférencière. À la connaissance du RQMO, les maladies listées pour discussion ne font pas l'objet de travaux de ces compagnies.

Responsabilité

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

COMITÉ SCIENTIFIQUE PERMANENT EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX

Membres

M^{me} Isabelle Ganache

- Éthicienne, Commissaire à la santé et au bien-être
- Professeure adjointe de clinique, Programmes de bioéthique, Département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine, Université de Montréal

D^{re} Nathalie Champoux

- Médecin de famille, Institut universitaire de gériatrie de Montréal
- Professeure agrégée de clinique et chercheure, Département de médecine familiale, Université de Montréal

M. Pierre Dostie

- Directeur des clientèles en Dépendances (CSSS et Centre de réadaptation en dépendances), Santé mentale, Enfance, jeunesse et famille, et Santé publique au CSSS de Jonquière
- Chargé de cours en travail social, Université du Québec à Chicoutimi

M. Hubert Doucet

- Consultant en bioéthique et président, Comité de bioéthique, CHU Sainte-Justine
- Professeur associé, Faculté de théologie et de sciences des religions, Université de Montréal

M. Serge Dumont

- Directeur scientifique, CSSS de la Vieille-Capitale
- Directeur du Réseau de collaboration sur les pratiques interprofessionnelles en santé
- Professeur titulaire, École de service social, Université Laval
- Chercheur, Centre de recherche en cancérologie, Hôtel-Dieu de Québec

M. Jude Goulet

- Pharmacien, chef du Département de pharmacie, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

M. Roger Jacob

- Ingénieur et directeur de Grandir en santé, CHU Sainte-Justine

D^r Michel Labrecque

- Médecin et professeur titulaire, Département de médecine familiale et médecine d'urgence, Université Laval
- Chercheur clinicien, Unité de médecine familiale, Centre de recherche et Chaire de recherche du Canada sur l'implantation de la prise de décision partagée en soins primaires, Centre hospitalier universitaire de Québec

M. Éric A. Latimer

- Économiste et professeur agrégé, Département de psychiatrie, Faculté de médecine, Université McGill
- Chercheur, Institut universitaire en santé mentale Douglas
- Membre associé, Département d'épidémiologie et biostatistique, Université McGill

M^{me} Claudine Laurier

- Professeure titulaire, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

M^{me} Louise Lavergne

- Directrice générale, Institut de réadaptation en déficience physique de Québec

M^{me} Esther Leclerc

- Directrice générale adjointe aux Affaires cliniques, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

D^r Raghu Rajan

- Oncologue médical, Centre universitaire de santé McGill
- Professeur associé, Université McGill
- Membre du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie et du programme de gestion thérapeutique des médicaments

D^r Daniel Reinharz

- Médecin et professeur titulaire, Département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine, Université Laval

Membres citoyens

M. Marc Bélanger

- Psychoéducateur à la retraite

M^{me} Jeannine Tellier-Cormier

- Professeure en soins infirmiers à la retraite, Cégep de Trois-Rivières

Membres experts invités

M. Aimé Robert LeBlanc

- Ingénieur, professeur émérite, Institut de génie biomédical, Département de physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal
- Directeur adjoint à la recherche et au développement, Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

D^r Réginald Nadeau

- Cardiologue et chercheur, Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
- Professeur émérite, Faculté de médecine, Université de Montréal

D^r Maurice St-Laurent

- Gériatre et professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M. Jean Toupin

- Professeur titulaire, Département de psychoéducation, Université de Sherbrooke
- Chercheur, Institut en santé mentale de Montréal

Membre observateur MSSS

D^{re} Sylvie Bernier

- Directrice, Direction de la qualité, ministère de la Santé et des Services sociaux

TABLE DES MATIÈRES

PRÉFACE.....	i
EN BREF.....	ii
RÉSUMÉ.....	iii
SUMMARY.....	vii
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	xi
INTRODUCTION.....	1
1 CONTEXTE.....	2
2 MÉTHODE.....	4
2.1 Perspective d'analyse.....	4
2.2 Questions d'évaluation.....	5
2.3 Recherche d'information scientifique.....	5
2.3.1 Revues narratives.....	5
2.3.2 Revues exhaustives.....	6
2.4 Processus d'évaluation.....	7
2.5 Formation du Comité d'experts et déroulement des travaux.....	8
2.5.1 Validation des fiches synthèse.....	8
2.5.2 Processus d'ordonnancement.....	8
3 RÉSULTATS.....	9
3.1 Maladies ciblées, leur diagnostic et leur traitement.....	9
3.1.1 Incidence, prévalence et gravité.....	9
3.1.2 Confirmation diagnostique.....	10
3.1.3 Traitement.....	11
3.2 Tests de dépistage.....	11
3.2.1 Spectrométrie de masse en tandem (MS-MS).....	11
3.2.2 Tests enzymatiques fluorimétriques.....	12
3.2.3 Performance du test.....	12
3.2.4 Fréquence d'apparition des différentes valeurs des tests.....	14
3.2.5 Disponibilité du résultat du test en temps opportun.....	15
3.3 Efficacité du dépistage.....	17
3.3.1 Limites des études primaires.....	17
3.3.2 Études comparatives.....	18
3.3.3 Études observationnelles.....	21

3.3.4 Synthèse des résultats sur l'efficacité du dépistage.....	24
3.4 Rapport coût-efficacité du dépistage	24
3.5 Défis éthiques et psychosociaux.....	25
3.5.1 Performance du test de dépistage	25
3.5.2 Divulgaration des résultats secondaires du dépistage	26
3.5.3 Recherche et avancement des connaissances	27
3.5.4 Avis du Comité d'éthique de santé publique (CESP)	27
3.6 Défis organisationnels.....	28
3.6.1 Gouverne, coordination et assurance qualité	28
3.6.2 Processus du dépistage	28
3.6.3 Impact du dépistage sur le système de santé	29
3.7 Résultats de l'ordonnancement.....	30
3.7.1 Détermination des critères et pondération.....	30
3.7.2 Pondération des maladies	31
3.7.3 Concertation finale	33
3.8 Synthèse des résultats	34
DISCUSSION	38
CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS.....	43
RÉFÉRENCES.....	45

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Décès et hospitalisations liés aux erreurs innées du métabolisme (EIM) au Québec.....	10
Tableau 2 Proportion des cas rapportés qui ont présenté des symptômes avant l'obtention du résultat du test de dépistage.....	16
Tableau 3 Études comparatives retenues portant sur l'efficacité du dépistage.....	18
Tableau 4 Résultats de santé des cas dépistés et non dépistés (groupe 2 de l'étude australienne)....	19
Tableau 5 Résultats de santé des cas dépistés et des cas diagnostiqués cliniquement de l'étude américaine	20
Tableau 6 Caractéristiques des études observationnelles des programmes de dépistage	21
Tableau 7 Résultats de santé des enfants dépistés en Allemagne	23
Tableau 8 Score moyen (sur 3) attribué à chacune des maladies selon les 7 critères décisionnels	31
Tableau 9 Résultats de l'ordonnancement des maladies selon le marqueur et le score obtenu	33
Tableau 10 Prévalence estimée, projection de nombre de cas détectés et de faux positifs (FP) par maladie (et marqueur) et par vague d'implantation.....	35
Tableau 11 Critères du NSC concernant l'analyse de la pertinence d'un programme de dépistage et synthèse de la situation actuelle au Québec relativement à l'élargissement du dépistage néonatal sanguin	36

PRÉFACE

Les erreurs innées du métabolisme (EIM) sont des maladies génétiques qui se manifestent généralement à la naissance ou dans les premiers mois de vie et 1 nouveau-né sur 4 000 en serait atteint. Les symptômes sont graves et touchent divers organes. Les séquelles comprennent la déficience intellectuelle et des handicaps physiques importants; ces maladies peuvent entraîner le décès. Le traitement est souvent simple et de nature diététique, bien que les complications de la maladie puissent nécessiter des traitements effractifs tels que la transplantation d'organe. Un traitement précoce évite souvent les séquelles associées à ces maladies. Le dépistage néonatal permet d'amorcer un traitement précoce, mais plusieurs défis éthiques et organisationnels doivent être considérés dans l'organisation d'un programme de dépistage. L'impact sur les enfants et leur famille, les professionnels de la santé et le système de santé est réel et traduit un défi sociétal de taille.

Le Québec, pionnier dans le dépistage néonatal depuis 1971, a aujourd'hui deux programmes de dépistage, l'un urinaire et l'autre sanguin. Plusieurs maladies, dont certaines EIM, sont dépistées à la naissance. La spectrométrie de masse en tandem (MS-MS) est une technologie assez récente, qui permet le dépistage de plusieurs de ces maladies à partir d'un seul échantillon sanguin, prélevé dans les heures suivant la naissance. Face à la possibilité de détecter un nombre encore plus grand de ces maladies, à partir d'un même prélèvement, le ministère de la Santé et des Services sociaux a demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) de déterminer les maladies qui devraient être ciblées dans le contexte de l'élargissement du programme actuel de dépistage néonatal sanguin.

L'INESSS a réuni l'information scientifique sur 21 maladies qui sont dépistées dans d'autres provinces canadiennes ou ailleurs dans le monde. Avec l'accompagnement d'un Comité d'experts, l'INESSS a fait le point sur l'élargissement du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin des EIM et fait des recommandations dans le présent rapport.

Juan Roberto Iglesias, M.D., M. Sc.,
président-directeur général

EN BREF

Les erreurs innées du métabolisme (EIM) sont des maladies héréditaires dont les symptômes apparaissent généralement dans les premiers jours ou mois de vie. Elles occasionnent souvent des séquelles irréversibles et même le décès. Chacune des EIM est une maladie rare, mais ce groupe de maladies peut toucher un bon nombre de personnes dans une population donnée. Le dépistage de ces maladies à la naissance permet un diagnostic et des interventions précoces qui peuvent éviter de graves conséquences.

Avec l'arrivée de la spectrométrie de masse en tandem (MS-MS), qui permet le dépistage d'une grande quantité de maladies à partir d'un seul échantillon sanguin, les programmes de dépistage ailleurs dans le monde et dans les provinces canadiennes ont été élargis afin de cibler un plus grand nombre d'EIM dans le sang des nouveau-nés. Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) de faire le point sur la pertinence d'élargir le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin (PQDNS).

L'INESSS a réuni l'information scientifique sur 21 EIM « candidates » au dépistage élargi. Un Comité d'experts a accompagné l'INESSS dans son processus d'évaluation, fondé sur des critères d'appréciation de la pertinence d'un dépistage, en utilisant une analyse de décision multicritères.

En résumé, on trouve très peu de données sur l'incidence réelle des 21 EIM au Québec. L'évaluation de la performance du test de dépistage et de l'efficacité et de l'efficience de programmes de dépistage sanguin est favorable au dépistage des 21 EIM étudiées. L'analyse du contexte québécois, dont les défis éthiques, organisationnels et l'impact potentiel sur le système de santé, permet de conclure que l'élargissement doit se faire avec prudence et en respectant les critères de qualité d'un programme de dépistage. L'équilibre entre les avantages du dépistage et ses inconvénients est fonction des valeurs attribuées aux divers critères de pertinence d'un programme et varie selon l'EIM étudiée.

À la lumière de son évaluation, l'INESSS conclut qu'il serait pertinent de dépister les 21 EIM dans le contexte de l'élargissement du PQDNS, mais à des degrés divers, et fait les recommandations suivantes :

- L'élargissement du PQDNS en vue de l'étendre au dépistage par MS-MS des maladies ciblées doit être organisé dans une vision d'ensemble pour le Québec et être fait de façon progressive par une implantation en vagues successives.
- Les conditions organisationnelles nécessaires à l'élargissement d'un programme de dépistage doivent être en place. Elles incluent la gouvernance du programme de dépistage, des ressources suffisantes, un encadrement éthique relatif à la divulgation des résultats secondaires et des protocoles de confirmation diagnostique et de suivi faisant consensus parmi les cliniciens.

RÉSUMÉ

Introduction

Les erreurs innées du métabolisme (EIM) sont des maladies héréditaires dont les premiers symptômes se manifestent le plus souvent dans la période néonatale et durant l'enfance. Les cas les plus graves peuvent mener au décès dans la première semaine de vie ou entraîner des séquelles irréversibles. Le dépistage de ces maladies, dans la phase présymptomatique, permet un diagnostic et des interventions précoces qui peuvent éviter de graves conséquences.

Au Québec, il existe 2 types de programme de dépistage néonatal : le Programme québécois de dépistage néonatal urinaire (PQDNU) et le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin (PQDNS). Ce dernier inclut actuellement 4 maladies, soit la phénylcétonurie (PCU), la tyrosinémie de type 1 (TYR-1), l'hypothyroïdie congénitale (HC) et le déficit en acyl-coA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCADD). Les syndromes drépanocytaires majeurs (SDM) viendront s'ajouter sous peu à cette liste. Parmi ces 5 maladies, 3 sont dépistées par MS-MS. Comme cette technologie permet de dépister, à un coût marginal faible, une quarantaine d'EIM à partir d'un seul échantillon sanguin, le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS) se questionne sur la possibilité d'élargir le PQDNS. Il s'est adressé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) afin que ce dernier dresse la liste des maladies qu'il serait le plus pertinent de dépister par le sang au stade néonatal.

Après la consultation d'experts et avec l'accord du MSSS, il a été convenu que les maladies évaluées seraient les suivantes : l'homocystinurie (HCY), la leucinose (MSUD), la citrullinémie classique (CIT-1), la citrullinémie de type 2 (CIT-2), l'acidurie argininosuccinique (ASA), l'hyperargininémie (ARG), le syndrome triple H (HHH), l'acidémie isovalérique (IVA), l'acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique (HMG), le déficit en bêta-cétothiolase (BKT), le déficit en holocarboxylase synthétase (MCD), l'acidémie méthylmalonique (MMA), l'acidémie propionique (PA), la 3-méthylcrotonyl glycinurie (3-MCC), l'acidémie glutarique type 1 (GA-1), le défaut de captation de la carnitine cellulaire (CUD), le déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue (VLCADD), le déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue (LCHADD), le déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale (MTP), la galactosémie (GALT) et le déficit en biotinidase (BIOT). La MS-MS est la méthode de dépistage privilégiée des 19 premières maladies et le test enzymatique fluorimétrique, celle des 2 dernières. Précisons que 9 de ces 21 maladies font déjà partie du PQDNU (CIT-1, CIT-2, ASA, ARG, HHH, MMA, PA, 3-MCC et GA-1).

Méthode

Perspective d'analyse et questions d'évaluation

La pertinence de dépister ces 21 maladies a été évaluée et un ordonnancement de celles-ci a été proposé. Les 14 critères d'appréciation de la pertinence d'un dépistage proposés par le comité national de dépistage du Royaume-Uni, le National Screening Committee (NSC), et modifiés par l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), ont servi de cadre d'analyse.

Recherche documentaire et processus d'évaluation

Des revues narratives ont été effectuées afin de cerner l'importance du problème de santé et le traitement de chaque maladie ainsi que les défis éthiques, psychosociaux et organisationnels du

dépistage néonatal sanguin. Des recherches exhaustives de la littérature publiée ont également été effectuées en vue de connaître la performance des tests de dépistage relativement aux maladies individuelles ainsi que l'efficacité et l'efficience d'un programme élargi de dépistage néonatal sanguin.

Formation du Comité d'experts et déroulement des travaux avec le Comité

Un comité constitué de 12 membres représentant les différentes disciplines concernées par le dépistage des EIM, le MSSS, les patients et les citoyens a été formé. Ce comité a contribué à l'enrichissement des données probantes par des données issues du contexte québécois et il a participé au processus d'ordonnancement des maladies.

Processus d'ordonnancement des maladies

Face à la difficulté de se prononcer sur l'importance relative de dépister chacune des maladies en procédant à leur analyse individuelle, l'outil d'analyse de décision multicritères (ADM) a été adapté puis utilisé afin de procéder à un ordonnancement des maladies au regard de la pertinence de leur dépistage. Les membres du Comité d'experts ont déterminé et pondéré des critères décisionnels puis procédé à l'attribution d'un score à chaque maladie en réponse à chacun des critères décisionnels. Les résultats ont été évalués à l'aide de l'outil EVIDEM (acronyme de l'anglais *Evidence and Value: Impact on DEcision Making*) afin d'attribuer un rang d'importance à chaque maladie.

Résultats

Les maladies ciblées, leur diagnostic et leur traitement

On trouve très peu de données sur l'incidence réelle des 21 maladies au Québec. La gravité des maladies varie énormément, même entre les différentes variantes d'une même maladie. Les manifestations cliniques vont du décès ou d'un risque constant de décompensation métabolique grave malgré le traitement à des désagréments mineurs ou un état asymptomatique. Les examens diagnostiques qui permettent de confirmer la présence d'une maladie et d'amorcer la prise en charge existent tous au Québec.

Les modalités thérapeutiques primaires des 21 EIM sont toujours diététiques, mais 4 EIM peuvent également nécessiter une transplantation hépatique ou rénale. Les études observationnelles de cas et de séries de cas indiquent que le traitement précoce, avant l'apparition de symptômes, semble efficace dans la grande majorité des cas afin d'éviter les séquelles graves de déficience intellectuelle ou le retard de croissance. Toutefois, il arrive que le traitement ne permette pas d'éviter complètement toutes les complications.

Le test de dépistage (performance, seuil de positivité et disponibilité du résultat en temps opportun)

Le test par MS-MS et les tests fluorimétriques sont simples et sécuritaires. Bien que leur sensibilité soit mal connue et probablement surestimée, des résultats faux négatifs (FN) sont rarement rapportés. La spécificité des tests est supérieure à 99,6 % concernant toutes les maladies dans les 14 études retenues. Le nombre de résultats faux positifs (FP) pour 100 000 tests effectués sur des nouveau-nés varie de 0 à 338 selon l'étude et la maladie étudiée.

La disponibilité des résultats des tests de dépistage avant l'apparition des symptômes est une donnée qui n'est pas systématiquement rapportée dans les études, surtout lorsqu'il s'agit des maladies

d'apparition plus tardive. Concernant les 18 maladies sur lesquelles des données sont disponibles, la proportion de cas symptomatiques avant la disponibilité du résultat du test varie de 0 à 50 %.

L'efficacité du dépistage néonatal sanguin

La revue exhaustive sur l'efficacité du dépistage a permis de repérer 2 études comparatives non randomisées et 4 études observationnelles. Ces études évaluent l'efficacité de dépister un groupe de maladies, plutôt que chaque maladie individuellement, et contiennent certains biais. Les études comparatives semblent indiquer des résultats bénéfiques du dépistage sur la mortalité, la morbidité ou le développement psychomoteur et la scolarisation. La diminution des complications neurologiques ou médicales légères et du recours à des soins spécialisés sont les seuls résultats qui atteignent une signification statistique. Néanmoins, toutes les tendances observées sont en faveur du dépistage. Les études observationnelles de cohortes montrent que la grande majorité (> 90 %) des enfants dont la maladie a été dépistée et traitée n'ont pas de séquelles graves à moyen terme et que la proportion d'enfants atteints ayant un quotient intellectuel supérieur à 85 est plus élevée lorsque la maladie est détectée avant l'apparition des symptômes. Ces résultats laissent supposer un probable effet bénéfique du dépistage sur la mortalité et la morbidité, quoique les résultats ne soient pas statistiquement significatifs. Toutefois, aucune donnée sur les résultats de santé à long terme n'est disponible.

L'efficience du dépistage néonatal sanguin

Une revue systématique publiée en 2009 et regroupant 13 études économiques sur l'utilisation de la MS-MS pour le dépistage des maladies métaboliques a permis de conclure que ce type de dépistage a un bon rapport coût-efficacité. De même, 3 études économiques plus récentes appuient cette hypothèse, dans le contexte où plusieurs maladies sont dépistées à la fois.

Les défis éthiques et psychosociaux

Les défis éthiques et psychosociaux du dépistage néonatal incluent la performance du test de dépistage (résultats FN et FP et leurs conséquences, notamment l'anxiété, le surtraitement, la stigmatisation et le coût de renonciation), la divulgation des résultats secondaires du dépistage (cas maternels, porteurs, maladies non ciblées, anomalies biochimiques bénignes détectées), l'utilisation des échantillons aux fins de la recherche et de l'avancement des connaissances, l'information à transmettre aux parents et leur consentement.

Les défis organisationnels

Selon les études publiées dans la littérature et l'opinion des experts, le programme de dépistage néonatal sanguin devrait être global et intégré, y compris le dépistage initial, le suivi à court terme des tests positifs, la confirmation diagnostique et la prise en charge initiale et à long terme des enfants atteints. Les liens de coordination doivent être efficaces, car plusieurs des 21 maladies constituent des urgences qui nécessitent une prise en charge rapide en raison d'un risque de décompensation métabolique précoce. Le système de santé doit être en mesure d'y répondre en tout temps.

Résultats de l'ordonnancement des maladies et concertation finale du Comité d'experts

Le Comité d'experts a d'abord procédé à la détermination et à la pondération relative (sur 100) de 7 critères décisionnels, soit la disponibilité du résultat du test de dépistage en temps

opportun (19 %), l'efficacité du traitement précoce (17 %), les résultats FN au test de dépistage (17 %), la gravité de la maladie (15 %), les résultats FP obtenus lors du test de dépistage (10 %), l'impact organisationnel du dépistage sur le système de santé (13 %) ainsi que l'incidence et la prévalence de la maladie au Québec (8 %).

Les scores moyens obtenus de la pondération individuelle de chaque critère décisionnel de chacune des maladies ont été analysés à l'aide de l'outil EVIDEM. Le score final obtenu allait de 63 % à 82 % selon la maladie, attribuant un rang d'importance à chacune. Après concertation finale, le Comité d'experts a proposé 3 « vagues d'implantation » des maladies dépistables par MS-MS, qui tiennent compte du fait que certaines sont dépistables par le même marqueur principal et ne peuvent donc être dissociées à cette étape.

Conclusions et recommandations

L'élargissement du dépistage néonatal sanguin est une question d'actualité. Plusieurs pays sont en questionnement sur les maladies à y inclure ou à en exclure, et les résultats des programmes existants commencent à peine à être publiés.

On trouve très peu de données sur l'incidence réelle des 21 EIM au Québec. L'évaluation de la performance du test de dépistage et de l'efficacité et de l'efficience de programmes de dépistage sanguin est favorable au dépistage des 21 EIM étudiées. L'analyse du contexte québécois, dont les défis éthiques, organisationnels et l'impact potentiel sur le système de santé, permet de conclure que l'élargissement doit se faire avec prudence et en respectant les critères de qualité d'un programme de dépistage. L'équilibre entre les avantages du dépistage et ses inconvénients est fonction des valeurs attribuées aux divers critères de pertinence d'un programme et varie selon l'EIM étudiée.

À la lumière de son évaluation, l'INESSS conclut qu'il serait pertinent de dépister toutes les maladies ciblées dans le présent document, dans le contexte de l'élargissement du PQDNS, mais à des degrés divers, et fait les recommandations suivantes :

1. L'élargissement du PQDNS en vue de l'étendre au dépistage par MS-MS des maladies ciblées doit être fait de façon progressive en vue d'une implantation en trois vagues successives, à savoir :
 - première vague : HHH, HCY, ASA, GA-1, ARG, LCHADD-MTP et VLCADD;
 - deuxième vague : IVA, CIT-1, CIT-2, CUD, PA et MMA;
 - troisième vague : MCD, HMG, BKT, 3-MCC et MSUD.
2. Le dépistage du BIOT et de la GALT doit être instauré parallèlement à l'élargissement du dépistage par MS-MS.
3. Les conditions organisationnelles nécessaires à l'élargissement d'un dépistage en vue de l'étendre à l'ensemble de ces maladies doivent être en place et incluent notamment :
 - une gouvernance du programme de dépistage néonatal selon un mandat clair;
 - des ressources suffisantes ayant trait aux urgences métaboliques potentielles, au conseil génétique et aux services de laboratoire, organisées dans une vision d'ensemble pour le Québec;
 - un cadre relatif à la divulgation des résultats secondaires;
 - des protocoles de confirmation diagnostique et de suivi faisant consensus parmi les cliniciens.

SUMMARY

Advisability of expanding the Québec Newborn Blood Screening Program

Introduction

Inborn errors of metabolism (IEMs) are hereditary diseases whose first symptoms usually appear during the neonatal period and childhood. The most severe cases can lead to death during the first week of life or to irreversible sequelae. Screening for these diseases during the presymptomatic phase permits an early diagnosis and early interventions, which can prevent serious consequences.

In Québec, there are two types of neonatal screening programs: the Québec Newborn Urine Screening Program (PQDNU) and the Québec Newborn Blood Screening Program (PQDNS). The latter currently targets four diseases: phenylketonuria (PKU), tyrosinemia type 1 (TYR-1), congenital hypothyroidism (CH) and medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD). Sickle cell disease (SCD) will soon be added to this list. Of these five diseases, three are screened for by tandem mass spectrometry (MS/MS). Since this technology can be used to screen for about 40 IEMs using a single blood sample and at a low marginal cost, the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) is looking into the possibility of expanding the PQDNS. The ministry asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to prepare a list of the diseases that would be the most advisable to screen for with blood during the neonatal period.

After consulting experts, and with the approval of the MSSS, it was agreed that the diseases for which screening would be advised were as follows: homocystinuria (HCY), maple syrup urine disease (MSUD), citrullinemia type 1 (CIT-1), citrullinemia type 2 (CIT-2), argininosuccinic aciduria (ASA), arginase deficiency (ARG), triple H syndrome (HHH), isovaleric acidemia (IVA), 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria (HMG), beta-ketothiolase deficiency (BKT), holocarboxylase synthetase deficiency (MCD), methylmalonic acidemia (MMA), propionic acidemia (PA), 3-methylcrotonylglycinuria (3-MCC), glutaric acidemia type 1 (GA-1), carnitine uptake deficiency (CUD), very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCADD), long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency (LCHADD), mitochondrial trifunctional protein deficiency (MTP), galactosemia (GALT) and biotinidase deficiency (BIOT). MS/MS is the preferred screening method for the first 19 diseases, and the fluorometric enzyme assay for the last two. It should be noted that nine of these 21 diseases are already screened for in the PQDNU (CIT-1, CIT-2, ASA, ARG, HHH, MMA, PA, 3-MCC and GA-1).

Method

Analytical perspective and assessment questions

The advisability of screening for the 21 diseases of interest was evaluated, and a ranking of these diseases was proposed. The 14 criteria for evaluating the advisability of screening proposed by the UK's National Screening Committee (NSC) and modified by the Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) served as an analytical framework.

Literature search and assessment process

For each disease, narrative reviews were carried out to determine the severity of the health problem and its treatment, as well as the ethical, psychosocial and organizational challenges posed by neonatal blood screening. Exhaustive searches of the published literature were also conducted, to obtain information on the performance of the screening tests for the individual diseases and on the efficacy and efficiency of an expanded neonatal blood screening program.

Creation of the Expert Committee and its contribution

An expert committee consisting of 12 members representing the different disciplines concerned by IEM screening, the MSSS, patients and lay persons (citizens) was created. The committee helped enrich the evidence with Québec-specific data and was involved in the disease-ranking process.

Disease ranking process

Given the difficulty of deciding on the relative importance of screening for each of the diseases by examining them individually, the multi-criteria decision-making analysis (MCDA) tool was chosen and was used to rank the diseases in terms of the advisability of their screening. The members of the Expert Committee determined and assigned weights to the decision-making criteria, and then attributed a score to each disease for each decision-making criterion. The results were evaluated using the EVIDEM (Evidence and Value: Impact on DEcision Making) tool to assign an importance ranking to each disease.

Results

The target diseases, their diagnosis and their treatment

We found very little data on the actual incidence of the 21 diseases in Québec. Their severity varies enormously, even between the different variants of a given disease. The clinical manifestations range from death or a constant risk of severe metabolic decompensation, despite treatment, to minor annoyances or an asymptomatic state. All diagnostic tests for confirming presence of these diseases and initiating treatment are currently available in Québec.

The main therapeutic modalities for the 21 IEMs are always diet-related, but four IEMs may also require a liver or kidney transplant. Observational studies on single cases (“case studies”) and case series indicate that early treatment, prior to symptom onset, seems effective in most cases in preventing serious sequelae in the form of intellectual disability or growth delay (“failure to thrive”). However, treatment cannot completely prevent all complications at times.

The screening test (performance, positivity threshold and timely availability of the result)

The MS/MS test and the fluorometric enzyme assay are simple and safe. Although their sensitivity is poorly known and likely overestimated, false-negative (FN) results are seldom reported. Test specificity is greater than 99.6% for all the diseases in the 14 studies that were reviewed. The number of false-positive (FP) results per 100,000 tests performed on newborns varies from 0 to 338, depending on the study and the disease under investigation.

Information on the availability of screening test results before symptom onset was not systematically provided in the studies consulted, especially for diseases of later onset. For the 18

diseases with information of this kind, the proportion of cases that become symptomatic before the test result was available varies from 0 to 50%.

Efficacy of neonatal blood screening

An exhaustive review of the efficacy of neonatal blood screening revealed two nonrandomized controlled studies and four observational studies. These studies evaluated the efficacy of screening for a group of diseases rather than screening for each disease separately, and they contain certain biases. The controlled studies indicate that screening has a beneficial impact on mortality, morbidity, psychomotor development and schooling. A decrease in mild neurological or medical complications and a decrease in the use of specialized care are the only outcomes attaining statistical significance. Nonetheless, all the trends observed are in favour of screening. The observational cohort studies show that the vast majority (>90%) of children whose disease is detected and treated do not suffer severe medium-term sequelae, and that the proportion of affected children with an intelligence quotient greater than 85 is higher when the disease is detected before symptom onset. These results suggest that screening likely has a beneficial impact on mortality and morbidity, although these results are not statistically significant. However, no data on the long-term health outcomes are available.

Efficiency of neonatal blood screening

According to a 2009 systematic review of 13 economic studies on the use of MS/MS to screen for metabolic diseases, this type of screening is cost-effective. As well, three more recent economic studies support this premise, in the context of screening for several diseases at the same time.

Ethical and psychosocial challenges

The ethical and psychosocial challenges posed by neonatal screening include the screening test's performance (e.g. FN and FP results and their consequences, such as anxiety, overtreatment, stigmatization and the opportunity cost), disclosing the secondary results of such screening (e.g. detection of maternal cases, detection of carriers, non-targeted diseases, and the detection of benign biochemical abnormalities), the use of samples for research purposes and the advancement of knowledge, the information to be given to parents, and parental consent.

Organizational challenges

According to the studies published in the literature and the experts' opinion, a neonatal blood screening program should be comprehensive and integrated, and should include initial screening, short-term follow-up on positive tests, diagnostic confirmation and initial and long-term management of affected children. Coordination of activities must be highly effective, since several of the 21 diseases are emergencies, requiring rapid treatment due to the risk of early metabolic decompensation. The healthcare system must be able to respond to such situations at all times.

Results of the disease ranking and the Expert Committee's final deliberations

The Expert Committee first determined and gave relative weights (out of 100) to seven decision-making criteria: timely availability of the screening test result (19%), efficacy of early treatment (17%), FN results of the screening test (17%), severity of the disease (15%), FP results of the screening test (10%), organizational impact of screening on the healthcare system (13%), and incidence and prevalence of the disease in Québec (8%).

The mean scores obtained by individually weighting each decision-making criterion for each disease were analyzed using the EVIDEM tool. The final score obtained ranged from 63 to 82%, depending on the disease, and was considered its importance ranking. After final deliberations, the Expert Committee proposed three "waves of implementation" for MS/MS-screenable diseases, taking into account that the same principal marker can be used to screen for multiple diseases, which cannot be considered separately at that stage.

Conclusions and recommendations

Expanding neonatal blood screening is a current issue. A number of countries are presently considering which diseases to include and not include, and results of existing programs have only started to be published.

Data are scarce on the actual incidence of the 21 IEMs of interest in Québec. Our evaluation of screening test performance and of the efficacy and efficiency of blood screening programs supports screening for the 21 IEMs. Our analysis of the Québec context, including ethical and organizational challenges and potential impact on the healthcare system, leads to the conclusion that such an expansion should be carried out with caution and in accordance with quality criteria for a screening program. The balance between the advantages and the disadvantages of screening depends on the value that is assigned to the various criteria for determining the advisability of a program, and also varies according to the IEM in question.

In light of this assessment, INESSS concludes that it is advisable to screen for all the diseases of interest identified in this report by expanding the PQDNS, but to varying degrees. In so doing INESSS makes the following recommendations:

1. Expanding the PQDNS to include MS/MS-based screening of the diseases of interest should be done gradually, through an implementation in three successive waves, as follows:
 - First wave: HHH, HCY, ASA, GA-1, ARG, LCHADD-MTP and VLCADD;
 - Second wave: IVA, CIT-1, CIT-2, CUD, PA and MMA;
 - Third wave: MCD, HMG, BKT, 3-MCC and MSUD.
2. BIOT and GALT screening should be introduced in parallel with the expansion of MS/MS-based screening.
3. The organizational conditions necessary for expanding the screening program to include all of the diseases identified should be put in place and should include, among others:
 - Governance of the neonatal screening program in accordance with a clear mandate;
 - Sufficient resources for potential metabolic emergencies, genetic counseling and laboratory services, these resources to be organized within an overall vision for Québec;
 - A framework for disclosing secondary results; and
 - Diagnostic confirmation and follow-up protocols for which there is broad agreement among clinicians.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

2MBCD	Déficit en 2-méthylbutyryl-CoA-déshydrogénase
2M3HBA	Déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne courte
3-MCC	3-méthylcrotonyl glycinurie
3MGA	Acidurie 3-méthylglutaconique
17-OHP	17-hydroxyprogestérone
ACMG	American College of Medical Genetics
ADM	Analyse de décision multicritères
AETMIS	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (Québec)
AHRQ	Agency for Healthcare and Research and Quality (États-Unis)
Arg	Arginine
ARG	Hyperargininémie
Asa	Acide argininosuccinique
ASA	Acidurie argininosuccinique
AVG	Année de vie gagnée
AVGQ	Année de vie gagnée ajustée en fonction de la qualité
BKT	Déficit en bêta-cétothiolase
BIOT	Déficit en biotinidase
C0	Carnitine libre
C14:1	Tetradecenoylcarnitine
C16OH	Hydroxypalmitoylcarnitine
C18:1OH	Hydroxyoleylcarnitine
C3	Propionylcarnitine
C5	Isovalerylcarnitine plus 2-méthylbutyrylcarnitine
C5:1	Tiglylcarnitine
C5DC	Glutaryl carnitine
C5OH	3-hydroxyisovalerylcarnitine
C6DC	3-méthylglutaryl carnitine
Cbl	Cobalamine
CESP	Comité d'éthique de santé publique (Québec)
CHU	Centre hospitalier universitaire
CHUM	Centre hospitalier universitaire de Montréal

CHUS	Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
CIM-10	Classification internationale des maladies, 10 ^e révision
Cit	Citrulline
CIT-1	Citrullinémie classique
CIT-2	Citrullinémie de type 2
CPT-1A	Déficit en carnitine palmitoyltransférase 1A
CPT2	Déficit en carnitine palmitoyltransférase II
CUD	Défaut de captation de la carnitine cellulaire
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
DoH	Department of Health (Royaume-Uni)
É.-U.	États-Unis
ECR	Essai clinique randomisé
EIM	Erreur innée du métabolisme
ETS	Évaluation des technologies de la santé
EVIDEM	Evidence and Value: Impact on DEcision Making
FN	Faux négatif
FP	Faux positif
GA-1	Acidémie glutarique type 1
GA-2	Acidémie glutarique type 2
GALT	Galactosémie
GNMT	Déficit en glycine N-méthyltransférase
HAS	Haute Autorité de Santé
HC	Hypothyroïdie congénitale
HCit	Homocitrulline
HCS	Hyperplasie congénitale des surrénales
HCY	Homocystinurie classique
HHH	Syndrome triple H (hyperornithinémie-hyperammoniémie-homocitrullinurie)
HMG	Acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique
IC	Intervalle de confiance
IDP	Indice de développement psychomoteur
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IVA	Acidémie isovalérique
Leu	Leucine

LC-MS-MS	Chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem
LCHADD	Déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue
MAT	Déficit en méthionine adénosyltransférase
MCADD	Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne
MCD	Déficit en holocarboxylase synthétase (ou forme néonatale du déficit multiple en carboxylases)
Met	Méthionine
MMA	Acidémie méthylmalonique
MS-MS	Spectrométrie de masse en tandem
MSUD	Leucinose (ou maladie du sirop d'érable)
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux (Québec)
MTP	Déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale
mut	Déficit en méthylmalonyl-CoA mutase
n. d.	Non disponible
NHS	National Health Service (Royaume-Uni)
NICCD	<i>Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency</i>
NIH	National Institute of Health
n. s.	Non significatif
NSC	National Screening Committee (Royaume-Uni)
OAT	Déficit en ornithine amino-transférase
OQLF	Office québécois de la langue française
Orn	Ornithine
PA	Académie propionique
PAQTMMH	Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires
PC	Déficit en pyruvate carboxylase
PCU	Phénylcétonurie
PHG	Public Health Genetics (Royaume-Uni)
PQDNS	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin
PQDNU	Programme québécois de dépistage néonatal urinaire
QI	Quotient intellectuel
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RC	Rapport de cotes
RCED	Rapport coût-efficacité différentiel

RQMO	Regroupement québécois des maladies orphelines
RS	Revue systématique
RUIS	Réseau universitaire intégré de santé
SAHH	Déficit en S-adenosylhomocystéine hydrolase
SCADD	Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne courte
SDM	Syndromes drépanocytaires majeures
TCII	Déficit en transcobalamine II
TYR-1	Tyrosinémie de type 1
UMF	Unité de médecine familiale
USIN	Unité de soins intensifs néonataux
VLCADD	Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue
VP	Vrai positif

INTRODUCTION

Les erreurs innées du métabolisme (EIM) sont des maladies héréditaires, le plus souvent à transmission autosomique récessive. Les premiers symptômes se manifestent généralement en période néonatale et durant l'enfance, mais parfois seulement à l'adolescence et même à l'âge adulte. Les cas les plus graves peuvent mener au décès du nouveau-né dans la première semaine de vie, ou entraîner des séquelles irréversibles telles que des déficiences intellectuelles et des troubles neurologiques invalidants. Individuellement, les EIM sont des maladies rares, mais lorsqu'elles sont prises collectivement, elles peuvent regrouper un grand nombre d'individus. Leur incidence individuelle varie entre 1/8 000 et 1/100 000 (ou plus) naissances, toutefois comme groupe ces maladies sont plus fréquentes (1/4000 naissances) [Bonafé et Ballhausen, 2005].

L'objectif d'un programme de dépistage néonatal est de détecter le plus tôt possible, à l'aide de tests de laboratoire ou d'examens cliniques, des maladies chez tous les nouveau-nés (avant l'apparition des symptômes) dans le but d'offrir un traitement précoce afin de prévenir, ou du moins atténuer, les conséquences graves de ces maladies [RQMO, 2011].

À l'échelle mondiale, les programmes de dépistage néonatal sont très hétérogènes quant au nombre de maladies dépistées, mais les tests se font, dans la plupart des programmes, à partir d'un échantillon sanguin. Au Québec, deux types de programme de dépistage néonatal ont cours : le Programme québécois de dépistage néonatal urinaire (PQDNU) et le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin (PQDNS). Ce dernier, en place depuis le début des années 1970, vise actuellement les 4 maladies suivantes : la phénylcétonurie (PCU), la tyrosinémie de type 1 (TYR-1), l'hypothyroïdie congénitale (HC) et le déficit en acyl-coA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCADD), lequel a été ajouté dernièrement. En 2011, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) annonçait l'ajout des syndromes drépanocytaires majeurs (SDM) au Programme. En parallèle du PQDNS, le PQDNU, qui a cours depuis 1971, permet actuellement de dépister 25 EIM par chromatographie sur couche mince à partir d'un échantillon d'urine. Dans un rapport précédent, l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) [2009] avait recommandé le maintien du dépistage de 9 de ces 25 EIM et que celles-ci soient dépistées par spectrométrie de masse en tandem (MS-MS) à partir d'un échantillon sanguin. La MS-MS est une technologie qui a l'avantage de dépister plusieurs maladies à partir d'un seul échantillon sanguin, et ce, à un coût marginal faible. Cet avantage indéniable ouvre la voie à l'ajout éventuel d'autres maladies au PQDNS, mais il convient de s'assurer de la pertinence de cet élargissement.

Dans ce contexte, le MSSS s'est adressé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) afin qu'il dresse la liste des maladies qu'il serait le plus pertinent de dépister par le sang au stade néonatal. L'évaluation de la pertinence du dépistage de 21 maladies ciblées fait donc l'objet du présent rapport.

1 CONTEXTE

Le dépistage se définit ainsi : « La détection de maladies asymptomatiques, d'anomalies ou de facteurs de risque par simples tests, examens ou autres procédures, rapidement appliqués sur une grande échelle. Le test de dépistage détecte les personnes apparemment en bonne santé qui sont probablement atteintes par la maladie visée ou ont un facteur de risque. Le dépistage ne constitue pas un diagnostic. Les personnes avec un résultat positif ou douteux doivent bénéficier d'un examen de santé pour déterminer le diagnostic et le traitement »¹.

En 2006, un comité d'experts du American College of Medical Genetics (ACMG) aux États-Unis publiait une liste de 29 maladies qui, selon ce comité, devraient être les cibles principales (*core panel*) d'un dépistage néonatal [Watson *et al.*, 2006]. De ces 29 maladies, 20 sont des EIM dépistables par MS-MS. Depuis, des organismes australiens et étatsuniens recommandent de faire le dépistage, chez tous les nouveau-nés, de l'ensemble des maladies héréditaires ciblées par l'ACMG. Certains pays européens ont, quant à eux, mis en place des programmes de dépistage néonatal plus restreints. Au Royaume-Uni, par exemple, le dépistage populationnel de seulement 2 EIM est recommandé (phénylcétonurie [PCU] et déficit en acyl-coA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne [MCADD]), mais la pertinence de l'élargir afin de l'étendre à d'autres EIM (IVA, GA-1, HCY, LCHADD et MSUD) est en cours d'évaluation².

Au Québec, le programme de dépistage néonatal se divise en deux volets : sanguin et urinaire. Le Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec est le fiduciaire du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin (PQDNS). Le Québec a récemment changé la méthode de dépistage de 2 maladies (PCU et TYR-1) en faveur de la MS-MS, puis a ajouté le MCADD au PQDNS en 2011. Le Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS) est le fiduciaire du Programme québécois de dépistage néonatal urinaire (PQDNU) depuis 1971, qui vise actuellement le dépistage de plus de 25 EIM³. Dans un rapport précédent, l'AETMIS avait jugé pertinent le dépistage de seulement 9 de ces maladies et avait recommandé qu'elles soient dépistées par MS-MS [AETMIS, 2009]. Ces 9 maladies incluent 5 troubles du métabolisme du cycle de l'urée (citrullinémie classique [CIT-1], citrullinémie de type 2 [CIT-2], acidurie argininosuccinique [ASA], hyperargininémie [ARG] et syndrome triple H [HHH]) et 4 aciduries organiques (acidémie méthylmalonique [MMA-MUT et CBL], acidémie propionique [PA], 3-méthylcrotonyl glycinurie [3-MCC] et acidémie glutarique type 1 [GA-1]).

Au Canada, le nombre de maladies néonatales dépistées d'emblée varie d'une province à une autre, mais la plupart ont adopté la MS-MS. Le nombre de maladies ciblées par le programme ontarien de dépistage chez les nouveau-nés est passé de 3 maladies en 2006 à environ 29 en 2008, dont 20 sont des EIM. Soulignons que 10 EIM dépistées en Ontario ne le sont pas au Québec. Il s'agit de 2 troubles du métabolisme des acides aminés ou amino-acidémies (l'homocystinurie classique [HCY] et la leucinose [MSUD]), de 4 aciduries organiques (l'acidémie isovalérique [IVA], l'acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique [HMG], le déficit en bêta-cétothiolase [BKT] et le déficit en holocarboxylase synthétase [MCD]) et de 4 troubles de l'oxydation des

¹ Banque de données en santé publique (BDSP). Glossaire multilingue [site Web]. Disponible à : <http://asp.bdsp.ehesp.fr/Glossaire/>.

² Public Health England. Expanded newborn screening study [site Web]. Disponible à : <http://newbornbloodspot.screening.nhs.uk/expandedscreening> (consulté le 22 juin 2012).

³ Département de pédiatrie – Université de Sherbrooke. Programme de dépistage urinaire [site Web]. Disponible à : <http://www.usherbrooke.ca/dep-pediatrie/fr/services/services-hospitalo-facultaires/genetique/programme-de-depistage-urinaire/> (consulté le 6 mai 2013).

acides gras (le défaut de captation de la carnitine cellulaire [CUD], le déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue [VLCADD], le déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue [LCHADD] et le déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale [MTP]).

Les 10 EIM dépistées en Ontario (qui ne le sont pas au Québec) ainsi que les 9 EIM déjà désignées par l'AETMIS comme des maladies qu'il est pertinent de dépister par MS-MS et non par dépistage urinaire ont constitué le noyau de la demande d'évaluation. À ces 19 EIM se sont ajoutées, à la demande du Comité d'experts formé par l'INESSS et à la suite de l'approbation du MSSS, 2 EIM dont la méthode de dépistage privilégiée n'est pas la MS-MS, à savoir le déficit en biotinidase (BIOT) et la galactosémie (GALT). La classification de ces 21 maladies selon le portail des maladies rares et des médicaments orphelins, Orphanet, est présentée dans l'annexe A⁴.

⁴ Toutes les annexes sont accessibles dans un document d'accompagnement accessible sur l'Internet.

2 MÉTHODE

Afin d'évaluer la pertinence d'élargir le PQDNS en y ajoutant d'autres maladies, un cadre d'analyse a été établi (voir l'annexe B) en vue de définir des questions d'évaluation plus précises. Au départ, les 14 critères d'appréciation de la pertinence d'un dépistage proposés par le comité national de dépistage du Royaume-Uni, soit le National Screening Committee (NSC), [UK NSC, 2003] et modifiés par l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) [Laflamme *et al.*, 2006] ont été utilisés dans la collecte de l'information et sont repris dans l'analyse. La liste détaillée des critères est présentée dans le chapitre des résultats (voir le tableau 11). On peut répartir ces critères entre les 4 catégories suivantes : 1) le problème de santé, 2) le traitement, 3) le test de dépistage et 4) le programme de dépistage.

Une revue narrative a été effectuée en vue de connaître l'importance du problème de santé (prévalence, incidence et gravité), le traitement de chacune des maladies et les défis éthiques, psychosociaux et organisationnels d'un programme. Une revue exhaustive (presque systématique, étant donné que l'évaluation de tous les articles n'a pas été faite en double), a été effectuée en vue d'évaluer la performance du test de dépistage, l'efficacité du dépistage et les aspects économiques d'un programme.

Des fiches synthèse des données probantes et de l'information sur chacune des maladies (incidence, gravité, méthode diagnostique et traitement) et de la performance des tests de dépistage relativement à la détection néonatale ont été rédigées et soumises à un comité d'experts afin qu'il y intègre le contexte québécois. On peut trouver l'ensemble de ces fiches synthèse dans un document d'accompagnement accessible sur l'Internet. Celles-ci ont ensuite servi de fondement à un exercice d'ordonnancement des maladies selon la pertinence d'en effectuer le dépistage. Les conclusions et les recommandations du présent document sont donc fondées sur la revue des données scientifiques et sur l'opinion d'experts et de représentants de la population.

2.1 Perspective d'analyse

Dans une perspective populationnelle, l'équilibre entre les avantages et les inconvénients de l'ajout au PQDNS de chaque maladie doit être évalué. Le cadre d'analyse présenté dans l'annexe B illustre les liens entre ce programme et les différents bénéfices (avantages) et effets indésirables (inconvénients) attendus. Les bénéfices attendus du dépistage néonatal ont été répartis entre les trois catégories suivantes : résultats intermédiaires (prise en charge thérapeutique avant l'apparition des symptômes), résultats proximaux (réduction des décompensations métaboliques, des décès précoces et de la morbidité) et résultats distaux (réduction de la morbidité et la mortalité tardive, amélioration de la santé et du bien-être de l'enfant, amélioration du placement scolaire, amélioration du bien-être et de la qualité de vie de la famille⁵). Du point de vue populationnel, les inconvénients du dépistage néonatal apparaissent particulièrement dans les effets indésirables du test (les faux négatifs (FN), les faux positifs (FP) et les anomalies biochimiques bénignes dépistées de manière concomitante), qui peuvent affecter l'ensemble des nouveau-nés soumis au dépistage. Le contexte organisationnel, les défis

⁵ Dans une analyse récente, une commission européenne juge que les bénéfices potentiels d'éviter une « odyssée » diagnostique à l'enfant ainsi que le choix reproductif éclairé relatif aux prochaines grossesses devraient être considérés dans les avantages du dépistage.

éthiques, psychosociaux ainsi que les aspects économiques entourant le programme de dépistage néonatal sont également considérés.

2.2 Questions d'évaluation

Concernant chacune des maladies, les questions suivantes se posent :

Importance du problème – Est-ce que le problème de santé est important? Quelles sont les données sur l'épidémiologie (incidence et prévalence) et l'évolution naturelle du problème?

Traitement – Existe-t-il des modalités thérapeutiques efficaces? Est-ce que ces modalités thérapeutiques procurent un meilleur résultat lorsqu'elles sont administrées en phase présymptomatique plutôt qu'à la suite de l'apparition des symptômes? Quels sont les effets indésirables associés aux modalités thérapeutiques jugées efficaces? Existe-t-il des lignes directrices de traitement fondées sur les données probantes?

Techniques de dépistage et de diagnostic – Quelle est la performance de la MS-MS (ou de la fluorimétrie, le cas échéant), à savoir quelles sont la fiabilité et la validité du test? Quel est le taux de faux positifs et de faux négatifs? Existe-t-il un seuil de positivité du test qui est reconnu? Trouve-t-on, au Québec, un examen ou un protocole de confirmation diagnostique fiable?

Dans une perspective populationnelle, les questions suivantes se posent :

Programme de dépistage néonatal sanguin – Quelle est l'efficacité d'un programme de dépistage néonatal sanguin?

Défis éthiques et psychosociaux – Quels sont les défis éthiques et psychosociaux d'un programme de dépistage néonatal sanguin? Est-ce que ce type de programme est socialement et éthiquement acceptable par les professionnels et le public? Quels sont les effets indésirables associés au Programme?

Défis organisationnels – Quels sont les défis organisationnels d'un programme de dépistage néonatal sanguin?

Aspects économiques – Quel est le rapport coût-efficacité d'un programme de dépistage néonatal sanguin?

2.3 Recherche d'information scientifique

Une recherche d'information scientifique a été effectuée par un bibliothécaire concernant chacune des dimensions de l'évaluation. Les stratégies de recherche d'information scientifique relatives à chaque question d'évaluation sont décrites en détail dans l'annexe C. Dans l'ensemble, nous avons opté pour des stratégies de recherche pointues de façon à repérer toutes les études potentielles.

2.3.1 Revues narratives

En ce qui concerne la description de l'importance du problème de santé et le traitement, nous avons d'abord exploré le portail des maladies rares et des médicaments orphelins, Orphanet. Les informations manquantes ont été complétées à partir de documents provenant d'organismes reconnus (par exemple ACMG et NIH), de revues systématiques ou de toute autre publication, quand les informations dans les sources précitées étaient incomplètes. En ce qui concerne les

données épidémiologiques, nous avons considéré tous les types de document, en priorisant les données provenant du Québec et du Canada lorsque celles-ci étaient disponibles. Les lignes directrices de traitement et des guides d'investigation des cas positifs ont été recherchées dans la base de données National Guidelines Clearinghouse (de l'AHRO) et dans Guidelines International Network (G-I-N).

Nous avons fait un résumé des défis éthiques, psychosociaux et organisationnels des rapports de l'AETMIS sur la MS-MS et le dépistage urinaire et fait une mise à jour de ces revues narratives. Les articles sélectionnés relativement aux autres questions d'évaluation ont aussi été examinés en vue d'en extraire les défis éthiques, psychosociaux et organisationnels.

2.3.2 Revues exhaustives

2.3.2.1 Performance du test de dépistage

Concernant l'évaluation de la performance des tests de dépistage, une mise à jour des revues systématiques publiées par l'AETMIS [2009; 2007] a été effectuée. Les critères d'inclusion et d'exclusion ont été les suivants :

Critères d'inclusion

- Études prospectives de dépistage populationnel concernant au moins 1 des 21 maladies d'intérêt
- Population de nouveau-nés faisant l'objet d'un dépistage à partir d'un échantillon sanguin prélevé sur papier buvard
- Études portant sur le dépistage par MS-MS ou par des tests enzymatiques fluorimétriques dans le cas du BIOT et de la GALT
- Études portant sur la performance d'un test de dépistage utilisé en première ligne ou d'un test de seconde intention
- Études rapportant suffisamment de données pour permettre de calculer la proportion de faux positifs (FP) parmi l'ensemble des nouveau-nés ayant participé au dépistage (et non uniquement sur l'ensemble des résultats positifs). Afin de permettre une meilleure interprétation des résultats, le nombre de FP a ensuite été ramené sur 100 000 (nombre de tests effectués sur des nouveau-nés).

Critères d'exclusion

- Résumés
- Études de dépistage chez des bébés à haut risque d'être atteints d'une EIM
- Études portant sur le dépistage des EIM à partir d'un échantillon d'urine
- Études ne rapportant pas le nombre de résultats vrais positifs (VP)
- Études rapportant des résultats de performance après un test de seconde intention dans un contexte de recherche uniquement plutôt que dans un contexte de dépistage populationnel

De plus, des recherches additionnelles (exhaustives mais pas systématiques) ont été effectuées afin de repérer des études rapportant des cas où un résultat FN a été obtenu lors du dépistage.

2.3.2.2 Efficacité des programmes de dépistage néonatal

Une revue exhaustive a été menée afin de repérer l'ensemble des revues systématiques, des études primaires ou tout autre document (à l'exclusion des résumés de conférence) portant sur l'efficacité des programmes de dépistage néonatal par les techniques pertinentes, relativement aux maladies ciblées. De plus, les rapports d'évaluation de programmes de dépistage néonatal ont été recherchés dans les bases de données de la littérature grise.

Critères d'inclusion

Les études retenues devaient répondre aux critères suivants :

- Étude comparative sur une population néonatale
- Intervention évaluée : programme de dépistage par spectrométrie de masse en tandem (MS-MS) qui inclut un groupe des maladies ciblées et dont l'analyse se fait à partir d'un échantillon sanguin (ou par des tests enzymatiques fluorimétriques dans le cas du BIOT et de la GALT)
- Intervention de comparaison : aucun dépistage (Les cas sont diagnostiqués lors de l'apparition des symptômes.)
- Résultats d'évaluation : décompensations métaboliques, décès, morbidité (tel que la déficience intellectuelle, le retard de développement), le placement scolaire ainsi que l'amélioration de la santé et du bien-être de l'enfant atteint et de sa famille

2.3.2.3 Aspects économiques

Nous avons effectué une mise à jour de la revue systématique des aspects économiques réalisée dans les rapports sur le dépistage sanguin par MS-MS [AETMIS, 2007] et sur le dépistage urinaire [AETMIS, 2009]. Les articles ciblés par la recherche documentaire sont les études de rapport coût-efficacité, de rapport coût-utilité et les modélisations de coûts du dépistage par MS-MS ou de programmes de dépistage néonatal des EIM publiés depuis 2009 inclusivement.

2.4 Processus d'évaluation

Une première sélection, à partir des titres et des résumés des études, a été effectuée par un des 4 chercheurs⁶ impliqués (BC ou JR). Les critères de sélection ont été appliqués sur le texte complet des études (CG ou BC). À la suite de leur sélection, une auteure (CG ou BC) a procédé à l'extraction des données; en cas de doute sur l'inclusion, un deuxième chercheur a été sollicité (BC ou AF). Les listes des études exclues ainsi que les motifs d'exclusion, concernant la performance des tests et concernant l'efficacité du dépistage, sont présentées dans les annexes D et E respectivement. L'évaluation critique des études a été faite par un des auteurs (BC ou CG). La recherche des biais spécifiques aux types de devis d'études retenues s'est faite de façon systématique, sans l'utilisation d'un outil particulier. En cas de doute sur l'effet des biais potentiels d'une étude dans l'analyse et l'interprétation des résultats, une seconde opinion a été demandée et la décision finale a été prise par consensus. L'extraction des données a été effectuée par un des auteurs (BC ou CG). Les décisions finales ont été prises par consensus. Les données extraites, présentées sous forme de fiches synthèse par maladie, ont été soumises au Comité d'experts en vue de leur validation.

⁶ Brigitte Côté (BC), Jolianne Renaud (JR), Cathy Gosselin (CG), Alicia Framarin (AF).

2.5 Formation du Comité d'experts et déroulement des travaux

Un comité constitué de 12 membres représentant les différentes disciplines concernées par le dépistage néonatal des EIM (génétique, médecine de famille, santé publique, conseil génétique, soins infirmiers, nutrition, biochimie médicale et médecine de laboratoire), le MSSS, les patients et les citoyens a accompagné l'équipe de projet. Le choix des participants a été fait en consultant les associations professionnelles et les groupes directement touchés par le dépistage. La liste des associations consultées et celle des membres du Comité sont présentées dans l'annexe F.

2.5.1 Validation des fiches synthèse

Le Comité s'est réuni cinq fois, de mai 2012 à janvier 2013. Les rencontres, d'une durée de trois heures chacune, ont eu lieu par visioconférence. Lors des rencontres, les données scientifiques sur les EIM ciblées et leur traitement, la pertinence du dépistage de chacune d'elles, les aspects techniques, les défis organisationnels, éthiques, psychosociaux et économiques du dépistage, particulièrement les défis rattachés au contexte québécois, ont été abordés. Des fiches synthèse ont servi de base à la discussion lors des rencontres avec le Comité d'experts. Les informations issues des discussions ont servi à compléter les données scientifiques présentes dans les fiches et à intégrer des données contextuelles. À la demande des membres du Comité, trois maladies additionnelles (déficit en biotinidase [BIOT], galactosémie [GALT] et hyperplasie congénitale des surrénales [HCS]) ont été également considérées, bien que la méthode de dépistage privilégiée de ces maladies ne soit pas la MS-MS. Lors de la validation des fiches, la discussion sur chaque maladie a permis de constater qu'une approche plus systématique devait être adoptée afin de mettre en lumière les avantages et les inconvénients du dépistage de chacune d'elle.

2.5.2 Processus d'ordonnancement

L'analyse de décision multicritères (ADM)⁷ dans le continuum de décision en soins de santé est un outil qui sert à soutenir la prise de décision et la définition de priorités de manière transparente [Goetghebeur, 2012; Tony *et al.*, 2011]. Elle constitue un cadre de travail générique, qui sert à évaluer des interventions et à faciliter leur priorisation selon un ensemble de critères décisionnels qui ont été validés. Cette analyse a été utilisée dans divers domaines (interventions pharmaceutiques, préventives, décisions de couverture). Face à la difficulté de se prononcer sur la pertinence de dépister chacune des maladies en procédant une maladie à la fois, il a été décidé de comparer les avantages et les inconvénients de dépister une maladie par rapport à toutes les autres. Concernant l'exercice réalisé dans le contexte du présent projet, l'ADM a été adaptée afin de procéder à l'ordonnancement des maladies (ou des groupes de maladies selon des marqueurs communs à plusieurs d'entre elles) dans un éventuel élargissement du programme de dépistage néonatal. Le processus est décrit en détail dans la section suivante, qui traite des résultats. Des informations sur la méthode et son adaptation à l'usage du Comité sont présentées dans l'annexe G. À la suite de la concertation, la version préliminaire du rapport a été revue et commentée par le Comité d'experts.

⁷ EVIDEM Collaboration. Demo & workshops results [site Web]. Disponible à : <https://www.evidem.org/demo-results.php> (consulté le 20 janvier 2013).

3 RÉSULTATS

Les sections 3.1 à 3.6 décrivent les résultats relatifs aux questions d'évaluation et les limites des données recueillies et traitées. La section 3.7 rapporte les résultats du processus d'ordonnement effectué en concertation avec le Comité d'experts. Des fiches synthèse relatives à chacune des maladies évaluées résument l'information sur la maladie (incidence, prévalence et gravité), son traitement (disponibilité, efficacité du traitement précoce, existence de lignes directrices) et la performance du test de dépistage de la maladie ciblée (faux négatifs (FN) et faux positifs (FP), test de seconde intention et disponibilité du résultat du test en temps opportun). Les fiches synthèse des maladies analysées sont accessibles sur le Web dans un document d'accompagnement.

Lors de la deuxième rencontre du Comité, une fiche synthèse préliminaire sur l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) a fait l'objet d'une discussion. Étant donné que la HCS est une maladie endocrinienne, le Comité a suggéré une démarche de consultation auprès d'endocrinologues. À la suite des commentaires reçus de divers experts consultés⁸ à l'échelle québécoise, canadienne et internationale, le Comité a conclu que la HCS ne devrait pas, à ce stade-ci, faire partie du processus d'ordonnement en vue de son ajout au programme élargi. Selon le Comité, l'ajout de la HCS au PQDNS devrait être revue lorsque les données nécessaires à l'interprétation du test seront diffusées aux laboratoires et que ce dépistage pourra faire l'objet d'un projet pilote.

3.1 Maladies ciblées, leur diagnostic et leur traitement

3.1.1 Incidence, prévalence et gravité

Les données sur l'incidence des 21 maladies ciblées proviennent des statistiques du Québec, de l'Ontario, des États-Unis, du site Orphanet et d'études internationales. La prévalence au Québec a été estimée selon l'expérience des membres du Comité et les données du Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH) [MSSS, 2009]. Les données relatives au nombre de décès (2000-2009) et d'hospitalisations (2007-2011), par classes de maladies, proviennent respectivement du Fichier des décès du Québec et du Fichier des hospitalisations (MED-ECHO). Ces données sont présentées à titre indicatif, car une sous-estimation du nombre des décès dus aux EIM est probable, un diagnostic d'EIM n'étant pas toujours établi, par exemple dans les cas de mortalité néonatale de cause inconnue [Dott *et al.*, 2006].

La connaissance sur l'épidémiologie des variantes des maladies et sur leur morbidité est en plein essor, grâce à l'implantation de programmes de dépistage à l'échelle mondiale. La gravité varie

⁸ La consultation d'experts du domaine (cités dans les remerciements) a permis de mettre en lumière la faible performance (nombre élevé de résultats faux positifs) du test de dépistage par MS-MS de la HCS. Le manque de spécificité du test initial, qui nécessiterait un test de seconde intention, s'explique en partie par l'influence de la prématurité et du poids à la naissance sur l'interprétation des résultats du test. Ces données ne sont pas disponibles présentement au Québec sur la requête de laboratoire du dépistage des nouveau-nés, mais pourraient l'être sous peu.

énormément selon la maladie et le phénotype-génotype. La gravité⁹ est décrite selon l'atteinte de divers systèmes, allant de la mort ou d'un risque constant de décompensation métabolique malgré le traitement et des séquelles permanentes (physiques et/ou intellectuelles) en l'absence d'un traitement précoce à des désagréments mineurs ou à un état asymptomatique. Dans une même maladie, l'expression des symptômes peut varier et il est parfois impossible de déterminer si l'enfant sera atteint d'une forme plus ou moins agressive de la maladie.

Les résultats relatifs à l'incidence, à la prévalence et à la gravité des maladies sont présentés dans les fiches synthèse, dans le document d'accompagnement. Les statistiques disponibles dans le fichier des décès et le fichier MED-ECHO sur le nombre de décès et le nombre d'hospitalisations sont résumées dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 Décès et hospitalisations liés aux erreurs innées du métabolisme (EIM) au Québec

EIM CIBLÉES	NOMBRE DE DÉCÈS* (2000-2009)	NOMBRE D'HOSPITALISATIONS† PAR ANNÉE (2007-2011)
Tous les troubles du métabolisme du cycle de l'urée : HHH, ASA, ARG, CIT-1, CIT-2	16	5 à 20
Tous les troubles de l'oxydation des acides gras : LCHADD, MTP, VLCADD, CUD	6	0 à 6
Groupe aciduries (dans le CIM-10) : IVA, PA, MMA, HMG, 3-MCC, BKT	2	14 à 20
HCY	0	0 à 1
GA-1	1	1 à 5
MSUD	1	1 à 4
GALT	1	1

Note : Concernant le MCD et le BIOT, il n'y a aucun résultat disponible; la signification des abréviations des maladies est présentée dans la section Sigles et abréviations du présent document.

* D'après le Fichier des décès du Québec

† D'après le Fichier des hospitalisations du Québec (MED-ECHO)

3.1.2 Confirmation diagnostique

Plusieurs organismes, dont l'ACMG¹⁰, ont publié des algorithmes d'investigation diagnostique. Ce type d'algorithme devra être adapté aux fins du PQDNS. Les examens diagnostiques servant à confirmer la présence de la maladie et à amorcer la prise en charge thérapeutique sont tous disponibles au Québec. En de rares cas, des tests confirmatifs plus complexes peuvent nécessiter qu'un échantillon soit envoyé à l'extérieur (par exemple les tests enzymatiques sur fibroblastes).

⁹ Séquelles neurologiques graves permanentes ou graves récidivantes (coma, épilepsie, etc.), retards de croissance et de développement graves permanents, atteintes hépatiques graves irréversibles, atteintes permanentes graves du système digestif, du système urinaire, du système cardiovasculaire ou du système immunitaire [Fernandes *et al.*, 2006].

¹⁰ American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). ACT sheets and confirmatory algorithms [site Web]. Disponible à : https://www.acmg.net/ACMG/Resources/ACT_Sheets_and_Confirmatory_Algorithms/ACMG/Resources/ACT_Sheets_and_Confirmatory_Algorithms/ACT_sheets_Homepage.aspx?hkey=1654e248-53f2-41a9-8d93-f3d96de05e0a (consulté le 22 février 2013)

3.1.3 Traitement

Les modalités thérapeutiques des EIM sont toujours diététiques, mais certaines peuvent nécessiter des traitements complexes, par exemple une transplantation hépatique (CIT-2, ARG, PA) ou rénale (MMA). Les données sur le traitement précoce que nous avons recueillies proviennent de la base de données Orphanet et d'études observationnelles, lorsque ces dernières étaient disponibles. Les études observationnelles sont des études de cas ou des séries de cas, parfois des séries de cas comparatives (cas repérés par dépistage néonatal comparativement aux cas repérés par l'observation de symptômes). Le traitement précoce (avant l'apparition de symptômes) semble efficace, dans la grande majorité des cas, pour éviter les séquelles graves de déficience intellectuelle ou le retard de croissance. Le traitement ne permet pas d'éviter complètement toutes les complications (par exemple le risque de décompensation métabolique, les problèmes neurologiques à long terme). Le PAQTMMH assure aux patients un accès aux produits nutritionnels thérapeutiques qui leur sont prescrits. Certains produits thérapeutiques ne sont pas inclus dans le PAQTMMH (par exemple la carnitine). Vu la rareté des maladies et l'impossibilité de réaliser des études d'intervention, les lignes directrices de traitement sont fondées sur des consensus d'experts et visent parfois un groupe de maladies (par exemple les troubles du métabolisme du cycle de l'urée). Bien que des traitements efficaces soient disponibles, l'efficacité réelle peut être compromise chez certains enfants issus de familles en situation de vulnérabilité qui ne recevraient pas les traitements de façon optimale.

3.2 Tests de dépistage

La spectrométrie de masse en tandem (MS-MS) constitue le test de dépistage privilégié de l'ensemble des maladies ciblées sauf deux, lesquelles requièrent des tests enzymatiques fluorimétriques, soit la galactosémie (GALT) et le déficit en biotinidase (BIOT). Tous les tests sont effectués à partir d'un échantillon de sang séché sur papier buvard, prélevé au talon du nouveau-né après l'ingestion de protéines, soit de 24 à 36 heures après la naissance, sans excéder 72 heures de vie¹¹. Le prélèvement est sans conséquence ni effet néfaste pour le nouveau-né [Laflamme *et al.*, 2006].

3.2.1 Spectrométrie de masse en tandem (MS-MS)

La spectrométrie de masse est une technique qui consiste à déterminer, à l'aide d'un spectromètre, la nature d'un échantillon de matière en séparant, en fonction de leur masse et de leur charge, les ions provenant des atomes ou des molécules qui le composent et en analysant le spectre que forme leur répartition au sein de l'ensemble [OQLF, 2009]. Dans le contexte du dépistage des EIM, la spectrométrie de masse en tandem (MS-MS) permet de quantifier les acides aminés et les acylcarnitines contenus dans l'échantillon sanguin. Chacune des EIM est associée à l'augmentation ou à la déplétion d'un ou de plusieurs de ces analytes, qui servent de marqueurs de la maladie. Une même maladie peut avoir plusieurs marqueurs et un marqueur peut être associé à plusieurs maladies. Le choix du marqueur principal fait généralement consensus alors que les marqueurs dits secondaires, qui servent à augmenter la spécificité et parfois la sensibilité du dépistage, varient beaucoup d'un programme de dépistage à un autre.

Une fois implantée, la MS-MS est une technique relativement simple, du fait qu'elle permet le dépistage simultané d'au moins une quarantaine d'EIM à partir d'un seul échantillon de sang.

¹¹ D^r Yves Giguère, biochimiste médical, communication personnelle, 8 avril 2013.

L'analyse est quantitative, entièrement automatisée et rapide; seulement quelques minutes par échantillon sont requises.

3.2.2 Tests enzymatiques fluorimétriques

Le dépistage de la GALT repose sur la catalyse du galactose-1-phosphate par l'enzyme galactose-1-phosphate uridylyltransférase, responsable de la maladie. Celui du BIOT repose quant à lui sur la mesure semi-quantitative de l'activité de l'enzyme biotinidase. Ces tests fluorimétriques sont généralement effectués à partir de trousse commerciales, dont les trousse DELFIA distribuées par PerkinElmer. La fluorescence émise lors des réactions est mesurée par un fluoromètre. Le CHU de Québec, fiduciaire du PQDNS, possède déjà deux analyseurs AutoDELFI[®] (système automatique de dosage immunologique) de PerkinElmer.

Ces tests fluorimétriques sont relativement simples à effectuer, mais chacun requiert un poinçon du papier buvard initial, alors qu'un seul poinçon est requis pour l'ensemble des EIM dépistables par MS-MS.

3.2.3 Performance du test

Le test de dépistage doit être simple, sécuritaire, précis et validé. Sa performance dépend de plusieurs facteurs, dont la prévalence de la maladie dans la population, le choix d'un ou de plusieurs marqueurs et du seuil de positivité, la présence ou l'absence de l'analyte d'intérêt dans l'échantillon sanguin au moment du prélèvement, la quantité de sang sur le buvard et les conditions de sa manipulation. La liste des études retenues aux fins de l'évaluation de la performance des tests est présentée dans l'annexe D. Les résultats de performance des tests concernant chaque maladie sont présentés sous forme de tableaux annexés aux fiches synthèse dans le document d'accompagnement. La **sensibilité des tests** de dépistage des 21 maladies est mal connue. Dans la plupart des études, cette donnée n'est pas mentionnée et lorsqu'elle est rapportée, elle s'accompagne souvent d'une mise en garde sur sa validité. Comme les études n'ont généralement pas inclus une longue période d'observation ni considéré des méthodes rigoureuses pour assurer de ne pas « louper » d'enfants atteints, la sensibilité est évidemment susceptible d'être surestimée. De plus, les tests de confirmation diagnostique ne sont réalisés que chez les nouveau-nés ayant obtenu un résultat positif au test de dépistage, ce qui, en théorie, ne permet pas d'évaluer la sensibilité d'un test.

Le **risque de résultats faux négatifs (FN)** est généralement faible mais tout de même présent, bien que beaucoup plus rare que le risque de résultats faux positifs (FP). Plusieurs facteurs peuvent être la cause d'un résultat FN. Dans le cas de certaines maladies (ex. : HCY et GALT), les analytes s'accumulent dans le sang seulement après que le nouveau-né ait ingéré des nutriments. Par exemple, chez le nouveau-né allaité au sein, l'augmentation de certains analytes dans le sang peut être retardée par rapport à un autre nouveau-né qui n'est pas allaité au sein. Dans le cas d'autres maladies, les analytes d'intérêt augmentent transitoirement dans les premières heures de vie. Si le prélèvement est retardé ou répété, la maladie n'est pas détectée (ex. : GA-1). Certaines maladies présentent des variantes au phénotype biochimique moins marqué ou intermittent (ex. : MSUD et GA-1), alors que dans le cas d'autres maladies (ex. : BKT et VLCADD) il y a un risque d'obtenir un résultat normal en l'absence de facteur de stress (par exemple un jeûne, une maladie ou une fièvre).

Concernant 12 des 21 maladies, aucun résultat FN n'a été repéré dans la littérature examinée. Dans le cas de 4 maladies (CIT-1, CIT-2, LCHADD et VLCADD), un seul résultat FN a été repéré sur

plusieurs millions de tests effectués sur des nouveau-nés. Concernant les 5 autres maladies (MMA, BKT, CUD, GA-1 et MSUD), on a repéré de 4 à 9 FN relativement à chacune d'elles. Les détails sur les FN repérés concernant chaque maladie sont présentés dans les fiches synthèse dans le document d'accompagnement. Certains résultats FN auraient pu être évités (marqueurs ou seuils en cours de validation) alors que d'autres, souvent associés à la nature de la maladie (phénotype biochimique faible, forme intermittente) n'auraient pu l'être. Néanmoins, 4 maladies (HCY, ARG, HHH et GALT) relativement auxquelles aucun résultat FN n'a été repéré dans la littérature consultée comportaient un risque connu d'obtention de résultats FN.

Les résultats faux positifs (FP) sont plus fréquents que les FN. Ils peuvent rapidement entraîner une surcharge des centres de référence en génétique médicale, en plus d'être une source d'inquiétude pour les parents. Les causes de résultats FP sont multiples. D'abord, la prématurité, le faible poids à la naissance, la nutrition parentérale, le groupe sanguin, l'hétérozygotie et le déficit grave en vitamine B12 chez la mère (causé par le végétarisme) peuvent modifier la concentration de l'analyte recherché. Dans le cas de certaines maladies (ex. : IVA et CUD), la présence dans le sang du nouveau-né de résidus d'antibiotiques administrés à la mère avant la naissance peut également être une cause de FP. De même, dans les cas de maladies dépistables par la mesure d'une activité enzymatique, la mauvaise manipulation de l'échantillon (exposition excessive à la chaleur ou à l'humidité) peut entraîner une baisse de cette activité pouvant être interprétée faussement comme un déficit enzymatique.

Par ailleurs, l'incapacité de la MS-MS (sans une étape préalable de chromatographie en phase liquide) à quantifier indépendamment des molécules de même masse (isomères), marqueurs de maladies distinctes, de même que la non-spécificité de la plupart des marqueurs d'une seule maladie font en sorte que le dépistage d'une EIM ciblée entraîne parfois la découverte fortuite d'autres maladies qui n'étaient pas ciblées par celui-ci. Il est également possible, concernant certaines EIM, que des cas maternels asymptomatiques qui n'ont pas été préalablement diagnostiqués soient découverts en l'absence d'atteinte du nouveau-né. Ces cas maternels ainsi que les cas détectés d'autres maladies graves que celles ciblées par le dépistage ne constituent pas de véritables FP et n'ont pas été considérés comme tel dans les calculs de performance. Par contre, cette information, dont les implications éthiques et organisationnelles sont importantes, est présentée dans les fiches synthèse des maladies et a été considérée dans l'évaluation de la pertinence du dépistage et dans l'ordonnancement des maladies.

Dans l'ensemble des études concernant les 21 maladies ciblées, la **spécificité des tests** est supérieure à 99,6 %. Au test de première intention, le nombre de FP rapporté pour 100 000 nouveau-nés varie beaucoup d'une maladie à une autre et entre les différentes études portant sur une même maladie. Leur proportion s'étend de 0 à 82 pour 100 000 nouveau-nés relativement à la MS-MS, selon la maladie, de 14 à 16 concernant le test enzymatique fluorimétrique de la GALT et de 0 à 338 concernant celui du BIOT (voir les fiches synthèse dans le document d'accompagnement).

Un **test de seconde intention** est disponible concernant 7 des 21 maladies (HCY, MSUD, IVA, MMA, PA, GA-1 et GALT). Il vise à réduire le nombre de cas FP orientés vers des services de confirmation diagnostique. Il s'agit d'un test que l'on effectue à partir de l'échantillon initial (second poinçon), lorsque le résultat du test de première intention est positif. Seuls les nouveau-nés qui obtiennent un résultat positif à ce second test sont orientés vers un centre de référence en génétique médicale. Autrement, les parents ne sont pas avisés et le résultat du premier test est considéré comme FP.

Le test de seconde intention généralement utilisé est la chromatographie en phase liquide couplée à la MS-MS (LC-MS-MS). Les appareils LC-MS-MS du CHU de Québec pourraient être réservés aux analyses de seconde intention à raison de deux demi-journées par semaine, par exemple¹². Concernant la performance des tests de seconde intention, le nombre de FP obtenu en situation réelle de dépistage est souvent mal connu. Aucun résultat n'a été repéré relativement à trois maladies (MSUD, GA-1 et GALT). Dans le cas de l'HCY et de l'IVA, la LC-MS-MS semble réduire, voire éliminer les FP, alors que dans le cas de la MMA et de la PA, elle serait moins performante.

Les **autres limites des études** relatives à la performance des tests incluent l'évolution (ajustement) des algorithmes (marqueurs et seuils de positivité) au fil du temps. Des modifications quant au moment du prélèvement ont également été rapportées. Les programmes débutent généralement par une étude pilote, dont les résultats sont parfois combinés à ceux de la phase dite de dépistage. Un obstacle additionnel à l'interprétation des données de performance est la comparabilité des études. Entre autres points, la définition d'un résultat FP varie. Il peut signifier qu'un nouveau-né soit orienté inutilement en confirmation diagnostique, alors que dans une autre étude, il peut également signifier qu'un nouveau-né soit rappelé inutilement pour la prise d'un second échantillon (requis pour répéter le test de première intention).

3.2.4 Fréquence d'apparition des différentes valeurs des tests

Afin que le dépistage d'une maladie puisse être jugé pertinent, la fréquence d'apparition des différentes valeurs du test dans la population cible doit être connue, et un seuil servant à déterminer un résultat positif doit être défini et accepté.

La concentration sanguine normale ou anormale de chacun des acides aminés et acylcarnitines chez un nouveau-né dépend entre autres de la population dont il est issu. Les seuils de positivité des tests varient donc d'un programme de dépistage à un autre. L'élargissement graduel d'un programme est donc nécessaire, afin que le laboratoire central puisse déterminer les seuils, en référence à la population québécoise de nouveau-nés. De plus, ceux-ci sont généralement ajustés en fonction de la prématurité, du poids à la naissance et de la disponibilité d'un test de seconde intention.

Récemment, Marquardt et ses collaborateurs [2012] ont conçu, grâce à la collaboration des spécialistes de 154 programmes de santé publique et laboratoires privés de 49 pays, un logiciel qui transforme le profil métabolique (acides aminés et acylcarnitines) d'un nouveau-né en un « score de vraisemblance » d'une EIM spécifique. Ce score est fonction du degré de chevauchement entre les valeurs obtenues chez une population saine et celles obtenues chez une population atteinte de la maladie concernée. L'outil est conçu de manière à améliorer l'interprétation d'un profil métabolique en réduisant les FN et les FP. Afin de mettre au point cet outil, des chercheurs ont répertorié les profils métaboliques de plus de 12 700 cas de 60 EIM différentes diagnostiquées à l'échelle mondiale.

La clinique Mayo du Minnesota, aux États-Unis, a d'abord utilisé le logiciel parallèlement à ses algorithmes décisionnels habituels pendant quelques années et a récemment commencé à l'utiliser de façon autonome. L'équipe du PQDNS du CHU de Québec, qui contribue à enrichir la banque des données internationales, commence à utiliser le logiciel en parallèle à ses

¹² Communication personnelle du Dr Yves Giguère lors d'une rencontre du Comité d'experts tenue en novembre 2012.

algorithmes et prévoit son implantation complète d'ici 2015, soit en guise d'outil complémentaire, soit à titre d'outil de première ligne servant à l'interprétation des profils métaboliques des nouveau-nés¹³.

3.2.5 Disponibilité du résultat du test en temps opportun

Afin que le dépistage d'une maladie soit justifié, il est primordial que le résultat du test soit disponible en temps opportun, c'est-à-dire avant l'apparition de symptômes caractéristiques ou graves de la maladie, ou du moins qu'il permette de devancer le diagnostic d'une maladie caractérisée par un risque de décompensation métabolique précoce. Une décompensation métabolique peut entraîner des séquelles permanentes ou même être fatale et doit être évitée.

En ce qui concerne la disponibilité du résultat du test en temps opportun, les études considérées ont été les mêmes que celles retenues aux fins de l'évaluation de la performance du test ou celles retenues aux fins de l'évaluation de l'efficacité du dépistage. On a recherché la proportion de cas symptomatiques avant la disponibilité des résultats des tests de dépistage et diagnostiques. Il s'agit d'estimations basées sur les études disponibles. Ces estimations comportent des limites, notamment en raison du petit nombre de cas (paucité) de maladies rares rapporté et du type d'études à la source de cette information¹⁴. De plus, cette information n'est pas systématiquement rapportée dans les études, surtout lorsqu'elle concerne des maladies dont les manifestations sont généralement tardives, ou très précoces, c'est-à-dire avant même que l'on n'ait pu effectuer le prélèvement ou le test.

Dans le cas de certaines des 21 maladies évaluées aux fins du présent document, le résultat du test n'arrive pas systématiquement en temps opportun. Cependant, cela ne s'applique jamais à l'ensemble des cas d'une maladie, car toutes les maladies qui comportent une forme néonatale comportent également des variantes qui se présentent plus tardivement, soit dans la petite enfance, dans l'enfance ou à l'âge adulte. La proportion des cas rapportés qui ont présenté des symptômes avant l'obtention du résultat du test de dépistage est présentée dans le tableau 2 et des données plus détaillées sont présentées dans les tableaux annexés aux fiches synthèse des maladies, dans le document d'accompagnement.

¹³ D' Yves Giguère, biochimiste médical, communication personnelle, 8 avril 2013.

¹⁴ Il s'agit d'études sur la performance des tests de dépistage ou sur l'efficacité du dépistage et non d'une revue systématique de tous les cas publiés dans la littérature relativement à chaque maladie rare.

Tableau 2 Proportion des cas rapportés qui ont présenté des symptômes avant l’obtention du résultat du test de dépistage

MALADIE	NOMBRE D'ÉTUDES	NOMBRE DE CAS SYMPTOMATIQUES	PROPORTION DES RÉSULTATS NON DISPONIBLES EN TEMPS OPPORTUN
HCY	1	0/2	0 %
MSUD	4	9/24	38 %
IVA	3	1/20	5 % + 1 décès
HMG	1	0/1	0 %
3-MCC	5	0/37	0 %
MCD	2	0/3	0 %
MMA	4	8/24	33 %
PA	5	3/11	27 %
GA-1	4	0/29	0 %
CIT-1	5	9/34	26 %
CIT-2	1	0/10*	0 %
ASA	3	1/5	20 %
ARG	1	0/1	0 % + 1 décès
CUD	4	1/14	7 %
LCHADD	3	2/13	15 % + 1 décès
MTP	3	3/6	50 %
VLCADD	3	1/10	10 %
GALT	1	2/14	14 %

Note : Concernant le BKT, l’HHH et le BIOT, il n’y avait aucune donnée disponible; la signification des abréviations des maladies est présentée dans la section *Sigles et abréviations* du présent document.

* 3 cas sur 10 présentaient des signes biochimiques de cholestase intrahépatique.

En Ontario, en 2011, le délai moyen entre le prélèvement de l’échantillon et la production du rapport de dépistage a été de 6,5 jours (médiane de 6 jours)¹⁵. Le rapport de résultat est donc disponible à 9 jours de vie du nouveau-né (médiane de 8 jours) [Dépistage des nouveau-nés de l'Ontario, 2012]. Au Québec, l’âge moyen du nouveau-né à la réception du prélèvement au laboratoire serait de 7,1 jours et l’âge du bébé au moment de l’orientation à l’un des centres de référence en génétique médicale serait de 11,1 jours¹⁶.

Enfin, bien que l’addition d’un test de seconde intention permette de réduire considérablement le nombre de FP dans le cas de certaines maladies, le délai additionnel à l’obtention du résultat

¹⁵ En Ontario, le délai moyen entre le prélèvement et la réception de l’échantillon au laboratoire a été de 3,3 jours (médiane de 3 jours) en 2011 [Dépistage des nouveau-nés de l’Ontario, 2012].

¹⁶ D^r Yves Giguère, biochimiste médical, communication personnelle, 12 mars 2013.

pourrait être critique dans le cas d'une maladie associée à un risque élevé de décompensation métabolique précoce (urgence métabolique).

3.3 Efficacité du dépistage

Plusieurs revues de la littérature sur le dépistage néonatal par MS-MS d'une ou de plusieurs EIM ciblées ont été repérées, dont un rapport de la PHG Foundation du Royaume-Uni [Burton et Moorthie, 2010] et une revue Cochrane sur l'homocystinurie uniquement [Walter *et al.*, 2011]. D'autres rapports d'évaluation des technologies de la santé (ETS) ont été repérés dans les dix dernières années et une excellente revue de ceux-ci est incluse dans le rapport de Burton et Moorthie. Aucun des rapports d'ETS ne traite de l'efficacité du dépistage à moyen ou à long terme. Nous avons donc fait une revue des études primaires publiées sur l'efficacité du dépistage depuis 2001. Aucune étude comparative randomisée comparant le dépistage des EIM à l'absence de dépistage n'a été repérée et deux études comparatives non randomisées [Wilcken *et al.*, 2009; Waisbren *et al.*, 2003] ont été retenues. Plusieurs études ont été repérées, dont quatre études observationnelles qui rapportent des résultats à moyen et à long terme [Lund *et al.*, 2012; Couce *et al.*, 2011a; Couce *et al.*, 2011b; Lindner *et al.*, 2011] de programmes de dépistage existants; elles sont décrites afin d'illustrer les résultats du dépistage en contexte réel d'implantation.

3.3.1 Limites des études primaires

Les études retenues évaluent l'efficacité de dépister un groupe de maladies (de 20 à 30 en général) dans un pays donné, et non chaque maladie individuellement. Ces études comparatives mais non randomisées, utilisent, pour groupe témoin, les cas diagnostiqués cliniquement dans un lieu géographique différent ne bénéficiant pas du dépistage ou une cohorte historique précédant le dépistage dans le même lieu géographique.

Plusieurs biais propres à ce type d'études font en sorte que les cas dépistés et ceux diagnostiqués cliniquement ne sont pas parfaitement comparables.

- Le biais de détection est le plus souvent désigné, dans les études retenues, comme la principale limite. En effet, d'une part, le dépistage peut permettre de détecter des cas qui n'auraient pas été diagnostiqués cliniquement (particulièrement les formes plus légères d'une maladie) et, d'autre part, les cas de décès fulminant, sans diagnostic clinique établi, diminuent le nombre de cas rapportés dans le groupe de cas non dépistés. Ces phénomènes expliqueraient pourquoi les études rapportent que l'incidence des maladies dans les populations dépistées est au moins le double et jusqu'à quatre fois celle des populations établies à partir de diagnostics cliniques [Burton et Moorthie, 2010].
- Le biais de vérification est toujours présent, car seuls les sujets ayant obtenu un résultat positif au test de dépistage auront un test diagnostique (test de référence, en anglais gold standard) afin de confirmer la présence de la maladie. Les FN devront ainsi être repérés par une surveillance des cas diagnostiqués après la période néonatale. Les études expliquent la manière dont la détection de ces cas est facilitée dans les programmes décrits (par exemple en concentrant l'expertise dans quelques centres au pays).
- Le biais de dépassement peut théoriquement être présent, puisque dans les études sur des cohortes historiques, les cas repérés par dépistage et ceux diagnostiqués cliniquement ne sont pas observés sur les mêmes périodes. Par contre, ce biais est moins important

concernant les maladies néonatales puisque par définition, elles sont présentes à la naissance et la survie est mesurée par l'âge au décès.

- Le biais attribuable à la progression de la maladie peut exister puisque les maladies à évolution et développement plus lents sont plus facilement détectées par un programme de dépistage que les maladies foudroyantes et très graves. La plupart des études mentionnent les cas de décès très précoces, qui surviennent avant le dépistage (ou avant l'obtention du résultat du dépistage) et tentent de confirmer le diagnostic.

Les études observationnelles présentent également des limites. L'âge du nouveau-né au moment du prélèvement n'est pas toujours le même, les périodes de suivi sont parfois très courtes, les outils de suivi ne sont pas standardisés ou parfois, aucun outil spécifique n'est utilisé.

3.3.2 Études comparatives

Tableau 3 Études comparatives retenues portant sur l'efficacité du dépistage

ÉTUDE ET PÉRIODE	EIM	POPULATION, NOMBRE DE CAS ET INCIDENCE CHEZ LES CAS DÉPISTÉS	POPULATION, NOMBRE DE CAS ET INCIDENCE CHEZ LES CAS NON DÉPISTÉS (DIAGNOSTIC CLINIQUE)	SUIVI MOYEN
Étude comparative, populationnelle, cas dépistés comparativement aux cas non dépistés chez les enfants				
Wilcken <i>et al.</i>, 2009 Australie 1994-2002	Près de 30 maladies	Programme de dépistage 1998-2002 N = 461 500 70 cas Incidence : 15,2 pour 100 000	Cohorte prédépistage 1994-1998 N = 1 017 800 Cohorte non dépistée 1998-2002 N = 533 400 116 cas Incidence : 7,5 pour 100 000	6 ans
Étude comparative, enfants atteints dont la maladie a été détectée par dépistage comparativement au diagnostic clinique				
Waisbren <i>et al.</i>, 2003 États-Unis 1999-2002	Plus de 20 maladies	Programme de dépistage (3 États) 1999-2002 Sous-groupe de la population dépistée N = n. d.	Cohorte État adjacent sans dépistage élargi 1999-2002 Sous-groupe de l'ensemble des cas diagnostiqués cliniquement N = n. d.	9 mois (dépistés) 34 mois (non dépistés)

Abréviations : EIM : erreur innée du métabolisme; N : nombre d'enfants; n. d. : non disponible

Wilcken et ses collaborateurs [2009]

L'étude australienne de Wilcken et ses collaborateurs [2009] repose sur une méthodologie clairement décrite et solide si l'on considère les difficultés inhérentes à ce type d'étude. Elle rapporte les résultats de santé de 3 groupes d'enfants suivis au moins jusqu'à l'âge de 6 ans (évaluation de 6 ans faite entre 5,5 et 6,5 ans), en ce qui a trait à mortalité et à la morbidité (handicap et performance scolaire) :

- Groupe 1 : Enfants ayant des symptômes, un diagnostic confirmé d'EIM ou étant décédés dans les 5 premiers jours de vie; le dépistage apporterait peu de bénéfices sur le plan médical, voire aucun.

Dans ce groupe, le taux de détection était 1,2 fois plus élevé que dans le groupe des enfants n'ayant pas été soumis au dépistage. Les troubles du métabolisme du cycle de l'urée et les aciduries organiques représentaient 72 % des maladies dépistées chez ces patients. Parmi les cas dépistés et les cas non dépistés, le taux de décès était de 50 %. Sur 22 survivants, 12 avaient un handicap intellectuel; ils représentent 16 % de tous les cas diagnostiqués.

- Groupe 2 : Enfants asymptomatiques à la naissance ou symptomatiques après 5 jours de vie, atteints d'une maladie relativement à laquelle le dépistage pourrait être bénéfique.

Dans ce groupe, le taux de détection était 2,2 fois plus élevé que dans le groupe des enfants n'ayant pas été soumis au dépistage. Les résultats concernant ce groupe sont présentés dans le tableau 4. Les résultats sont présentés sur une échelle populationnelle (nombre de cas pour 100 000 de population générale).

Tableau 4 Résultats de santé des cas dépistés et non dépistés (groupe 2 de l'étude australienne)

RÉSULTATS	GROUPE 2		
	CAS DÉPISTÉS N = 50	CAS NON DÉPISTÉS (DIAGNOSTIC CLINIQUE) N = 77	ÉCART
Décès avant 6 ans	1/50 (0,21/100 000)	9/77 (0,58/100 000)	n. d.
Décès entre 6 et 10 ans	0	3	n. d.
Handicap intellectuel significatif	0/27	12/42 (0,77/100 000)	n. d.
Décès ou handicap grave	2/28 (0,43/100 000)	21/50 (1,35/100 000)	RC : 3,1 (IC 95 % : 0,73-13,32)
Scolarisation en classes spéciales	1/27 (0,22/100 000)	24/42 (1,55/100 000)	RC : 7,14 (IC 95 % : 0,97-52,78)
Autres handicaps (mineurs ou de nature physique)	2,8/100 000	2,2/100 000	n. s.

Abréviations : IC : intervalle de confiance; N : nombre de cas; n. d. : non disponible; RC : rapport de cote; n. s. : non significatif

- Groupe 3 : Enfants ayant une maladie bénigne concernant laquelle le dépistage n'apporterait aucun bénéfice.

Dans ce groupe, le taux de détection était 4 fois plus élevé que dans le groupe des enfants n'ayant pas été soumis au dépistage. Aucun décès n'a été constaté et 2 enfants de la cohorte des cas non dépistés souffraient d'un handicap intellectuel qui n'était pas relié à l'EIM.

Dans leur analyse, les auteurs ont calculé le nombre de cas qui serait attendu dans la cohorte non dépistée (patients du groupe 2, à l'exclusion du MCADD), si l'on applique le taux de détection observé dans la cohorte de cas dépistés. À cette échelle populationnelle, les auteurs ont recalculé le RC, en y intégrant l'estimation des décès additionnels qui n'auraient pas été détectés. Cette estimation donne un résultat significatif (RC : 4,31 et IC 95 % : 1,03-18,08) quant à la mortalité, en faveur du dépistage.

Cette étude conclut qu'un dépistage étendu à l'ensemble des EIM visées représente un bénéfice pour les enfants à l'âge de 6 ans, sur le plan de la mortalité et des handicaps évités. Les possibles inconvénients sont moindres si la fréquence de résultats FP est maintenue faible et que les maladies bénignes ne sont pas incluses dans le dépistage systématique. Le biais de détection relatif aux cas ayant des variantes de la maladie et présentant des symptômes aigus semble peu présent (taux de détection de 1,2 fois plus élevé seulement).

Waisbren et ses collaborateurs [2003]

L'étude de Waisbren et ses collaborateurs [2003] présente de nombreuses limites, dont le biais de détection et de vérification. L'étude compare de façon prospective 2 groupes d'enfants atteints d'une EIM, nés aux États-Unis entre 1999 et 2002, soit une cohorte de 50 enfants (dont 20 enfants atteints de MCADD) chez lesquels la maladie a été détectée par le dépistage dans 3 États (Massachusetts, Pennsylvanie et Maine) et une cohorte de 33 enfants résidant dans un État voisin (tous les autres États de la Nouvelle Angleterre) sans programme de dépistage élargi et qui ont été diagnostiqués cliniquement. Ces cohortes représentent un sous-groupe de la population totale d'enfants atteints, en raison de refus de consentement à y participer ou d'incapacité à joindre la famille. Le dénominateur populationnel n'est pas connu. Concernant la cohorte des cas dépistés, 5 décès ont été rapportés, mais on ne connaît pas le nombre de décès potentiels dans la cohorte des cas diagnostiqués cliniquement. Les autres résultats de santé observés dans les deux cohortes sont présentés dans le tableau 5 qui suit. Le suivi est très court (voir le tableau 3).

Tableau 5 Résultats de santé des cas dépistés et des cas diagnostiqués cliniquement de l'étude américaine

RÉSULTATS (EN NOMBRE DE CAS ET POURCENTAGE)	CAS DÉPISTÉS N = 50	CAS NON DÉPISTÉS (DIAGNOSTIC CLINIQUE) N = 33	P
Complications médicales	10 (22 %)	21 (64 %)	< 0,001
Complications neurologiques	7 (14 %)	19 (58 %)	< 0,001
Hospitalisés au cours des 6 premiers mois	14 (28 %)	18 (55 %)	0,02
Nécessitant des services spéciaux	10 (20 %)	24 (73 %)	< 0,001
Développement mental (Échelle de Bailey < 71)	1 (2 %)	8 (42 %)	n. d.
Développement moteur (Échelle de Bailey < 71)	2 (4 %)	8 (42 %)	n. d.
Échelle d'adaptation de Vineland < 71	0	12 (36 %)	n. d.

Abréviations : N : nombre de cas; n. d. : non disponible

Ces deux études sur l'efficacité du dépistage montrent un effet positif du dépistage sur la mortalité et (ou) la morbidité lorsque le résultat du dépistage est disponible en temps opportun (avant la manifestation des symptômes). Bien que plusieurs résultats n'atteignent pas la signification statistique, une tendance positive forte est observée.

3.3.3 Études observationnelles

Les résultats de suivi à moyen et à long terme des cas dépistés chez des enfants dans le cadre de certains programmes ont été publiés; quatre études présentant un suivi de trois ans et plus sont présentées dans le tableau 6.

Tableau 6 Caractéristiques des études observationnelles des programmes de dépistage

ÉTUDE	EIM CIBLÉES, PÉRIODE ET MOMENT DU DÉPISTAGE	POPULATION, NOMBRE DE CAS ET INCIDENCE DES EIM DANS LE GROUPE DE CAS DÉPISTÉS	SUIVI MOYEN
Lund <i>et al.</i>, 2012 Danemark	2002-2011 25 maladies 4 à 9 jours (pilote) puis 2 à 3 jours de vie	N = 504 049 114 cas (102 nouveau-nés et 12 mères) Incidence : 22,6 pour 100 000	45 mois
Lindner <i>et al.</i>, 2011 Allemagne	1999-2004 Plus de 25 maladies, puis 2005-2009 Restreint à 12 EIM 2 à 3 jours de vie	N = 1 084 195 (1999-2009) 373 cas Incidence : 34,4 pour 100 000	39 mois
Couce <i>et al.</i>, 2011b Espagne	2001-2010 Plus de 25 maladies 5 à 8 jours (pilote), puis 3 jours de vie	N = 210 165 137 cas Incidence : 48,5 pour 100 000 (après exclusion de 35 cas d'hyperphenylalaninémie bénigne)	54 mois
Couce <i>et al.</i>, 2011a Espagne, province de Galicie	2000-2008 Plus de 25 maladies 5 à 8 jours puis 3 jours de vie (à partir de 2001)	N=ND Incidence : ND 31 cas	51 mois

Abréviations : EIM : erreur innée du métabolisme; N : nombre de nouveau-nés testés

Lund et ses collaborateurs [2012]

L'étude danoise de Lund et ses collaborateurs [2012] rapporte les résultats de santé des enfants chez lesquels l'une des maladies ciblées a été dépistée. Les auteurs décrivent également l'incidence, dans la décennie précédant l'implantation du dépistage, des maladies dépistées à partir de 2002, mais le suivi des enfants diagnostiqués cliniquement dans cette cohorte historique n'est pas rapporté systématiquement et par conséquent, l'étude n'a pas été retenue dans les études comparatives. Plusieurs limites de l'étude sont observées, à savoir :

- Des enfants nés durant la période du projet-pilote (1994-2002) et ayant présenté des symptômes très précoces n'ont pas subi de prélèvement de dépistage et sont décédés dans les premiers jours de vie; ces cas ne sont pas inclus dans le tableau des résultats de l'étude.
- Des problèmes organisationnels ont causé un délai dans la production des résultats, qui ne sont pas arrivés en temps opportun, créant ainsi un biais en défaveur du dépistage.
- L'évaluation des séquelles, lors du suivi, n'est pas effectuée à l'aide d'un outil standardisé.

Les auteurs décrivent les résultats de santé des enfants (n = 102) atteints de l'une des maladies ciblées qui ont obtenu un résultat positif au test de dépistage. Parmi ces 102 enfants, on ne rapporte aucun décès et 2 enfants atteints de GA-1 et de PA ont subi des décompensations

métaboliques graves. Par contre, leur résultat positif au dépistage n'avait pas fait l'objet d'un suivi à cause de difficultés organisationnelles, donc ils n'avaient pas reçu d'intervention et ont été diagnostiqués cliniquement. La grande majorité des cas dépistés étaient asymptomatiques lors du diagnostic (90 %) et ne présentaient aucune séquelle grave lors du suivi (94 %). Les auteurs comparent ces résultats à ceux des enfants de la cohorte historique diagnostiqués cliniquement (n = 81), où l'on rapporte 1 décès et 3 cas de décompensation métabolique grave. Les auteurs concluent que ces résultats ne permettent pas, pour le moment, d'évaluer l'impact réel du dépistage et de l'intervention précoce sur la mortalité et la morbidité, mais ils laissent entendre que le dépistage permet d'obtenir de bons résultats de santé relativement à plusieurs EIM. Les auteurs insistent sur l'importance du suivi des enfants ayant obtenu un résultat positif.

Lindner et ses collaborateurs [2011]

L'étude allemande de Lindner et ses collaborateurs [2011] décrit le suivi d'une cohorte chez lesquels l'une des maladies ciblées a été dépistée, sans groupe témoin. Elle rapporte les résultats de santé de 3 groupes distincts :

- Groupe 1 : 355 nouveau-nés n'ayant pas de symptômes et au sujet desquels une forte présomption d'EIM découle du dépistage; le dépistage pourrait être bénéfique.
- Groupe 2¹⁷ : 11 nouveau-nés symptomatiques diagnostiqués avant même le dépistage ou avant l'obtention des résultats du test; le dépistage apporterait peu de bénéfices sur le plan médical, voire aucun.
- Groupe 3¹⁸ : 11 patients à haut risque, qui ont subi un test de dépistage métabolique spécifique après la naissance (10 cas) ou un test prénatal (1 cas) à cause des antécédents familiaux; ils ne seraient pas visés par un dépistage, car ils sont déjà désignés à risque.

L'échantillon ciblé en vue de l'évaluation des résultats inclut 257 patients du groupe 1 (98 exclusions dont 88 enfants atteints d'hyperphénylalaninémie légère, 6 enfants de mères atteintes de 3-MCC et 4 enfants atteints d'une maladie non confirmée), 11 patients du groupe 2 et 11 patients du groupe 3. Après l'exclusion des 10 cas dits « perdus de vue » (ayant omis ou abandonné le suivi), 247 patients du groupe 1 étaient admissibles à l'évaluation. À l'âge de 3 ans et 3 mois (en moyenne), 125 enfants présentaient au moins 1 signe clinique relié à la maladie et 120 enfants avaient un QI < 85. Les résultats observés sont résumés dans le tableau 7.

¹⁷ Les maladies détectées chez les enfants de ce groupe sont la MSUD, la CIT-1, l'IVA, la MMA, la PA et la GALT.

¹⁸ Les maladies détectées chez les enfants de ce groupe sont la MSUD, l'ASA, le LCHADD, l'IVA et la GALT.

Tableau 7 Résultats de santé des enfants dépistés en Allemagne

GROUPES	SIGNES CLINIQUES (≥ 1)* N = 125	QUOTIENT INTELLECTUEL < 85 N = 120
Groupe 1 (dépistage de la PCU)	7/50 (14,0 %)	4/49 (8,2 %)
Groupe 1 (dépistage du MCADD)	3/32 (9,4 %)	1/32 (3,1 %)
Groupe 1 (dépistage sans PCU et sans MCADD)	12/30 (40,0 %)	2/26 (7,7 %)
Groupe 2 (symptomatique)	3/6 (50,0 %)	4/6 (66,7 %)
Groupe 3 (à haut risque)	1/7 (14,3 %)	3/7 (42,9 %)

Abréviations : N : nombre d'enfants présentant cette caractéristique; PCU : phénylcétonurie; MCADD : déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne

*Examen clinique standard permettant de détecter 32 signes cliniques reliés au système nerveux central, au système nerveux périphérique, aux muscles, au cœur, aux reins, au foie, aux yeux, à la peau, aux système hématopoïétique ou à la croissance.

Les résultats montrent que le dépistage des EIM (à l'exclusion du MCADD et de la PCU) donne des résultats de santé relatifs au QI comparables à ceux du dépistage de la PCU (en tant que référence), mais la présence de signes cliniques est plus importante que dans le cas de la PCU.

Couce et ses collaborateurs [2011a; 2011b]

En Espagne, le dépistage par MS-MS est fait sur un échantillon sanguin et un échantillon urinaire pris dans les premiers jours de vie. Sur plus de 200 000 tests de dépistage, la prévalence globale d'EIM dans cette cohorte était plus élevée que dans d'autres cohortes européennes et les auteurs [Couce *et al.*, 2011b] concluent à un taux de détection plus élevé dû au fait qu'un dépistage urinaire était fait en parallèle au dépistage sanguin. Le galactose et la cystine étaient mesurés dans l'échantillon urinaire afin de détecter la galactosémie et la cystinurie¹⁹. Dans les cas de résultat anormal au test sanguin par MS-MS, l'échantillon urinaire était analysé par MS-MS relativement à divers analytes et par chromatographie en couche mince relativement au galactose. Dans les cas de résultat positif au dépistage sanguin, l'échantillon urinaire a été utile à la confirmation diagnostique dans 44 % des cas. Pendant la période d'étude, 137 enfants atteints d'une EIM ont été détectés par le dépistage. Les résultats obtenus après un suivi moyen de 54 mois sont les suivants :

- 9 enfants (6,6 %) présentaient des symptômes avant l'obtention des résultats du dépistage; le dépistage apporterait peu de bénéfices sur le plan médical, voire aucun²⁰.
- 2 enfants présentaient un IDP ou un QI²¹ < 85; ces enfants étaient déjà symptomatiques lorsque les résultats ont été obtenus.
- 4 enfants (2,9 %) sont décédés (1 cas de MMA, 2 cas de PA et 1 cas de MCADD). Les 4 décès étaient reliés à une infection aiguë.
- 127 des 133 enfants survivants (95,5 %) étaient asymptomatiques au moment du suivi.

Couce et ses collaborateurs [2011a] ont également publié des résultats de suivi de 31 enfants hospitalisés dans une unité de soins intensifs (USI) de néonatalogie à cause d'une EIM dans la

¹⁹ Les auteurs justifient l'emploi de l'échantillon urinaire pour détecter la galactosémie (forme GALK), lorsque celui-ci est prélevé de toute façon, en se basant sur le coût plus élevé de la technique de détection sanguine du galactose total.

²⁰ Les maladies détectées chez les enfants de ce groupe sont la MSUD, la CIT-1, la MMA et la PA.

²¹ L'indice de développement psychomoteur (IDP) ou le quotient intellectuel (QI) était utilisé, selon l'âge de l'enfant au suivi. La limite de la normale était de 85 dans les deux types de test.

province de Galicie. Sur 31 enfants admis dans une USI et ayant reçu un diagnostic d'EIM, 22 avaient été diagnostiqués par dépistage et orientés en vue d'une hospitalisation, ainsi que le recommande le protocole du programme de dépistage. Le suivi des enfants a varié de 6 mois à 8 ans. Les enfants dont la maladie a été détectée par dépistage présentaient un IDP ou un QI significativement plus élevé que ceux ayant été détectés cliniquement (IDP ou QI de 106 comparé à 73, $p < 0,002$). Sur les 25 survivants après l'hospitalisation, 21 présentaient un IDP ou un QI > 85 ; les 4 patients ayant un IDP ou un QI inférieur à 85 étaient déjà symptomatiques à leur arrivée à l'hôpital. Les auteurs rapportent que le dépistage a permis une action plus rapide chez 10 patients, dont 4 étaient atteints de MSUD.

3.3.4 Synthèse des résultats sur l'efficacité du dépistage

Les études comparatives montrent des résultats bénéfiques du dépistage sur la mortalité, la morbidité ou le développement psychomoteur et la scolarisation, mais à cause des petits nombres de cas (paucité), ces résultats ne sont pas toujours statistiquement significatifs. La tendance observée est toujours en faveur du dépistage. La nécessité de soins spéciaux (plus élevée) et le nombre de complications neurologiques ou médicales (plus élevé) chez les sujets n'ayant pas été détectés par dépistage [Waisbren *et al.*, 2003] sont les résultats qui atteignent le seuil de signification statistique.

Les études observationnelles de cohortes soumises au dépistage montrent que la grande majorité (plus de 90 %) des enfants détectés par dépistage et traités ne présentent pas de séquelles graves lors du suivi à moyen terme (de 39 à 54 mois selon les études) et que la proportion d'enfants atteints d'une EIM ayant un QI ≥ 85 est plus élevée lorsque la maladie est détectée avant l'apparition des symptômes. Ces résultats semblent indiquer un probable effet bénéfique du dépistage sur la morbidité, mais le suivi des enfants détectés par dépistage doit être poursuivi à plus long terme.

3.4 Rapport coût-efficacité du dépistage

Les revues concernant le rapport coût-efficacité du dépistage sanguin de plusieurs EIM par MS-MS effectuées par l'AETMIS [2009; 2007] ont été mises à jour. Nous avons repéré une revue systématique des études économiques sur l'utilisation de la MS-MS concernant le dépistage néonatal de maladies métaboliques et sur l'applicabilité de cette information à d'autres contextes dans un but de prise de décision [Norman *et al.*, 2009b] que nous résumons ici. Depuis, trois études économiques ont été publiées, à savoir une étude économique faite sur le rapport coût-efficacité du programme australien [Norman *et al.*, 2009a], une étude sur le rapport coût-efficacité du dépistage concomitant de la GALT par fluorimétrie dans un programme de dépistage par MS-MS [Camelo Junior *et al.*, 2011] et une modélisation faite sur l'élargissement du programme de dépistage au Texas [Tiwana *et al.*, 2012].

La revue de Norman et ses collègues [2009b] a retenu 13 évaluations économiques pertinentes, publiées de 1997 à 2008, qui rapportent le coût par année de vie gagnée (AVG) ou par année de vie gagnée ajustée en fonction de la qualité (AVAQ). Les auteurs constatent l'hétérogénéité des études quant aux méthodes, aux coûts de base qui diffèrent d'un pays à un autre et à la prévalence des maladies en fonction du contexte particulier à chaque étude. Le manque de données sur le suivi à long terme des cas dépistés oblige à faire des estimations sur la progression de la maladie, les soins requis et l'espérance de vie. De plus, les outils de mesure de la qualité de vie n'ont pas été conçus en vue d'être utilisés chez les enfants. Les auteurs

concluent que, malgré ces différences méthodologiques entre les études et les limites des études, le consensus qui se dégage de l'ensemble de la littérature sur le rapport coût-efficacité semble militer en faveur du dépistage par MS-MS.

L'étude économique australienne de Norman et ses collègues [2009a] rapporte les coûts du programme de dépistage avec une perspective du système de santé, le coût du traitement, les années de vie gagnées (AVG) et les décès évités. Les auteurs concluent que le nombre d'années de vie gagnées est de 32,37 pour 100 000 et que le coût par AVG est de 10 779 dollars australiens, ce qui se compare favorablement avec les standards en vigueur [Norman *et al.*, 2009a]. La modélisation de Tiwana et ses collègues conclut que le dépistage engendre des coûts plus élevés, mais prévient la mortalité et la morbidité chez les enfants détectés par dépistage et génère davantage d'AVAQ [Tiwana *et al.*, 2012]. Le dépistage élargi présente donc un rapport coût-efficacité avantageux au Texas. Les limites mentionnées par les auteurs sont le manque de données sur plusieurs des maladies, sur les séquelles à plus long terme et leurs conséquences ou sur les traitements chroniques. Le rapport coût-efficacité de l'ajout du dépistage de la GALT par fluorimétrie a été jugé avantageux dans le contexte brésilien [Camelo Junior *et al.*, 2011].

Une modélisation faite en 2007 en Ontario et portant sur l'efficience de la MS-MS dans le dépistage de la PCU seule ou en association avec d'autres EIM [Cipriano *et al.*, 2007] est l'étude économique qui se rapproche le plus du contexte québécois et est donc rapportée plus en détail. Cette modélisation montre qu'il est plus avantageux d'effectuer un dépistage de plusieurs maladies simultanément. En ajoutant au dépistage de la PCU celui de toute maladie dont la combinaison se traduisait par un rapport coût-efficacité différentiel (RCED) inférieur à 100 000 dollars canadiens par AVG, on a constitué un ensemble de 15 maladies (14 en plus de la PCU). Les auteurs ont conclu que le scénario le plus avantageux (RCED égal à 65 373 \$ CA) était celui qui retient, en plus de la PCU, 9 autres maladies (MMA, HMG, MSUD, PA, VLCADD, CUD, GA-1, IVA, MCADD). Une limite importante de l'étude est qu'elle ne comptabilise que les AVG et ne tient pas compte des bénéfices sur la qualité de vie (AVAQ), lesquels sont très importants.

3.5 Défis éthiques et psychosociaux

Les défis éthiques et psychosociaux relatifs au dépistage néonatal sanguin sont nombreux. La présente section consiste en une revue narrative des différents défis éthiques soulevés dans la littérature, enrichie par les discussions avec les membres du Comité d'experts et le document publié récemment par le Comité d'éthique de santé publique (CESP) [2012] sur le dépistage néonatal sanguin. La perspective individuelle (le mieux pour l'enfant) et la perspective populationnelle (le mieux pour la société) se sont cotoyées dans les discussions et les points de vue sont rapportés plus bas sous trois sous-sections, à savoir les défis liés à la performance du test de dépistage, les défis liés à la divulgation des résultats secondaires et les défis liés à l'avancement des connaissances. Finalement, les recommandations du CESP ayant un intérêt pour l'élargissement du dépistage sont reprises.

3.5.1 Performance du test de dépistage

Le défi relié à la performance du test de dépistage concerne à la fois les préjudices causés par les résultats FN et FP. D'un point de vue éthique, les résultats FN sont généralement jugés moins acceptables que les résultats FP. Un programme de dépistage qui « loupe » des cas d'une maladie ciblée mine la confiance des utilisateurs à l'égard du système de soins de santé et celle des médecins à l'égard du test. Les résultats FN peuvent également procurer un faux sentiment

de sécurité qui pourrait retarder un diagnostic en diminuant la vigilance des parents et des médecins quant aux signes cliniques et aux symptômes.

Les résultats FP, quant à eux, causent des préjudices à la fois aux parents, aux nouveau-nés et au système de santé. Le suivi, les investigations diagnostiques plus poussées, parfois effrénées, l'attente des résultats et les traitements médicaux non justifiés découlant d'un tel résultat imposent un stress inutile aux parents et ne sont pas sans conséquence pour le nouveau-né. Cependant, les résultats de deux études semblent indiquer une tolérance élevée des parents au stress lié à un résultat FP [Mak *et al.*, 2012; Prosser *et al.*, 2008]. Prosser et ses collaborateurs [2008] émettent également l'hypothèse selon laquelle une bonne information sur le dépistage pourrait diminuer le stress parental. De plus, les auteurs d'une étude menée au Royaume-Uni sur la propension à payer pour un programme de dépistage élargi concluent que la possibilité qu'il y ait des résultats FP est une préoccupation relativement mineure chez les parents [Dixon *et al.*, 2012].

Les investigations diagnostiques inutiles et le conseil génétique offert aux parents au moment de l'orientation engendrent des coûts élevés pour la société. Il y a un coût de renonciation (*opportunity cost*), associé au dépistage [Baily et Murray, 2008]. Concernant les maladies à très faible prévalence (par exemple 1 cas détecté tous les 10 ans), il faut se demander si les besoins en ressources humaines et matérielles sont justifiables.

3.5.2 Divulgence des résultats secondaires du dépistage

Le cas des résultats secondaires est aussi problématique. Les résultats secondaires générés par un programme de dépistage néonatal sanguin incluent les cas maternels, les porteurs, les autres maladies non ciblées détectées en raison du fait que certains marqueurs sont communs à plusieurs maladies et les anomalies biochimiques bénignes ne nécessitant aucune intervention. Les responsables du Programme reconnaissent qu'il y a une obligation professionnelle de divulguer les résultats concernant une affection grave, mais ils ne considèrent pas comme justifiable la divulgation des résultats positifs relatifs à d'autres maladies qui ne sont pas jugées significatives sur le plan médical [CESP, 2012]. Toutefois, une difficulté réside dans l'interprétation de cette signification. Il peut y avoir un manque d'information concernant les manifestations cliniques de certaines maladies et les bénéfices à long terme de leur dépistage chez les enfants.

Par ailleurs, concernant certaines maladies, la divulgation permettrait d'éviter une certaine errance diagnostique associée à des symptômes non spécifiques. Toutefois, les préjudices associés au dévoilement des résultats secondaires incluent la surmédicalisation et la stigmatisation [Dhondt, 2010]. La divulgation de résultats secondaires a également un impact important sur les ressources médicales et professionnelles responsables de la prise en charge. À partir du moment où un enfant est orienté vers un centre de référence en génétique médicale, ainsi que le recommande le Programme, des obligations de services s'ensuivent et la capacité du système de santé à fournir des services de qualité rapidement doit être considérée.

Il serait souhaitable que la question de la divulgation des résultats secondaires fasse l'objet d'une analyse par le CESP concernant l'ensemble des nouvelles maladies qui seront ajoutées au Programme.

3.5.3 Recherche et avancement des connaissances

La recherche n'est pas l'objectif d'un programme de dépistage et sa pertinence dans le contexte d'un programme de dépistage ne fait pas partie du mandat de la présente évaluation. Puisque le Québec a un historique très riche en recherche sur les maladies génétiques, certains experts soulèvent l'opportunité de recherche que le dépistage pourrait offrir. Toutefois, l'utilisation des échantillons à des fins de recherche exige un consentement éclairé sur cette utilisation. Selon les experts, ce type de consentement est une activité complexe et, s'il était instauré, comporte un risque d'augmenter le refus des parents de consentir au dépistage. En rapport avec ces réflexions, l'entreposage des échantillons sanguins soulève des questions éthiques. Dans les faits, les échantillons normaux sont détruits après deux ans, une politique parmi les plus restrictives au monde, mais les données recueillies sont, quant à elles, conservées [CESP, 2012]. Donc, la question de l'utilisation des échantillons et des données à d'autres fins que le dépistage demeure entière ainsi que le coût de renonciation de ce type de recherche [Baily et Murray, 2008].

3.5.4 Avis du Comité d'éthique de santé publique (CESP)

La récente démarche du MSSS visant, entre autres, à ajouter au PQDNS le dépistage des syndromes drépanocytaires majeurs (SDM) et à produire de nouveaux outils de communication destinés aux parents a constitué une occasion de réfléchir à ces modalités. À la demande du MSSS, le Comité d'éthique de santé publique (CESP) a donc produit un document qui aborde les grands défis éthiques liés au dépistage néonatal sanguin sous trois aspects, à savoir l'information à transmettre aux parents, le consentement et la divulgation du statut de porteur. Relativement à chacun de ces aspects, le CESP s'est penché sur l'option la plus raisonnable à adopter. La liste des éléments pris en compte dans l'analyse des trois défis éthiques est présentée dans l'annexe H.

En ce qui concerne l'**information à transmettre aux parents**, le CESP croit que l'option la plus raisonnable est celle qui allie des modalités verbales et écrites, au cours du 3^e trimestre de la grossesse. Il importe également que les parents puissent obtenir une réponse aux questions que pourrait soulever cette information. Les valeurs qui ont préséance dans cette option sont la transparence, l'autonomie, le respect des personnes et l'équité.

En ce qui a trait au **consentement** des parents au dépistage, il est actuellement considéré comme implicite. Le droit de s'opposer aux tests est plus ou moins reconnu [Laflamme *et al.*, 2006]. Des avis d'experts concluent que la pratique actuelle du consentement implicite devrait être révisée [CESP, 2012]. Quant au CESP, il croit que l'option la plus raisonnable est celle du consentement explicite verbal, une option guidée principalement par les valeurs d'autonomie et de respect des personnes ainsi que de protection de l'enfant.

Le CESP croit également que le consentement général est plus raisonnable que le consentement spécifique selon les maladies, dans la mesure où il s'applique aux cinq²² maladies visées par le programme actuel. Cette question devrait donc être réévaluée dans le contexte de l'élargissement du Programme.

Enfin, en ce qui a trait à la **divulgation du statut de porteur** d'un SDM, le CESP se prononce en faveur d'un dévoilement systématique aux enfants devenus grands, à un moment opportun.

²² Pour le moment, les maladies visées par le PQDNS sont la PCU, la TYR-1, le MCADD et l'HC. Les SDM y seront ajoutés au cours de l'année 2013 [CESP, 2012].

Toutefois, selon le Comité d'experts, cette problématique ne touche pas les 21 maladies évaluées dans le présent rapport, puisque leur dépistage ne permettrait pas de détecter des porteurs.

3.6 Défis organisationnels

La présente section consiste en une revue des points majeurs soulevés dans les rapports précédents de l'AETMIS et par le Comité d'experts sur les défis organisationnels. Ils concernent les éléments suivants : 1) la gouverne; 2) les liens fonctionnels de coordination; 3) les ressources matérielles et professionnelles nécessaires; 4) les étapes distinctes du programme de dépistage (le dépistage, le suivi adéquat des cas dépistés chez les enfants); et 5) l'assurance de la qualité [DoH, 2007]. Tous ces éléments forment un tout indissociable et doivent être clairement établis afin d'assurer l'efficacité et l'efficience du Programme et l'obtention de résultats significatifs sur le plan de la santé. Une synthèse des commentaires du Comité d'experts sur ces éléments est présentée ci-après.

3.6.1 Gouverne, coordination et assurance qualité

Le PQDNS étant déjà en place, certains éléments ne sont pas pertinents, relativement au mandat de notre évaluation, mais le Comité d'experts a tenu à en réitérer l'importance en formulant certains commentaires à considérer dans le contexte de l'élargissement du Programme en vue de l'étendre à d'autres maladies.

Concernant la gouverne, il est important d'avoir un comité provincial du Programme qui soit responsable : 1) d'assurer un cadre de référence du Programme, y compris un plan de gestion et de suivi qui intègre les critères essentiels de qualité du NSC (voir le tableau 11); 2) d'ajouter des maladies au Programme ou d'en retirer; et 3) de s'assurer que les centres de référence en génétique médicale utilisent des protocoles uniformes de traitement, de prise en charge et de suivi concernant chacune des maladies. Ce comité devrait refléter les perspectives des gestionnaires, des professionnels, des parents et des organisations. Le MSSS a mis sur pied un comité consultatif sur le dépistage néonatal. Quant à l'assurance de la qualité, de nouvelles cibles à atteindre devraient être définies selon l'élargissement du Programme. Un système informatisé qui réunit l'information clinique et de suivi est au coeur de cette activité.

3.6.2 Processus du dépistage

Ainsi qu'il a été proposé dans deux précédents rapports de l'AETMIS [2009; 2007], le dépistage néonatal sanguin devrait être conçu comme un programme global et intégré qui comprend le dépistage initial, le suivi à court terme des tests positifs, la confirmation diagnostique et la prise en charge clinique initiale et à long terme. Ces étapes doivent être à la fois fonctionnelles et interreliées, et tous les professionnels participant au Programme doivent bien comprendre leur rôle et bien s'en acquitter. La formation des professionnels à toutes les étapes est essentielle. Dans les étapes précitées, les défis suivants ont été soulevés par le Comité d'experts :

- Le dépistage initial – Avant d'ajouter une nouvelle maladie au Programme, le laboratoire central devra convenir d'algorithmes (marqueurs et seuils de positivité) adaptés à la population desservie. L'utilisation de ces algorithmes nécessite une période d'ajustement et il se peut que ceux-ci doivent être modifiés, même après la période initiale d'ajustement.

- Le suivi à court terme des tests positifs – Comme plusieurs résultats positifs doivent être traités en urgence en raison du risque de décompensation métabolique précoce du nouveau-né, le temps est compté. L'organisation relative à la prise en charge des résultats positifs doit être clairement établie, efficace et doit permettre de répondre aux urgences en tout temps, y compris les fins de semaine, les congés fériés et les périodes de vacances.
- La confirmation diagnostique – La prise en charge par un médecin généticien et le suivi des enfants qui ont obtenu un résultat positif sont assurés dans les centres de référence du Programme. C'est là que l'on procède aux investigations visant à confirmer le diagnostic et que les parents reçoivent un conseil génétique. Selon le Comité d'experts, la répartition des cas dans les différents centres de référence devrait être bien planifiée, par réseau universitaire intégré de santé (RUIS), afin d'équilibrer la demande et les ressources disponibles tout en tenant compte, dans la mesure du possible, de la préférence des parents. Par ailleurs, il est important d'avoir des protocoles de confirmation diagnostique et l'endroit où les tests devraient se faire pour chacune des nouvelles maladies à ajouter au Programme doit être connu, afin d'éviter des délais. Les tests diagnostiques ne sont pas tous disponibles dans chacun des quatre centres de référence. Certains tests sont centralisés dans un ou deux des ces centres. Selon le Comité d'experts, cette situation entraîne des délais dans l'obtention des résultats. De plus, il pourrait y avoir, à la suite de l'ajout de maladies au Programme, un risque de surcharge d'un ou de plusieurs des laboratoires concernés, si la planification est inadéquate. Le projet Optilab sur l'organisation des services de laboratoire pourra ainsi être mis à contribution.
- La prise en charge clinique initiale et à long terme – En plus du diagnostic et du conseil génétique, les centres de référence assurent le suivi clinique à court et à long terme des cas diagnostiqués. Avec l'élargissement du Programme, il faudra prévoir une demande accrue pour ces services et l'on pourrait faire face à une pénurie d'expertise. Toutefois, concernant les neuf maladies qui sont déjà ciblées par le programme de dépistage urinaire, un transfert vers le programme de dépistage sanguin ne générerait pas de demande de services plus élevée. Comme dans le cas des examens de confirmation diagnostique, le traitement des nouveau-nés atteints devrait faire l'objet de protocoles établis par des médecins spécialistes impliqués dans la prise en charge, avant que le dépistage d'une nouvelle maladie ne débute. La plupart des traitements sont nutritionnels et font partie du Programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires (PAQTMMH) [MSSS, 2005].

3.6.3 Impact du dépistage sur le système de santé

Afin de mettre en perspective l'impact, sur le système de santé, de l'ajout de nouvelles maladies au Programme, une fiche concernant l'importance des ressources organisationnelles et professionnelles nécessaires pour le dépistage de chacune des maladies (voir le tableau I-7 de l'annexe I) a été rédigée. Les informations résumées concernent la nécessité ou non d'une structure de réponse rapide pour les urgences métaboliques, la disponibilité du test diagnostique au Québec, la nature du traitement, une projection du nombre annuel d'investigations diagnostiques ainsi que du nombre de résultats FP et de cas diagnostiqués sur une période de cinq ans.

Le calcul du nombre potentiel d'investigations diagnostiques par année est fondé sur les données suivantes : 1) une approximation du nombre annuel de naissances au Québec, soit 90 000; 2) la proportion de résultats FP observés dans les études les plus pertinentes retenues

aux fins de l'évaluation de la performance des tests; 3) une estimation du nombre de cas attendus selon l'incidence rapportée dans la littérature la plus pertinente disponible, en débutant par l'incidence au Québec, puis en Ontario, suivie de celle aux États-Unis ou toute autre disponible.

Concernant le nombre de cas d'urgence métabolique (lorsque cette donnée est jugée pertinente), on a considéré qu'il serait le même que celui des investigations diagnostiques. Lorsque le même marqueur (par exemple C5OH) détecte des maladies qui ne sont pas des urgences métaboliques et d'autres qui en sont, le résultat positif du test créera la même situation d'urgence.

Ces projections présentent de grandes limites, puisque l'incidence réelle des maladies ciblées est inconnue et que les algorithmes de dépistage qui seront déterminés par le laboratoire central ne sont pas encore connus. Cette description ne se veut donc en aucun cas une analyse complète de l'impact du dépistage sur le système de santé.

3.7 Résultats de l'ordonnancement

L'analyse de décision multicritères (ADM) est un outil adaptable à l'intervention et au contexte considéré. La démarche a suivi les trois étapes suivantes : 1) la détermination des critères et leur pondération, 2) la pondération (score) des maladies relativement à chaque critère, 3) la concertation finale sur les résultats obtenus.

Aux fins de l'exercice réalisé dans le contexte du présent projet, l'outil ADM a été adapté afin de procéder à l'ordonnancement des maladies (ou des groupes de maladies selon des marqueurs communs à plusieurs d'entre elles) en vue d'un éventuel ajout progressif au Programme de dépistage néonatal, puis de systématiser leur prise en considération par des méthodes quantitatives et qualitatives. Le fait que certaines maladies puissent être dépistées par le même marqueur a rendu cet exercice encore plus complexe, en ajoutant une étape finale de choix des marqueurs à retenir.

3.7.1 Détermination des critères et pondération

3.7.1.1 Détermination des critères

La première étape de la démarche consiste à déterminer les critères qui contribuent ou définissent la valeur de l'intervention. Une liste de critères propres au dépistage néonatal qui ressortaient de la littérature et des délibérations du Comité a été élaborée. Le Comité a discuté de la pertinence, de la non-redondance, de l'indépendance et du pouvoir discriminant (entre les maladies) de chacun des critères potentiels et a déterminé la liste des critères pertinents.

3.7.1.2 Pondération des critères

Par la suite, les experts ont individuellement pondéré les critères (sur 100), sur le plan de leur importance relative sur la décision. La pondération des critères a été examinée, puis confirmée par consensus. Les critères et leur pondération sont les suivants :

- Incidence et prévalence au Québec (8 %)
- Gravité de la maladie (15 %)
- Disponibilité du résultat du test de dépistage en temps opportun (19 %)

- Efficacité d'un traitement précoce (17 %)
- Faux positifs obtenus lors du test de dépistage (10 %)
- Faux négatifs au test de dépistage (17 %)
- Impact sur le système de santé (13 %)

La capacité d'un programme de dépistage à produire le résultat du test en temps opportun (avant l'apparition de symptômes), d'offrir un traitement efficace et en produisant le moins de faux négatifs possible sont les trois critères qui ont reçu le plus de poids. L'incidence est un critère moins important parce que les maladies sont rares et qu'il y a peu de données sur leur incidence réelle au Québec. La pondération ne tient pas compte de la disponibilité des données relativement à chaque critère.

3.7.2 Pondération des maladies

3.7.2.1 Pointage individualisé par critère décisionnel

Une fois les critères établis, une fiche informative succincte résumant l'information disponible sur chaque maladie et chacun des critères (voir l'annexe I) a été produite. Les fiches par critère rassemblent les informations les plus pertinentes par maladie, créent un format visuel favorable à la comparaison entre les 21 maladies et adaptent les informations de manière à les rendre applicables au contexte québécois (par exemple les projections du nombre d'investigations diagnostiques, de cas et de résultats FP). Les membres du Comité d'experts devaient ensuite attribuer un score de 1 à 3 mesurant la présence (ou l'importance relative au dépistage) ou non du critère relativement à chaque maladie. Ainsi, plus le critère représentait un effet positif important dans le dépistage d'une maladie, plus le score alloué était élevé. Le tableau 8 montre les scores moyens obtenus, attribués à chacune des maladies.

Tableau 8 Score moyen (sur 3) attribué à chacune des maladies selon les 7 critères décisionnels

MALADIE	INCIDENCE PRÉVALENCE	GRAVITÉ	TRAITEMENT	FAUX NÉGATIFS	FAUX POSITIFS	TEMPS OPPORTUN	IMPACT ORGANISATIONNEL
HCY	2,3	2,0	2,6	2,3	2,5	2,8	2,8
MSUD	2,6	3,0	2,3	1,1	2,2	1,1	1,8
IVA	1,1	2,8	2,1	3,0	2,0	2,1	1,7
HMG	1,2	1,7	2,7	2,9	1,3	2,4	1,3
3-MCC	1,9	1,6	1,1	2,9	1,3	2,8	1,3
BKT	1,1	1,6	2,5	1,2	2,4	2,7	2,8
MCD	1,2	1,9	2,2	2,9	1,4	2,8	1,2
MMA	2,5	2,8	2,1	1,1	1,3	1,7	1,5
PA	2,3	2,9	1,6	3,0	1,3	1,8	1,6
GA-1	2,2	2,9	2,6	1,3	2,3	2,6	2,7
CIT-1	2,0	2,7	2,1	2,2	2,8	1,8	2,0
CIT-2	2,0	2,0	2,3	1,8	2,8	2,0	2,1
ASA	2,6	3,0	2,0	3,0	3,0	1,6	2,3

MALADIE	INCIDENCE PRÉVALENCE	GRAVITÉ	TRAITEMENT	FAUX NÉGATIFS	FAUX POSITIFS	TEMPS OPPORTUN	IMPACT ORGANISATIONNEL
HHH	2,9	2,4	1,8	2,1	2,8	2,8	2,6
ARG	2,0	1,8	2,2	2,1	2,9	2,4	2,6
CUD	1,5	2,8	2,8	1,5	1,6	2,4	2,2
LCHADD	1,5	2,7	2,6	2,2	2,6	2,3	2,4
MTP	1,1	2,8	2,4	2,9	2,6	1,6	2,3
VLCADD	2,1	2,8	2,6	2,0	2,3	2,2	2,4
BIOT	1,9	2,1	2,8	2,8	1,4	2,9	2,0
GALT	2,8	2,8	2,2	2,3	2,1	1,8	1,5

Note : La signification des abréviations des maladies est présentée dans la section *Sigles et abréviations* du présent document.

3.7.2.2 Calcul du pointage pondéré

Une fois que les experts ont attribué, individuellement, une cote à chaque maladie et selon chaque critère, les résultats (voir le tableau 8) ont été traités à l'aide de l'outil EVIDEM afin d'obtenir un score final pour chaque maladie (voir le tableau 9). Ce score tient compte de la pondération accordée à chacun des sept critères décisionnels. Une description de l'outil EVIDEM est présentée dans l'annexe G.

3.7.2.3 Synthèse des résultats de l'ordonnancement

Les résultats de l'ordonnancement sont présentés dans le tableau 9. Comme certains marqueurs permettent de détecter plusieurs maladies, ce tableau a également intégré les marqueurs afin de faciliter la discussion sur l'ordonnancement final avec le Comité. Le pointage obtenu varie d'un maximum de 82 (± 5) dans le cas du HHH et de 82 (± 7) dans le cas de la HCY à un minimum de 61 (± 11) dans le cas de la MMA. Les écarts type sont assez grands, ce qui fait que les pointages se chevauchent et que le rang pourrait varier passablement si l'on tenait compte de cette variabilité. Le nombre restreint d'experts, soit 12, la nature des maladies (qui combinent des avantages et des inconvénients à être dépistées) et le petit nombre (paucité) de données probantes disponibles dans plusieurs cas figurent parmi les facteurs qui expliquent ces résultats. L'ordre est donc indicatif et la problématique des marqueurs communs donne une dimension additionnelle, qui nécessite une interprétation pratique des résultats par le Comité d'experts.

Tableau 9 Résultats de l'ordonnement des maladies selon le marqueur et le score obtenu

ERREURS INNÉES DU MÉTABOLISME CIBLÉES	ABRÉVIATION	MARQUEURS PRINCIPAUX	SCORE OBTENU EN % (ÉCART TYPE)	RANG DANS LA LISTE
Syndrome triple H	HHH	HCit ou Orn	82 (± 5)	1
Homocystinurie classique	HCY	Met	82 (± 7)	2
Acidurie argininosuccinique	ASA	Asa Cit	81 (± 10)	3
Acidémie glutarique type 1	GA-1	C5DC	79 (± 9)	4
Déficit en biotinidase	BIOT	Activité enzymatique	79 (± 10)	5
Hyperargininémie	ARG	Arg	77 (± 8)	6
Déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue	LCHADD	C16OH	76 (± 10)	7
Déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale	MTP	C16OH	74 (± 7)	10
Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue	VLCADD	C14:1	76 (± 13)	8
Acidémie isovalérique	IVA	C5	74 (± 7)	9
Citrullinémie classique	CIT-1	Cit	72 (± 11)	11
Citrullinémie de type 2	CIT-2	Cit	70 (± 8)	15
Défaut de captation de la carnitine cellulaire	CUD	C0	72 (± 12)	12
Galactosémie	GALT	Galactose total	71 (± 8)	13
Acidémie propionique	PA	C3	70 (± 5)	14
Acidémie méthylmalonique	MMA	C3	61 (± 11)	21
Déficit en holocarboxylase synthétase	MCD	C5OH C3	70 (± 9)	16
Acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique	HMG	C5OH	69 (± 9)	17
Déficit en bêta-cétothiolase	BKT	C5:1 C5OH	68 (± 9)	18
3-méthylcrotonyl glycinurie	3-MCC	C5OH	64 (± 12)	19
Leucinose	MSUD	Leu	63 (± 9)	20

Abréviations : Arg : arginine; Asa : acide argininosuccinique; C0 : carnitine libre; C3 : propionylcarnitine; C5 : isovaleryl carnitine plus 2-méthylbutyrylcarnitine; C5DC : glutaryl carnitine; C5:1 : tiglylcarnitine; C5OH : 3-hydroxyisovaleryl carnitine; C14:1 : tétradecenoylcarnitine; C16OH : hydroxypalmitoylcarnitine; Cit : citrulline; HCit : homocitrulline; Leu : leucine; Met : méthionine; Orn : ornithine.

3.7.3 Concertation finale

Le Comité d'experts s'est réuni une dernière fois afin de : 1) clarifier certains points sur l'ensemble des pointages ; 2) discuter de l'ordonnement des maladies ; 3) discuter du rôle des marqueurs et de leur impact sur l'ordonnement. Cette discussion a été suivie d'une

analyse critique de la méthode ADM, de ses limites et de son utilité en vue de faire des recommandations quant à l'élargissement du dépistage néonatal par MS-MS.

À la lumière de ces résultats et des facteurs organisationnels, le Comité propose trois vagues successives d'implantation des maladies dépistables par MS-MS, de la façon suivante (le gras indique les maladies dépistées actuellement par le PQDNU (dépistage urinaire)) :

- première vague : HHH, HCY, ASA, GA-1, ARG, LCHADD-MTP et VLCADD;
- deuxième vague : IVA, CIT-1, CIT-2, CUD, PA et MMA;
- troisième vague : MCD, HMG, BKT, 3-MCC et MSUD.

Le Comité considère que le dépistage du BIOT et de la GALT pourrait être implanté en parallèle des trois vagues, ou pourrait être remis à la troisième vague, car ces maladies ne sont pas dépistées par MS-MS et nécessitent l'implantation d'une nouvelle analyse. Ces deux maladies ont déjà fait l'objet de dépistage au Québec dans le passé. Le dépistage de la BIOT (de 1986 à 1988) aurait cessé en raison de la rareté des cas et du fait que le traitement précoce n'améliorerait pas le pronostic [Laflamme *et al.*, 2006]. Le dépistage de la GALT²³ n'aurait pas été poursuivi car tous les cas dépistés étaient déjà symptomatiques. Toutefois, aucun document rapportant les caractéristiques et les résultats de ces programmes n'a été repéré. La littérature actuelle soutient le dépistage de ces maladies [Lund *et al.*, 2012; Wolf, 2012; Cowan *et al.*, 2010; Freer *et al.*, 2010; Padilla et Lam, 2008].

Certains experts ont exprimé leur inconfort sur la position de la MSUD dans la troisième vague, ce qui pourrait susciter des réactions chez les cliniciens, en raison de la fréquence de cette maladie qui, au Québec, est possiblement plus élevée qu'ailleurs. Toutefois, cette dernière place s'explique par le faible score obtenu selon les deux critères suivants : 1) le temps opportun (critère ayant obtenu la pondération la plus importante) étant donné que 38 % des cas sont symptomatiques avant l'obtention du résultat du test de dépistage; et 2) le plus grand nombre de FN rapportés (critère ayant obtenu la 2^e pondération la plus importante) qui s'explique par les variantes d'apparition tardive ou intermittente de cette maladie.

Les experts attirent l'attention sur le défi que posera la gestion des résultats, lorsque les maladies seront traitées au fil des vagues d'implantation. Par exemple, une maladie de la troisième vague pourrait être détectée au cours de la deuxième vague²⁴.

3.8 Synthèse des résultats

Afin d'illustrer les 21 maladies, leurs caractéristiques et les projections en situation de dépistage, le tableau 10 résume les principaux résultats de prévalence estimée et de FP projetés.

²³ Selon les experts consultés, cette maladie aurait fait l'objet de dépistage au Québec, de 1982 à 1984.

²⁴ Le MCD, qui est préférentiellement dépisté par le marqueur C5OH, pourrait par exemple être détecté par le marqueur C3, qui sera analysé dans la 2^e vague.

Tableau 10 Prévalence estimée, projection de nombre de cas détectés et de faux positifs (FP) par maladie (et marqueur) et par vague d'implantation

	EIM CIBLÉES	MARQUEUR PRINCIPAL	URGENCE*	PRÉVALENCE ESTIMÉE	NOMBRE DE CAS PROJETÉS EN 5 ANS	NOMBRE DE FP PROJETÉS PAR AN	EIM DU PQDNU
1 ^{RE} VAGUE	HHH	HCit ou Orn		16 [†]	4	1 à 3	✓
	HCY	Met		> 20 [‡]	1	0	
	ASA	Asa	✓	~ 10 [‡]	3	0	✓
	GA-1	C5DC		8 [‡]	3	1 à 18	✓
	ARG	Arg		6 [§]	3	1	✓
	LCHADD	C16OH	✓	3 [§]	9	0 à 4	
	MTP			0	≤ 1		
	VLCADD	C14:1	✓	4 [§]	5	0 à 12	
	TOTAL				29	2 à 38	
2 ^E VAGUE	IVA	C5	✓	1 ou 2 [§]	8	0 à 21	
	CIT-1	Cit	✓	7 [‡]	3	0 à 5	✓
	CIT-2			Quelques [‡]	1		✓
	CUD	C0		0	8	4 à 34	
	PA	C3	✓	6 [‡]	2	1 à 82	✓
	MMA			5 [‡]	5		✓
	TOTAL				27	13 à 86	
3 ^E VAGUE	MCD	C5OH	✓	0	3	3 à 20	
	HMG			1 [§]	1		
	3-MCC			Plusieurs [‡]	16		✓
	BKT	C5:1		1 [‡]	2	0 à 4	
	MSUD	Leu	✓	14 [§]	5	0 à 11	
	TOTAL				27	3 à 35	

Abréviations : EIM : erreur innée du métabolisme; FP : faux positif; PQDNU : Programme québécois de dépistage néonatal urinaire

Note : La signification des abréviations des maladies et des marqueurs est présentée dans la section *Sigles et abréviations* du présent document.

* Urgence métabolique en raison de la maladie ou du marqueur principal utilisé

† Source : Debray et ses collaborateurs [2008].

‡ Les estimations sont celles du Comité d'experts.

§ Données du Programme alimentaire québécois pour le traitement des maladies métaboliques héréditaires (PAQTMHH)

|| Il existe un test de seconde intention par LC-MS-MS pour le marqueur C3.

Le tableau 11 présente une synthèse des critères du NSC et quelques constats relatifs à l'élargissement du dépistage néonatal sanguin dans le contexte québécois.

Tableau 11 Critères du NSC concernant l'analyse de la pertinence d'un programme de dépistage et synthèse de la situation actuelle au Québec relativement à l'élargissement du dépistage néonatal sanguin

CRITÈRES DU NSC MODIFIÉS	SITUATION ACTUELLE
1 PROBLÈME DE SANTÉ	
1.1 La maladie à dépister doit constituer un problème de santé important.	Oui
1.2 L'épidémiologie et l'évolution naturelle du problème de santé, y compris le développement de l'état latent au stade déclaré, sont comprises adéquatement [de façon satisfaisante] et il existe un facteur de risque, un marqueur de la maladie, un état latent ou un stade symptomatique précoce qui le rendent détectable.	Paucité des données probantes car maladies rares
1.3 Toutes les interventions préventives primaires praticables et efficaces ont été mises sur pied	Sans objet
2 TRAITEMENT	
2.1 Il existe un traitement ou une intervention efficace pour les patients détectés par dépistage et des preuves que le traitement précoce procure de meilleurs résultats que le traitement tardif.	Oui Effet variable selon la maladie
2.2 Des lignes directrices fondées sur les données probantes permettent de déterminer les patients à traiter et les traitements qui leur sont appropriés.	Oui, dans la majorité des maladies ciblées
2.3 La gestion clinique relative au problème de santé et les résultats de la prise en charge du patient doivent être optimaux avant la participation au Programme (afin d'assurer que le dépistage et son suivi soient effectués dans les meilleures conditions cliniques et administratives).	Doit être mis en place. Pas encore optimisé
3 TEST DE DÉPISTAGE	
3.1 Le test de dépistage doit être simple, sécuritaire, précis et valide (sensible et spécifique de l'anomalie recherchée, applicable à de grands nombres).	Oui
3.2 Les fréquences d'apparition des différentes valeurs du test pour la population cible doivent être connues et un seuil servant à déterminer un résultat positif doit être défini et accepté.	Seuils et algorithmes doivent être ajustés pour le Québec
3.3 Le test est acceptable par la population.	Oui
3.4 Il existe un guide convenu sur l'investigation clinique additionnelle concernant les personnes dont le résultat du dépistage est positif et sur les options offertes à ces personnes.	Oui Doit être adapté pour le Québec.
4 PROGRAMME	
4.1 L'efficacité du Programme à réduire la mortalité et (ou) la morbidité a été démontrée par des études de grande qualité.	Oui, mais paucité d'études comparatives et observationnelles de qualité
4.2 Il a été prouvé que l'ensemble du Programme (test, procédures cliniques, traitement et intervention) est cliniquement, socialement et éthiquement acceptable par les professionnels de la santé et le public.	Doit être mis en place avec prudence en tenant compte des défis éthiques soulevés.
4.3 Les avantages du Programme sont jugés supérieurs aux dommages physiques et psychologiques causés par les tests, les procédures cliniques et les traitements.	Oui, à divers degrés. Voir les résultats concernant chaque maladie et leur ordonnancement.

4.4 Le coût de renonciation du Programme en entier doit être jugé raisonnable par rapport aux dépenses globales pour les soins de santé requis.	Oui
4.5 Il faut un plan de gestion et de suivi du Programme intégrant les critères reconnus d'assurance de la qualité.	Doit être mis en place et intégrer le suivi des nouvelles maladies.
4.6 Le personnel et les installations nécessaires au test, aux interventions diagnostiques, au traitement et à la gestion du Programme doivent être disponibles dès le début du Programme.	Doit être mis en place. Il y a une opportunité de réorganisation des ressources en dépistage (urinaire et sanguin).
4.7 Il faut avoir examiné toutes les autres options de prise en charge de la maladie (amélioration du traitement, offre d'autres services, par exemple) afin de s'assurer qu'il n'existe pas de nouvelle intervention plus efficace ou que l'on ne pourrait faire mieux avec les ressources actuelles.	Oui, on peut faire mieux avec les ressources actuelles. Doit être mis en place. Il y a une opportunité de réorganisation des ressources en dépistage (urinaire et sanguin)
4.8 Des informations fondées sur les données probantes expliquant les conséquences du test, de l'investigation diagnostique et du traitement doivent être mises à la disposition des participants potentiels afin de les aider à prendre une décision éclairée.	Doit être mis en place. Voir le rapport du CESP [2012].
4.9 Il faut anticiper d'éventuelles pressions publiques visant à élargir les critères d'admissibilité au dépistage, à réduire les intervalles de dépistage et à augmenter la sensibilité du test, et être en mesure de justifier scientifiquement les décisions relatives à ces paramètres.	Oui, mais peu probable dans le contexte québécois

Abréviations : CESP : Comité d'éthique de santé publique; NSC : National Screening Committee (Royaume Uni)

Source : [UK NSC, 2003], modifiés par l'INSPQ [Laflamme *et al.*, 2006, p. 29]. Nous avons ajouté à la liste de critères de l'INSPQ, les critères 4.5 à 4.9 que l'on trouve dans la grille originale du NSC.

À partir des résultats présentés, on peut conclure que les critères du NSC pour recommander l'élargissement du dépistage en vue de l'étendre aux maladies ciblées concernant le problème de santé, son traitement, la technique de dépistage et le Programme sont partiellement remplis. En effet, afin de satisfaire pleinement à plusieurs des critères, des mesures devront être mises en place (gestion clinique, algorithmes, définition de seuil de positivité, plan de gestion et suivi du Programme, information aux familles, etc.), des ressources devront être déployées et des lignes de conduite devront être adoptées concernant la divulgation des résultats secondaires.

DISCUSSION

Plusieurs rapports d'évaluation des technologies, revues systématiques et études économiques ont été publiés sur le dépistage néonatal sanguin par MS-MS. Aux États-Unis, le dépistage est très large (36 maladies et plus) alors que dans certains pays, dont le Royaume-Uni, il est plus restreint. Plusieurs pays (Allemagne, Australie, Taïwan) ont commencé par une phase pilote et ont ensuite retiré certains marqueurs ou exclu certaines maladies, après l'évaluation des résultats de leur programme. La nature des maladies génétiques fait en sorte que l'incidence dans un lieu géographique varie selon le pool génétique de la population ciblée. Les conclusions des rapports produits dans d'autres pays, ou les résultats d'études de performance du test de dépistage faites ailleurs, doivent être examinées à la lumière de cette réalité et de la réalité organisationnelle. De plus, au Québec, certaines maladies génétiques sont plus fréquentes qu'ailleurs.

La pertinence de l'élargissement du PQDNS en vue de l'étendre aux 21 EIM « candidates », dont 9 sont déjà visées par le PQDNU, est d'abord analysée à la lumière des critères du NSC.

Concernant les **techniques de dépistage**, la performance de la MS-MS et de la fluorimétrie, le cas échéant, est bonne, bien que les données sur la sensibilité du test soient incomplètes et susceptibles de présenter des biais méthodologiques. La spécificité est très élevée. Les marqueurs de chaque maladie ont une performance variable, mais acceptable en général. Le plus grand inconvénient est le taux de FP relatif aux maladies ciblées et le nombre de maladies non ciblées ou d'anomalies biochimiques bénignes, détectées en concomitance lors du dépistage, dont le nombre exact n'est pas connu. Cet effet indésirable associé au test de dépistage constitue un défi éthique, car il a un impact sur les parents concernés. Toutefois, on rapporte que l'impact négatif psychologique sur la famille est moindre que prévu alors qu'il n'y pas de données au regard de l'effet sur la santé. L'effet des FN est beaucoup moins documenté, mais ces derniers peuvent miner la confiance du public et des professionnels envers le dépistage. Les seuils de positivité varient selon les populations ciblées et les approches en place dans les différents programmes de dépistage. Une période d'ajustement permettra de déterminer le seuil de chaque analyte relatif à toute nouvelle maladie dépistée par MS-MS au Québec. Un projet novateur international en cours permettra, d'ici deux à trois ans, d'obtenir un résultat pour chaque maladie spécifique (basé sur des profils biochimiques) et non par analyte. Le Québec y participe déjà, prévoyant l'implantation complète du logiciel en 2015. Des lignes directrices et des algorithmes sur l'investigation clinique additionnelle après un dépistage positif sont disponibles ailleurs et pourraient être adaptés au contexte québécois. Un pourcentage non-négligeable de cas de certaines maladies présente des symptômes très précocement (moins de sept jours de vie). Dans ces cas, le résultat du dépistage pourrait ne pas être disponible en temps opportun.

La pertinence de l'élargissement du programme de dépistage néonatal s'évalue également à la lumière de l'efficacité, du rapport coût-efficacité, de l'acceptabilité et de la faisabilité dans le contexte québécois. La démonstration de l'**efficacité** du programme de dépistage est fondée sur des études comparatives non randomisées portant sur des cohortes historiques ou concomitantes dans le même lieu. Certains biais inhérents à ce type d'études sont minimisés dans les études de grande qualité. Les études montrent une prévalence plus élevée des maladies en présence du dépistage et cela peut s'expliquer par les deux hypothèses suivantes : 1) on

détecte un plus grand nombre de cas qui ne développeront pas de manifestations physiques de la maladie (variantes moins agressives); et 2) dans la cohorte de cas non dépistés, des décès auraient pu ne pas être désignés comme étant reliés à une maladie ciblée. Une étude de bonne qualité montre des résultats bénéfiques à moyen terme (6 ans) sur la mortalité, la morbidité, le développement (moteur et intellectuel) et la scolarisation normale, mais à cause des petits nombres de cas (paucité), ces résultats n'atteignent pas la signification statistique. Des études sur l'évaluation de programmes de dépistage commencent à peine à être publiées. Les cohortes de suivi des programmes de dépistage existants montrent des résultats de santé prometteurs pour les enfants survivants, surtout pour ceux qui obtiennent le résultat du test en temps opportun, soit avant l'apparition des symptômes.

La synthèse effectuée dans la plus récente revue des études économiques, conclut que le dépistage par MS-MS a un rapport coût-efficacité avantageux [Norman *et al.*, 2009b]. Les trois études économiques plus récentes, publiées depuis cette revue, confirment également que le dépistage élargi est coût-efficace. Les modélisations, dont une a été faite au Canada, appuient cette conclusion, dans le scénario où plusieurs maladies sont dépistées. Les modélisations sont particulièrement sensibles au taux de FP (spécificité), qui fait grimper les coûts du programme en raison des investigations diagnostiques nécessaires [Hubbard, 2007]. Examinant les limites des modélisations et des études économiques, les auteurs soulignent que les coûts et les résultats à long terme sont peu connus et que cela ajoute une incertitude. Le défi majeur des études économiques est le résultat. En effet, plusieurs études se limitent aux années de vie gagnées (AVG) et ne prennent pas en compte les années de vie ajustées pour la qualité (AVAQ). Bien que le fait de sauver des vies constitue un résultat sociétal significatif, le traitement précoce permet d'éviter des séquelles importantes (sur le QI et le développement) et a un effet sur le placement scolaire et la qualité de vie. L'intégration sociale des enfants qui survivent est une valeur ajoutée indéniable. Le manque de données sur ces résultats, concernant chaque maladie particulièrement, constitue le principal obstacle aux études économiques. De toutes récentes lignes directrices publiées sur l'évaluation des études économiques sur le dépistage néonatal [Langer *et al.*, 2012] et la publication des résultats de santé à moyen terme des programmes de dépistage existants nous permettent d'espérer des études économiques d'intérêt qui pourront aider la prise de décision dans le futur. Finalement, le coût de renonciation d'un programme de dépistage néonatal a été soulevé dans la littérature [Baily et Murray, 2008], lorsque l'investissement nécessaire vient en concurrence avec d'autres programmes destinés à soutenir la petite enfance. Le coût de renonciation d'élargir le Programme est difficile à chiffrer au Québec. Toutefois, le fait qu'un programme de dépistage urinaire de 9 des 21 maladies ciblées soit déjà en place implique qu'une bonne partie des ressources nécessaires sera déjà présente dans le contexte d'un remplacement par un programme de dépistage sanguin de ces mêmes maladies, ce qui offre un horizon prometteur.

L'acceptabilité sociale est un phénomène évolutif qui peut varier dans le temps. Le Québec a été un pionnier du dépistage néonatal et le dépistage urinaire (échantillon envoyé par les parents à trois semaines de vie) est très bien accepté. L'**acceptabilité** clinique, éthique et sociale semble donc être présente au Québec, en ce qui concerne les professionnels de la santé, les familles des patients et le public. Dans le cas du PQDNS, on doit s'assurer d'obtenir un consentement éclairé, ainsi que l'exigent les articles 10 et 11 du Code civil du Québec; des modalités ont été proposées par le CESP en 2012. Les informations pertinentes à la prise de décision éclairée devront être transmises aux familles dans des formats et des médias variés. D'éventuelles pressions publiques contre un programme de dépistage, comme il y en a eu aux États-Unis, n'ont pas été observées au Québec jusqu'à présent et ne sont pas anticipées, en autant que la détermination des

maladies ciblées représente un véritable avantage pour l'enfant. Le Regroupement québécois des maladies orphelines a soulevé le fait que le dépistage – maintenant abandonné – d'anomalies biochimiques bénignes lors du dépistage urinaire a causé des inquiétudes inutiles à plusieurs familles québécoises dans le passé. Il faut donc rester vigilant sur le dévoilement de ces anomalies (résultats secondaires du dépistage) et avoir en place un processus transparent accompagné d'un algorithme décisionnel. Une ligne de conduite devrait être déterminée de façon plus détaillée en concertation avec le CESP. Les avantages du Programme sont jugés supérieurs aux dommages physiques et psychologiques causés par les tests, les procédures cliniques et les traitements des maladies ciblées. Par contre, certaines maladies présentent plus d'avantages que d'autres à être dépistées et le processus d'ordonnancement a permis de rendre transparente et de standardiser l'évaluation des avantages et des inconvénients. Le Comité d'experts a pondéré les critères décisionnels en donnant un poids important à la disponibilité des résultats en temps opportun, à l'efficacité du traitement et à l'absence de FN. La présence de FP et la détection de variantes bénignes ont aussi été mises de l'avant en tant que critère d'importance à cause des inconvénients que cela occasionne à la famille et de l'effet sur l'utilisation des ressources. Il serait important que les défis éthiques du dépistage soient gérés avec soin avant l'élargissement du Programme et que les maladies qui bénéficieraient le plus du dépistage soient priorisées en vue de leur ajout au Programme.

La **faisabilité** d'un programme est reliée aux défis organisationnels. Les éléments à prendre en considération sont la quantité des ressources humaines et matérielles, l'expertise nécessaire, la disponibilité d'information aux professionnels et aux familles, la formation des ressources et l'organisation des services. Notre revue de ces problématiques a montré que les ressources nécessaires à la prise en charge des patients dépistés sont présentes, mais très limitées. D'abord, en ce qui a trait aux services de laboratoire, afin d'assurer la production des résultats en temps optimal (et opportun), des ressources permettant d'assurer un contact fluide avec les familles des enfants dépistés, sept jours sur sept, et l'optimisation des tests de seconde intention sont nécessaires. Quant à la consultation et au conseil génétique, puisque plusieurs cas dépistés se révéleront FP, il y aura une demande accrue de consultations urgentes en génétique médicale. Les capacités respectives des centres de référence sont inégales et les ressources étant déjà très sollicitées, une augmentation minime peut créer un effet « boule de neige » ainsi qu'une surcharge. Pour cette raison, une implantation graduelle, par vagues successives d'ajout de maladies au Programme, permettra au système de santé de s'ajuster à la demande et de cibler les ressources nécessaires d'une étape à l'autre. Une réorganisation à l'échelle provinciale devra être proposée, en fonction d'objectifs d'accessibilité équitable aux expertises.

La gouverne du Programme doit être clairement définie. Un programme de dépistage élargi ne saurait voir le jour sans assurance qualité et sans évaluation de l'efficacité (résultats de santé à moyen et à long terme des enfants atteints d'une EIM détectée par dépistage). Cela peut permettre de retirer certaines maladies du Programme, si les bénéfices escomptés ne sont pas observés [Dhondt, 2010]. Cette étape cruciale permettra au PQDNS de réajuster la liste des maladies ciblées au départ, à la lumière de la situation réelle d'incidence au Québec et de la meilleure connaissance des variantes et des formes présentes localement.

La discussion ne peut être menée sur chacune des maladies, mais les éléments décisionnels s'appliquant à chacune, de même que leurs limites, sont décrits dans les annexes du présent document. Concernant le critère de l'importance de la **maladie**, l'incidence de chacune des maladies est faible, mais le groupe de maladies est prévalent. Concernant la gravité, les maladies sont toutes potentiellement graves, bien que les variantes de certaines maladies puissent être moins agressives et même asymptomatiques. L'évolution naturelle de ces maladies est peu

connue; certaines présentent des formes à manifestation néonatale et d'autres apparaissant chez l'adulte.

Concernant le **traitement**, les modalités thérapeutiques sont le plus souvent des interventions diététiques, couplées parfois à des interventions pharmacologiques. Certaines maladies nécessitent une transplantation hépatique ou rénale. Lors des manifestations aiguës, l'hémodialyse est parfois nécessaire. Les données sur le pronostic et l'efficacité des traitements varient selon les maladies. Toutefois, des études observationnelles montrent un meilleur pronostic lorsque les traitements sont administrés précocement. Les bénéfices du traitement précoce sont significatifs sur les séquelles à long terme évitables (développement neuromoteur et intellectuel) et sur la fréquence des décompensations métaboliques. L'efficacité du traitement varie selon les maladies. Des lignes directrices de traitement relatives aux maladies ciblées sont souvent disponibles.

À partir de la littérature revue et en tenant compte de la rareté et des limites des études, on peut conclure que, relativement à chacune des 21 maladies évaluées, les avantages du dépistage sont clairement présents et que ses inconvénients, dans une perspective populationnelle, existent également et varient en importance selon les maladies et les marqueurs ciblés. L'analyse à l'aide des critères du NSC démontre globalement la pertinence de l'élargissement du PQDNS dans certaines conditions, mais la paucité de données dans certains cas ou la qualité de la preuve (études non randomisées) renforcent l'importance du processus délibératif consensuel fait avec le Comité d'experts. Celui-ci est également d'avis qu'il faut aller de l'avant avec un élargissement du Programme, tout en restant prudent sur la quantité de maladies à y ajouter et réaliste sur la faisabilité dans les conditions actuelles du système de santé. Afin de soutenir le décideur, la méthode ADM, novatrice quant à ce genre de prise de décision, a servi à l'ordonnancement des maladies; les forces et les limites de l'approche sont examinées. Les arguments en faveur ou à l'encontre de l'élargissement concernant chacune des 21 maladies ont été évalués à l'aide de ce processus transparent et participatif avec le Comité d'experts. Cela a généré un ordonnancement des maladies quant à leur position comparative dans l'équilibre avantages- inconvénients de dépister chacune d'elle. Plusieurs processus d'ordonnancement ont été repérés dans la littérature. L'un, effectué par le MAS en Ontario en 2003, a retenu pour critères l'incidence, le traitement, le rapport coût-efficacité différentiel et la disponibilité du test dans d'autres territoires de compétence. Le processus suivi par l'ACMG avec un groupe d'experts aux États-Unis en 2006 a été critiqué par les pairs. Il consistait en deux phases. D'abord les experts se sont prononcés sur les caractéristiques et la disponibilité du test, des services diagnostiques et des traitements, en vue de produire un premier ordonnancement. Une revue systématique des données probantes a ensuite été faite par deux experts et l'ordonnancement a été ajusté en fonction de ces données.

Le processus d'ADM, adopté par l'INESSS et le Comité d'experts, pose également des limites. La première **limite** est la non-disponibilité des données concernant plusieurs critères de décision. Aussi, dans le cas de certains critères, dont le traitement, une revue systématique n'a pas été possible, vu le temps alloué. Par contre, une revue exhaustive, des stratégies de recherche documentaire très pointues et une recherche dans les références des articles repérés, suivis d'une validation par des experts, pallient en partie cette limite. Une autre limite est posée par le choix et la pondération des critères, qui constituent une étape propre au groupe qui entreprend la démarche. Un autre groupe pourrait avoir un point de vue très différent sur les poids relatifs des critères, d'où l'importance d'avoir un comité représentatif des divers acteurs clés. La transparence de la démarche est son atout, puisque les poids et leur impact sur les résultats sont connus, ce qui est différent d'un consensus d'experts habituel. Les résultats finaux de

l'ordonnancement, de même que les critères retenus par le Comité d'experts, reflètent la paucité des données probantes en vue de distinguer ces maladies rares les unes des autres, dans l'équilibre avantages-inconvénients du dépistage. Malgré toutes ces limites, le processus systématisé et transparent de prise de décision a été apprécié par le Comité et a permis une discussion ouverte sur les divers défis.

CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

L'élargissement du dépistage néonatal sanguin est une question d'actualité. Plusieurs pays sont en questionnement sur les maladies à y inclure ou à en exclure, et les résultats des programmes existants commencent à peine à être publiés. Comme il s'agit de maladies rares, l'information sur l'incidence de chacune et sur l'efficacité à long terme de leurs modalités thérapeutiques est mal connue ou incomplète. Néanmoins, les données disponibles semblent indiquer que le dépistage de plusieurs EIM apporte une amélioration à court et à moyen terme des résultats de santé des enfants atteints lorsque ces maladies sont détectées en temps opportun. De plus, un programme élargi peut être à la fois efficace et avantageux si le nombre de résultats FP est maintenu faible. Les tests de dépistage sont performants dans le cas de toutes les maladies, mais une surveillance constante des algorithmes de dépistage s'avère nécessaire afin d'assurer l'efficacité du programme.

Les défis de consentement éclairé et de divulgation des résultats secondaires doivent être examinés afin de mettre en place les façons de faire optimales permettant d'éviter les écueils éthiques. La réorganisation des ressources en place pour le dépistage néonatal contribuerait à assurer l'efficacité des services. Toutefois, selon les experts consultés, un programme élargi nécessitera l'ajout des ressources additionnelles.

Un élargissement par vagues d'implantation permettrait au laboratoire central d'intégrer progressivement de nouvelles façons de faire (définition et ajustement des algorithmes et implantation de tests dits « de seconde intention ») et aux centres de référence de s'ajuster aux nouvelles demandes d'investigation diagnostique et de consultation en génétique, parfois urgentes, et de suivi des cas diagnostiqués. La gestion centrale par le PQDNS devra s'assurer que les parents des enfants ayant obtenu un résultat positif soient contactés et rencontrés dans des délais acceptables et que les cas détectés puissent bénéficier d'une prise en charge adéquate. De l'avis des experts, l'élargissement du PQDNS devrait être soutenu par la mise en place d'une gouvernance centrale et une évaluation continue, y compris le suivi des résultats de santé des enfants ayant obtenu un résultat positif et la surveillance des cas FN potentiels. Une étude économique serait un atout dans les décisions futures quant aux choix des maladies à dépister au Québec.

À la lumière de son évaluation, l'INESSS conclut qu'il serait pertinent de dépister toutes les maladies ciblées dans le présent document dans le contexte de l'élargissement du PQDNS, mais à des degrés divers, et fait les recommandations suivantes :

1. L'élargissement du PQDNS au dépistage par MS-MS des maladies ciblées doit être fait de façon progressive en vue d'une implantation en trois vagues successives, à savoir :
 - première vague : HHH, HCY, ASA, GA-1, ARG, LCHADD-MTP et VLCADD;
 - deuxième vague : IVA, CIT-1, CIT-2, CUD, PA et MMA;
 - troisième vague : MCD, HMG, BKT, 3-MCC et MSUD.
2. Le dépistage du BIOT et de la GALT doit être instauré parallèlement à l'élargissement du dépistage par MS-MS.

3. Les conditions organisationnelles nécessaires à l'élargissement d'un dépistage en vue de l'étendre à l'ensemble de ces maladies doivent être en place et incluent notamment :
- une gouverne du programme de dépistage néonatal selon un mandat clair;
 - des ressources suffisantes ayant trait aux urgences métaboliques potentielles, au conseil génétique et aux services de laboratoire, organisées dans une vision d'ensemble pour le Québec;
 - un cadre relatif à la divulgation des résultats secondaires;
 - des protocoles de confirmation diagnostique et de suivi faisant consensus parmi les cliniciens.

RÉFÉRENCES

- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Spectrométrie de masse en tandem et dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme : rapport technique. Rédigé par Héla Makni, Carole St-Hilaire, Laura Robb, Kathy Larouche et Ingeborg Blancquaert. Montréal, Qc : AETMIS; 2007. Disponible à : http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/AETMIS/Rapports/DepistageGenetique/2007_03_Mono.pdf.
- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). La pertinence du dépistage néonatal urinaire des erreurs innées du métabolisme réalisé au Québec. Rapport préparé par Jolianne Renaud et Pierre Dagenais. ETMIS 2009;5(1):1-103.
- Auray-Blais C, Cyr D, Drouin R. Quebec neonatal mass urinary screening programme: From micromolecules to macromolecules. J Inherit Metab Dis 2007;30(4):515-21.
- Baily MA et Murray TH. Ethics, evidence, and cost in newborn screening. Hastings Cent Rep 2008;38(3):23-31.
- Bonafé L et Ballhausen D. Le dépistage sélectif des maladies métaboliques au cabinet du pédiatre. Paediatrica 2005;16(5):11-4.
- Boneh A, Beauchamp M, Humphrey M, Watkins J, Peters H, Yapfeto-Lee J. Newborn screening for glutaric aciduria type I in Victoria: Treatment and outcome. Mol Genet Metab 2008;94(3):287-91.
- Burton H et Moorthie S. Expanded newborn screening: A review of the evidence. Cambridge, Royaume-Uni : PHG Foundation; 2010. Disponible à : <http://www.phgfoundation.org/reports/5504/>.
- Camelo Junior JS, Fernandes MI, Jorge SM, Maciel LM, Santos JL, Camargo AS Jr, et al. [Newborn screening for galactosemia: A health economics evaluation]. Cad Saude Publica 2011;27(4):666-76 (article en portugais dont le titre original est : Avaliação econômica em saúde: triagem neonatal da galactosemia).
- Campos Hernandez D. [Tandem mass spectrometry as screening for inborn errors of metabolism]. Rev Med Chil 2011;139(10):1356-64 (article en espagnol dont le titre original est : Tamiz de los errores innatos del metabolismo por espectrometría de masas en tándem: principales biomarcadores).
- Cheng KH, Liu MY, Kao CH, Chen YJ, Hsiao KJ, Liu TT, et al. Newborn screening for methylmalonic aciduria by tandem mass spectrometry: 7 years' experience from two centers in Taiwan. J Chin Med Assoc 2010;73(6):314-8.
- Cipriano LE, Rupa CA, Zaric GS. The cost-effectiveness of expanding newborn screening for up to 21 inherited metabolic disorders using tandem mass spectrometry: Results from a decision-analytic model. Value Health 2007;10(2):83-97.

- Comeau AM, Larson C, Eaton RB. Integration of new genetic diseases into statewide newborn screening: New England experience. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004;125C(1):35-41.
- Comité d'éthique de santé publique (CESP). Avis sur le Programme québécois de dépistage néonatal sanguin – Volets information, consentement et dévoilement du statut de porteur. Québec, Qc : Institut national de santé publique du Québec (INSPQ); 2012. Disponible à : http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1551_AvisPQDNS_VoletsInfoConsentDevoilStatutPorteur.pdf.
- Couce ML, Bana A, Boveda MD, Perez-Munuzuri A, Fernandez-Lorenzo JR, Fraga JM. Inborn errors of metabolism in a neonatology unit: Impact and long-term results. *Pediatr Int* 2011a;53(1):13-7.
- Couce ML, Castineiras DE, Boveda MD, Bana A, Cocho JA, Iglesias AJ, et al. Evaluation and long-term follow-up of infants with inborn errors of metabolism identified in an expanded screening programme. *Mol Genet Metab* 2011b;104(4):470-5.
- Cowan TM, Blitzer MG, Wolf B. Technical standards and guidelines for the diagnosis of biotinidase deficiency. *Genet Med* 2010;12(7):464-70.
- Debray FG, Lambert M, Lemieux B, Soucy JF, Drouin R, Fenyves D, et al. Phenotypic variability among patients with hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria syndrome homozygous for the delF188 mutation in SLC25A15. *J Med Genet* 2008;45(11):759-64.
- Department of Health (DoH). Collaborative commissioning of National Screening Programmes. Londres, Angleterre : DoH; 2007. Disponible à : <http://www.screening.nhs.uk/getdata.php?id=14345>.
- Dépistage des nouveau-nés de l'Ontario. Annual report to the Newborn and Child Screening Subcommittee: Calendar year 2011. Ottawa, ON : Newborn Screening Ontario / Dépistage des nouveau-nés de l'Ontario; 2012.
- Dhondt JL. Expanded newborn screening: Social and ethical issues. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 2):S211-7.
- Dionisi-Vici C, Deodato F, Roschinger W, Rhead W, Wilcken B. 'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: Long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(2-3):383-9.
- Dixon S, Shackley P, Bonham J, Ibbotson R. Putting a value on the avoidance of false positive results when screening for inherited metabolic disease in the newborn. *J Inherit Metab Dis* 2012;35(1):169-76.
- Dott M, Chace D, Fierro M, Kalas TA, Hannon WH, Williams J, Rasmussen SA. Metabolic disorders detectable by tandem mass spectrometry and unexpected early childhood mortality: A population-based study. *Am J Med Genet A* 2006;140(8):837-42.

- Ensenauer R, Fingerhut R, Maier EM, Polanetz R, Olgemoller B, Roschinger W, Muntau AC. Newborn screening for isovaleric acidemia using tandem mass spectrometry: Data from 1.6 million newborns. *Clin Chem* 2011;57(4):623-6.
- Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berghe G, Walter JH. Inborn metabolic diseases: Diagnosis and treatment. 4^e éd. Heidelberg, Allemagne : Springer; 2006.
- Ferrante D, Garcia Marti S, Glujovsky D, Lopez A, Regueiro A. [Efficacy of expanded newborn screening in postnatal testing]. Buenos Aires, Argentine : Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS); 2005 (rapport en espagnol dont le titre original est : Utilidad de la pesquisa neonatal ampliada en el rastreo postnatal). Disponible à : http://www.iecs.org.ar/administracion/files/20051101095549_267.pdf.
- Feuchtbaum L, Lorey F, Faulkner L, Sherwin J, Currier R, Bhandal A, Cunningham G. California's experience implementing a pilot newborn supplemental screening program using tandem mass spectrometry. *Pediatrics* 2006;117(5 Pt 2):S261-9.
- Frazier DM, Millington DS, McCandless SE, Koeberl DD, Weavil SD, Chaing SH, Muenzer J. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(1):76-85.
- Freer DE, Ficicioglu C, Finegold D. Newborn screening for galactosemia: A review of 5 years of data and audit of a revised reporting approach. *Clin Chem* 2010;56(3):437-44.
- Goetghebeur MM. Les approches multicritères dans le continuum de décision pour les interventions en santé : que peut-on en attendre? [Séminaire du DASUM, Université de Montréal, 13 juin 2012]. Disponible à : <https://www.evidem.org/docs/2012/2012-06-13-UdeM-Seminaire-DASUM-MGoetghebeur-slides-v2.pdf>.
- Hsieh CT, Hwu WL, Huang YT, Huang AC, Wang SF, Hu MH, Chien YH. Early detection of glutaric aciduria type I by newborn screening in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2008;107(2):139-44.
- Huang HP, Chu KL, Chien YH, Wei ML, Wu ST, Wang SF, Hwu WL. Tandem mass neonatal screening in Taiwan—Report from one center. *J Formos Med Assoc* 2006;105(11):882-6.
- Hubbard HB. Expanded newborn screening for genetic and metabolic disorders: Modeling costs and outcomes. *Nurs Econ* 2007;25(6):345-52.
- La Marca G, Malvagia S, Casetta B, Pasquini E, Donati MA, Zammarchi E. Progress in expanded newborn screening for metabolic conditions by LC-MS/MS in Tuscany: Update on methods to reduce false tests. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(Suppl 2):S395-404.
- Laflamme N, Fortier M, Lindsay C, Turgeon J. Rapport d'évaluation du programme québécois de dépistage sanguin des maladies génétiques chez le nouveau-né. Montréal, Qc : Institut national de santé publique du Québec (INSPQ); 2006. Disponible à : <http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/484-RapportDepistageSanguin.pdf>.

- Langer A, Holle R, John J. Specific guidelines for assessing and improving the methodological quality of economic evaluations of newborn screening. *BMC Health Serv Res* 2012;12:300.
- Lindner M, Gramer G, Haegi G, Fang-Hoffmann J, Schwab KO, Tacke U, et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases - Report of 10 years from South-West Germany. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:44.
- Lindner M, Abdoh G, Fang-Hoffmann J, Shabeck N, Al-Sayrafi M, Al-Janahi M, et al. Implementation of extended neonatal screening and a metabolic unit in the State of Qatar: Developing and optimizing strategies in cooperation with the Neonatal Screening Center in Heidelberg. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(4):522-9.
- Loukas YL, Soumelas GS, Dotsikas Y, Georgiou V, Molou E, Thodi G, et al. Expanded newborn screening in Greece: 30 months of experience. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 3):341-8.
- Lund AM, Hougaard DM, Simonsen H, Andresen BS, Christensen M, Duno M, et al. Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland—Experience and development of a routine program for expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* 2012;107(3):281-93.
- Lund AM, Skovby F, Vestergaard H, Christensen M, Christensen E. Clinical and biochemical monitoring of patients with fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(5):495-500.
- Mak CM, Lam CW, Law CY, Siu WK, Kwong LLT, Chan KL, et al. Parental attitudes on expanded newborn screening in Hong Kong. *Public Health* 2012;126(11):954-9.
- Marquardt G, Currier R, McHugh DM, Gavrilov D, Magera MJ, Matern D, et al. Enhanced interpretation of newborn screening results without analyte cutoff values. *Genet Med* 2012;14(7):648-55.
- Matern D, Tortorelli S, Oglesbee D, Gavrilov D, Rinaldo P. Reduction of the false-positive rate in newborn screening by implementation of MS/MS-based second-tier tests: The Mayo Clinic experience (2004-2007). *J Inherit Metab Dis* 2007;30(4):585-92.
- Medical Advisory Secretariat. Neonatal screening of inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometer: An evidence-based analysis. Toronto, ON : Ministry of Health and Long-Term Care; 2003. Disponible à : http://www.hqontario.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_tandms_090102.pdf.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Liste de produits nutritionnels thérapeutiques couverts par le programme alimentaire québécois pour le traitement de maladies métaboliques héréditaires. Québec, Qc : MSSS; 2009. Disponible à : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2009/09-923-01.pdf> (consulté le 17 juin 2013).
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). L'organisation des services de génétique au Québec : plan d'action 2005-2008. Québec, Qc : MSSS; 2005. Disponible à : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2005/05-917-01.pdf>.

- Niu DM, Chien YH, Chiang CC, Ho HC, Hwu WL, Kao SM, et al. Nationwide survey of extended newborn screening by tandem mass spectrometry in Taiwan. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 2):S295-305.
- Norman R, Haas M, Chaplin M, Joy P, Wilcken B. Economic evaluation of tandem mass spectrometry newborn screening in Australia. *Pediatrics* 2009a;123(2):451-7.
- Norman R, Haas M, Wilcken B. International perspectives on the cost-effectiveness of tandem mass spectrometry for rare metabolic conditions. *Health Policy* 2009b;89(3):252-60.
- Office québécois de la langue française (OQLF). Grand dictionnaire terminologique. Montréal, Qc : OQLF. Disponible à : <http://gdt.oqlf.gouv.qc.ca/>.
- Padilla CD et Lam ST. Issues on universal screening for galactosemia. *Ann Acad Med Singapore* 2008;37(12 Suppl):39-3.
- Paz Valinas L et Atienza Merino G. [Clinical effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry. Systematic review]. Madrid, Espagne : Axencia de Avaliacion de Tecnoloxias Sanitarias de Galicia (Avalia-t), Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007 (rapport en espagnol dont le titre original est : Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Revisión sistemática). Disponible à : <http://aunets.isciii.es/ficherosproductos/110/Informetandem.pdf>.
- Prosser LA, Ladapo JA, Rusinak D, Waisbren SE. Parental tolerance of false-positive newborn screening results. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162(9):870-6.
- Regroupement québécois des maladies orphelines (RQMO). Dépistage des maladies génétiques chez les nouveau-nés au Québec : où en sommes-nous en 2011? Sherbrooke, Qc : RQMO; 2011. Disponible à : http://rqmo.org/PDF/Depistage_neonatal_Quebec_RQMO.pdf.
- Rinaldo P, Zafari S, Tortorelli S, Matern D. Making the case for objective performance metrics in newborn screening by tandem mass spectrometry. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2006;12(4):255-61.
- Roscher AA et Olgemoller B. Newborn screening for inborn errors of metabolism with tandem spectrometry in Bavaria, Germany. *LaboratoriumsMedizin* 2004;28(6):521-4.
- Sander J, Sander S, Steuerwald U, Janzen N, Peter M, Wanders RJ, et al. Neonatal screening for defects of the mitochondrial trifunctional protein. *Mol Genet Metab* 2005;85(2):108-14.
- Sander J, Jansen N, Sander S, Steuerwald U, Das AM, Scholl S, et al. Neonatal screening for citrullinaemia. *Eur J Pediatr* 2003;162(6):417-20.
- Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemoller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: Results, outcome, and implications. *Pediatrics* 2003;111(6 Pt 1):1399-406.

- Shigematsu Y, Hata I, Tajima G. Useful second-tier tests in expanded newborn screening of isovaleric acidemia and methylmalonic aciduria. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 2):S283-8.
- Shigematsu Y, Hirano S, Hata I, Tanaka Y, Sudo M, Sakura N, et al. Newborn mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002;776(1):39-48.
- Slaughter JL, Meinzen-Derr J, Rose SR, Leslie ND, Chandrasekar R, Linard SM, Akinbi HT. The effects of gestational age and birth weight on false-positive newborn-screening rates. *Pediatrics* 2010;126(5):910-6.
- Thodi G, Molou E, Georgiou V, Loukas YL, Dotsikas Y, Biti S, et al. Mutational analysis for biotinidase deficiency of a Greek patients' cohort ascertained through expanded newborn screening. *J Hum Genet* 2011;56(12):861-5.
- Tiwana SK, Rascati KL, Park H. Cost-effectiveness of expanded newborn screening in Texas. *Value Health* 2012;15(5):613-21.
- Tony M, Wagner M, Khoury H, Rindress D, Papastavros T, Oh P, Goetghebeur MM. Bridging health technology assessment (HTA) with multiple criteria decision analysis (MCDA): Field testing of the EVIDEM framework for coverage decisions by a public payer in Canada. *BMC Health Serv Res* 2011;11:329.
- Torres-Sepulveda MR, Martinez-de Villarreal LE, Esmer C, Gonzalez-Alanis R, Ruiz-Herrera C, Sanchez-Pena A, et al. [Expand newborn screening using tandem mass spectrometry: two years' experience in Nuevo Leon, Mexico]. *Salud Publica Mex* 2008;50(3):200-6 (article en espagnol dont le titre original est : Tamiz metabólico neonatal por espectrometría de masas en tándem: dos años de experiencia en Nuevo León, México).
- UK National Screening Committee (UK NSC). Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening program. Londres, Angleterre : UK NSC; 2003. Disponible à : <http://www.screening.nhs.uk/criteria#fileid9287> (consulté le 16 mai 2013).
- Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcao A, Fonseca H, Bogas M, Osorio RV. Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 3):133-8.
- Waisbren SE, Albers S, Amato S, Ampola M, Brewster TG, Demmer L, et al. Effect of expanded newborn screening for biochemical genetic disorders on child outcomes and parental stress. *JAMA* 2003;290(19):2564-72.
- Walter JH, Jahnke N, Remington T. Newborn screening for homocystinuria. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(8):CD008840.
- Watson MS, Mann MY, Lloyd-Puryear MA, Rinaldo P, Howell RR. Newborn screening: Toward a uniform screening panel and system. Executive summary. *Genet Med* 2006;8(5 Suppl):1S-11S.

- Weisfeld-Adams JD, Morrissey MA, Kirmse BM, Salveson BR, Wasserstein MP, McGuire PJ, et al. Newborn screening and early biochemical follow-up in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type, and utility of methionine as a secondary screening analyte. *Mol Genet Metab* 2010;99(2):116-23.
- Wilcken B. Expanded newborn screening: Reducing harm, assessing benefit. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 2):S205-10.
- Wilcken B, Haas M, Joy P, Wiley V, Bowling F, Carpenter K, et al. Expanded newborn screening: Outcome in screened and unscreened patients at age 6 years. *Pediatrics* 2009;124(2):e241-8.
- Wolf B. Biotinidase deficiency: "if you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have". *Genet Med* 2012;14(6):565-75.
- Yamaguchi S. Newborn screening in Japan: Restructuring for the new era. *Ann Acad Med Singapore* 2008;37(12 Suppl):13-5.
- Yoon HR, Lee KR, Kang S, Lee DH, Yoo HW, Min WK, et al. Screening of newborns and high-risk group of children for inborn metabolic disorders using tandem mass spectrometry in South Korea: A three-year report. *Clin Chim Acta* 2005;354(1-2):167-80.
- Yoon HR, Lee KR, Kim H, Kang S, Ha Y, Lee DH. Tandem mass spectrometric analysis for disorders in amino, organic and fatty acid metabolism: Two year experience in South Korea. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003;34(Suppl 3):115-20.
- Zytkovicz TH, Fitzgerald EF, Marsden D, Larson CA, Shih VE, Johnson DM, et al. Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: A two-year summary from the New England Newborn Screening Program. *Clin Chem* 2001;47(11):1945-55.