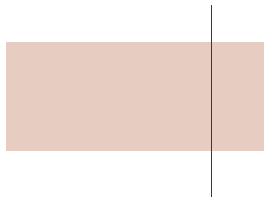


La pertinence du dépistage  
néonatal urinaire des erreurs  
innées du métabolisme réalisé  
au Québec

AGENCE D'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES  
ET DES MODES D'INTERVENTION EN SANTÉ



ETMIS 2009; Vol. 5 : N° 1



# La pertinence du dépistage néonatal urinaire des erreurs innées du métabolisme réalisé au Québec

Rapport préparé pour l'AETMIS par

**Jolianne Renaud et Pierre Dagenais**

Février 2009

Ce rapport a été adopté par l'Assemblée des membres de l'Agence lors de sa réunion du 28 novembre 2008.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Ce document ainsi que le résumé anglais, intitulé *The Relevance Of The Neonatal Urine Screening For Inborn Errors Of Metabolism Performed In Québec* sont également offerts en format PDF dans le site Web de l'Agence.

RÉVISION SCIENTIFIQUE

D<sup>r</sup> Pierre Dagenais, directeur scientifique adjoint

RÉVISION LINGUISTIQUE

Catherine Lavoie

CORRECTION D'ÉPREUVES

Catherine Lavoie

TRADUCTION

Mark Wickens

COORDINATION INTERNE ET MONTAGE

Jocelyne Guillot

VÉRIFICATION BIBLIOGRAPHIQUE

Denis Santerre

BIBLIOTHÉCAIRE

Mathieu Plamondon

RECHERCHE DOCUMENTAIRE

Micheline Paquin

COMMUNICATIONS ET DIFFUSION

Service des communications

Pour se renseigner sur cette publication ou toute autre activité de l'AETMIS, s'adresser à :

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

2021, avenue Union, bureau 10.083

Montréal (Québec) H3A 2S9

Téléphone : 514 873-2563

Télécopieur : 514 873-1369

Courriel : [aetmis@aetmis.gouv.qc.ca](mailto:aetmis@aetmis.gouv.qc.ca)

[www.aetmis.gouv.qc.ca](http://www.aetmis.gouv.qc.ca)

Comment citer ce document :

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.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2009

Bibliothèque et Archives Canada, 2009

ISSN 1915-3082 ETMIS (imprimé), ISSN 1915-3104 ETMIS (PDF)

ISBN 978-2-550-55180-5 (imprimé), ISBN 978-2-550-55181-2 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2009.

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

# LA MISSION

L'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) a pour mission de contribuer à améliorer le système de santé québécois. Pour ce faire, l'Agence conseille et appuie le ministre de la Santé et des Services sociaux ainsi que les décideurs du système de santé en matière d'évaluation des services et des technologies de la santé. L'Agence émet des avis basés sur des rapports scientifiques évaluant l'introduction, la diffusion et l'utilisation des technologies de la santé, incluant les aides techniques pour personnes handicapées, ainsi que les modalités de prestation et d'organisation des services. Les évaluations tiennent compte de multiples facteurs, dont l'efficacité, la sécurité et l'efficience ainsi que les enjeux éthiques, sociaux, organisationnels et économiques.

## LES MEMBRES

D<sup>re</sup> Marie-Dominique Beaulieu,  
titulaire de la Chaire Docteur Sadok Besrouer en médecine familiale, professeure titulaire, Faculté de médecine, Université de Montréal, et chercheure, Centre de recherche du CHUM, Montréal

D<sup>re</sup> Sylvie Bernier,  
directrice, Organisation des services médicaux et technologiques, MSSS, Québec

D<sup>r</sup> Serge Dubé,  
chirurgien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, et vice-doyen aux affaires professorales, Faculté de médecine, Université de Montréal

M. Roger Jacob,  
ingénieur, directeur associé, Gestion des immobilisations et des technologies médicales, Agence de la santé et des services sociaux de Montréal

D<sup>r</sup> Michel Labrecque,  
professeur et chercheur clinicien, Unité de médecine familiale, Hôpital Saint-François d'Assise, CHUQ, Québec

M. A.-Robert LeBlanc,  
ingénieur, professeur titulaire et directeur des programmes, Institut de génie biomédical, Université de Montréal, et directeur adjoint à la recherche, au développement et à la valorisation, Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

## LA DIRECTION

D<sup>r</sup> Juan Roberto Iglesias,  
président-directeur général

D<sup>re</sup> Alicia Framarin,  
directrice scientifique

D<sup>r</sup> Reiner Banken,  
directeur général adjoint au développement et aux partenariats

D<sup>r</sup> Pierre Dagenais,  
directeur scientifique adjoint

M. Jean-Marie R. Lance,  
économiste, conseiller scientifique principal

M<sup>me</sup> Esther Leclerc,  
infirmière, directrice générale adjointe – affaires cliniques, Hôpital-Dieu du CHUM, Montréal

D<sup>r</sup> Jean-Marie Moutquin,  
spécialiste en obstétrique-gynécologie, professeur titulaire et directeur du département d'obstétrique-gynécologie, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

D<sup>r</sup> Réginald Nadeau,  
cardiologue, chercheur, Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, et professeur émérite, Faculté de médecine, Université de Montréal

M<sup>me</sup> Johane Patenaude,  
éthicienne, professeure agrégée, département de chirurgie, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, et chercheure boursière, FRSQ

D<sup>r</sup> Simon Racine,  
spécialiste en santé communautaire, directeur général, Centre hospitalier Robert-Giffard – Institut universitaire en santé mentale, Québec

# TABLE DES MATIÈRES

MISSION .....	i
PRÉFACE .....	v
AVIS EN BREF .....	vi
REMERCIEMENTS.....	vii
RÉSUMÉ .....	viii
SUMMARY .....	xiv
ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES.....	xix
GLOSSAIRE.....	xxi
1 Introduction.....	1
2 Description du programme québécois de dépistage néonatal urinaire.....	3
2.1 Fonctionnement du programme.....	3
2.2 Performance du programme et de la technique .....	6
3 Méthodologie .....	8
3.1 Type d'évaluation .....	8
3.2 Stratégies de recherche documentaire.....	9
3.3 Sélection des articles et extraction des données .....	10
3.3.1 Critères d'inclusion et d'exclusion.....	10
3.3.2 Stratégies d'extraction de données .....	11
3.3.3 Évaluation de la qualité des études.....	11
3.4 Collecte d'informations propres au programme.....	11
3.5 Critères d'évaluation.....	11
3.6 Limites de la méthodologie .....	12
4 Évaluation de la pertinence de dépister les erreurs innées du métabolisme.....	13
4.1 Problèmes de santé et traitements.....	13
4.1.1 Anomalies liées au cycle de l'urée et au métabolisme de l'ornithine .....	14
4.1.2 Anomalies liées au métabolisme des acides aminés à chaîne ramifiée .....	17
4.1.3 Acidurie glutarique de type I.....	20
4.1.4 Cystathioninurie .....	21
4.1.5 Hypersarcosinémie .....	22
4.1.6 Hyperhistidinémie .....	22
4.1.7 Anomalies liées au transport des acides aminés et des glucides .....	23
4.1.8 Anomalies liées au métabolisme du glutathion et des dipeptides imidazoles.....	25
4.2 Épidémiologie.....	31
4.3 Programmes nationaux de dépistage néonatal .....	33
4.4 Synthèse et analyse.....	36
4.4.1 Tableau clinique des erreurs innées du métabolisme .....	36
4.4.2 Programmes de dépistage.....	38

5	Examen de la performance des techniques de dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme...	39
5.1	Dépistage par chromatographie sur couche mince .....	39
5.2	Performance diagnostique de la chromatographie sur couche mince.....	39
5.3	Résumé .....	42
6	Aspects économiques .....	43
6.1	Efficience du dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme .....	43
6.2	Estimation des coûts reliés à la technologie de dépistage .....	44
6.3	Résumé .....	44
7	Enjeux éthiques, psychosociaux et organisationnels du dépistage néonatal.....	45
7.1	Répercussions de l'incertitude.....	45
7.2	Répercussions de l'information .....	46
7.3	Stigmatisation .....	47
7.4	Consentement .....	47
7.5	Connaissances professionnelles.....	48
7.6	Répercussions sociétales.....	48
7.7	Recherche et évaluation.....	50
7.8	Enjeux organisationnels.....	50
8	Discussion .....	53
9	Conclusions et recommandations.....	53
ANNEXE A	Liste des erreurs innées du métabolisme .....	62
ANNEXE B	Stratégies de recherche documentaire pour le volet pertinence clinique du dépistage néonatal urinaire .....	64
ANNEXE C	Stratégies de recherche documentaire pour le volet performance des techniques de dépistage néonatal urinaire .....	80
ANNEXE D	Stratégies de recherche documentaire pour le volet aspects économiques du dépistage néonatal urinaire .....	84
ANNEXE E	Stratégies de recherche documentaire pour le volet enjeux du dépistage néonatal urinaire...	85
ANNEXE F	Critères de recherche documentaire.....	86
ANNEXE G	Diagrammes de sélection des articles.....	88
ANNEXE H	Critères et indicateurs cliniques.....	90
ANNEXE I	Fiche d'extraction de données relatives aux aspects économiques du dépistage néonatal urinaire .....	92
ANNEXE J	Grille d'évaluation de la qualité des études diagnostiques.....	94
ANNEXE K	Grille d'évaluation de la qualité des études économiques.....	95
ANNEXE L	Tableau descriptif des symptômes liés aux erreurs innées du métabolisme.....	96
	RÉFÉRENCES .....	99

## Liste des tableaux

Encadré 1	Description technique de la chromatographie sur couche mince.....	5
Figure 1	Étapes du diagnostic du programme de dépistage néonatal urinaire .....	5
Figure G-1	Sélection des articles primaires sur la performance de la chromatographie sur couche mince pour le dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme.....	88
Figure G-2	Sélection des articles primaires sur les aspects économiques de la chromatographie sur couche mince et de la spectrométrie de masse en tandem pour le dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme .....	89
Tableau 1	Évolution clinique des erreurs innées du métabolisme nécessitant un traitement urgent..	27
Tableau 2	Efficacité des traitements disponibles sur la morbidité et la mortalité .....	28
Tableau 3	Distribution des erreurs innées du métabolisme au Québec et à travers le monde.....	31
Tableau 4	Erreurs innées du métabolisme ciblées dans le cadre du programme québécois de dépistage néonatal urinaire .....	35
Tableau A-1	Erreurs innées du métabolisme dépistées dans le cadre du programme de dépistage néonatal urinaire.....	62
Tableau F-1	Critères appliqués pour la recherche documentaire .....	86
Tableau H-1	Critères du NSC et indicateurs cliniques utilisés pour l'analyse de la pertinence du dépistage néonatal urinaire au Québec .....	90
Tableau I-1	Description des études économiques portant sur le dépistage néonatal sanguin par MS/MS .....	92
Tableau L-1	Tableau clinique des erreurs innées du métabolisme ciblées et détectées dans le cadre du programme québécois de dépistage néonatal urinaire .....	96

# PRÉFACE



## La pertinence du dépistage néonatal urinaire des erreurs innées du métabolisme réalisé au Québec

Les erreurs innées du métabolisme (EIM) sont des maladies héréditaires, le plus souvent à transmission autosomique récessive, qui peuvent se manifester rapidement après la naissance. 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 retards mentaux 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. Un diagnostic précoce permet des interventions ciblées, améliore le pronostic lorsqu'un traitement est disponible et permet d'offrir une consultation génétique aux parents.

Le programme québécois de dépistage néonatal urinaire (PQDNU), initiative du Réseau de médecine génétique du Québec, est en place depuis plus de 30 ans au Centre hospitalier de l'Université de Sherbrooke (CHUS). Il vise l'ensemble des nouveau-nés de la province et a pour objectif général de réduire la morbidité et la mortalité associées à plus de 25 erreurs innées du métabolisme.

Avec les développements technologiques et les opportunités scientifiques, le PQDNU est en constante évolution depuis sa création. Au Québec, les parents, qui participent en grand nombre et volontairement au programme depuis plusieurs années, effectuent actuellement le prélèvement urinaire sur papier buvard, à 21 jours de vie du nouveau-né. Les échantillons d'urine sont ensuite analysés au moyen d'une technique de chromatographie sur couche mince (CCM), élaborée au CHUS grâce à l'expertise unique de l'équipe de génétique. Dans les dernières années, l'arrivée d'une nouvelle technique de dépistage, la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS), effectuée à partir d'un échantillon de sang prélevé 48 heures après la naissance, a soulevé la question de la pertinence d'introduire cette technologie et d'élargir le dépistage néonatal à d'autres maladies.

Le ministère de la Santé et des Services sociaux a mandaté l'AETMIS pour évaluer la pertinence scientifique du dépistage néonatal urinaire tel que réalisé au Québec. Sur la base de critères d'appréciation justifiant l'implantation d'un programme de dépistage, le présent rapport met en évidence la pertinence clinique de dépister certaines EIM, la performance des techniques de dépistage et finalement, l'équilibre entre les avantages et les effets indésirables du dépistage néonatal urinaire.

L'INSPQ et l'AETMIS ont récemment déposé deux rapports majeurs portant sur le dépistage néonatal sanguin. Les conclusions et recommandations du présent rapport pourront contribuer, en complément aux deux rapports précédents, à la prise de décision sur les politiques afin d'améliorer le dépistage néonatal au Québec.

**Juan Roberto Iglesias, M.D., M. Sc.**  
Président-directeur général

# AVIS EN BREF

Le programme québécois de dépistage néonatal urinaire (PQDNU) regroupe des activités de dépistage au Centre hospitalier de l'Université de Sherbrooke. Son objectif est de dépister plus de 25 erreurs innées du métabolisme (EIM) afin de permettre la prise en charge, le plus tôt possible, des nouveau-nés atteints, et de réduire la morbidité et la mortalité qui y sont associées.

Les données scientifiques sur la performance du dépistage néonatal de ces maladies rares sont manquantes ou proviennent d'études de faible qualité méthodologique. De plus, faute de données probantes, il est impossible de se prononcer sur la performance réelle de la chromatographie sur couche mince, compte tenu du fait que cette technologie n'a fait l'objet d'aucune comparaison de performance par rapport à d'autres technologies. Cependant, des arguments solides appuient le dépistage des EIM les plus graves au moyen de la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS), effectuée à partir d'un échantillon sanguin. Puisque l'évaluation de la pertinence de dépister des EIM s'est faite sur la base de celles dépistées par le PQDNU, il est difficile, selon la présente analyse, de déterminer l'ensemble des EIM à dépister. Ainsi, le choix des EIM à introduire ou non dans le programme de dépistage néonatal n'est qu'une proposition d'établissement de priorités.

À la lumière de ces constats, l'AETMIS recommande que :

- 1) le dépistage néonatal soit maintenu pour les EIM suivantes : la citrullinémie classique, l'acidurie argininosuccinique, l'hyperarginémie, la citrullinémie de type II, le syndrome du triple H, l'acidurie méthylmalonique, l'acidurie propionique, la 3-méthylcrotonylglycinurie de type I et l'acidurie glutarique de type I, et qu'il soit effectué par MS/MS à partir d'un prélèvement sanguin;
- 2) les quatre anomalies jugées bénignes (cystathioninurie, hypersarcosinémie, hyperhistidinémie et maladie de Hartnup) soient retirées du programme de dépistage néonatal;
- 3) la pertinence de dépister la cystinurie, le syndrome de Fanconi-Bickel, l'acidoacidurie dicarboxylique, la déficience en prolidase et l'acidurie pyroglutamique (maladies pour lesquelles les avantages du dépistage précoce demeurent controversés à cause du manque de données probantes) soit évaluée par consensus entre les experts cliniques et les autres professionnels de la santé concernés ainsi qu'avec les personnes atteintes et leur famille avant de décider de leur inclusion dans un programme de dépistage néonatal;
- 4) la pertinence d'ajouter d'autres EIM à dépister chez le nouveau-né soit évaluée de façon planifiée selon les preuves scientifiques disponibles et indépendamment des EIM dépistées actuellement;
- 5) la performance et la viabilité du PQDNU soient évaluées en ce qui a trait aux anomalies de transport des métabolites : la cystinurie, le syndrome de Fanconi-Bickel et l'acidoacidurie dicarboxylique. Une évaluation plus exhaustive qui comprend les résultats cliniques de ce programme devra être envisagée afin d'appuyer toute décision concernant le maintien de la structure actuelle de dépistage urinaire pour ces anomalies et de décider, entre autres, du moment du prélèvement de l'échantillon d'urine en tenant compte du processus de maturation de la fonction rénale chez l'enfant;
- 6) dans la mesure du possible, une étude rétrospective soit planifiée à partir des données épidémiologiques et cliniques existantes au Québec, afin de déterminer plus précisément l'incidence des EIM de même que leur évolution clinique en fonction du moment du début des interventions thérapeutiques;
- 7) le MSSS élabore un cadre de référence complet pour un éventuel programme de dépistage néonatal provincial, incluant la mise en place d'un registre informatisé, pour compiler toutes les données diagnostiques, épidémiologiques et cliniques, y compris celles du suivi des cas afin d'assurer l'évaluation continue du programme.

# REMERCIEMENTS

Le présent rapport a été préparé par Jolianne Renaud, M. Sc. (sciences cliniques), chercheure-consultante, et par Dr Pierre Dagenais, M.D., FRCP(C) (rhumatologie), Ph. D. (biologie cellulaire), M. Sc. (évaluation et gestion des technologies de la santé et sciences cliniques), directeur scientifique adjoint, à la demande de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS).

L'AETMIS tient à remercier les lecteurs externes pour leurs nombreux commentaires et leur contribution à la qualité générale et à la rigueur de ce rapport :

**Dr Claude Bachmann**

Chef du Laboratoire de chimie clinique, Centre hospitalier universitaire Vaudois, Lausanne (Suisse) (retraité), professeur honoraire, Université de Lausanne.

**Dr Pranesh Chakraborty**

Médecin généticien métabolique clinique, Département de génétique, Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario (CHEO), codirecteur du laboratoire, Programme de dépistage des maladies chez les nouveau-nés de l'Ontario, Ottawa (Ontario).

**M<sup>me</sup> Mireille Cloutier**

Conseillère en génétique agréée, Département de génétique, Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario (CHEO), Programme de dépistage des maladies chez les nouveau-nés de l'Ontario, Ottawa (Ontario).

**Dr Yves Giguère**

Médecin, biochimiste, Service de biochimie médicale et Service de génétique du laboratoire du Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), programme provincial de dépistage sanguin des nouveau-nés, Québec (Québec).

**Dr<sup>e</sup> Anne-Marie Laberge**

Médecin généticienne, Service de génétique médicale, Département de pédiatrie, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec).

**Dr John Mitchell**

Médecin (endocrinologie et biochimie génétique), Centre universitaire de santé McGill (CUSM), Hôpital de Montréal pour enfants, Montréal (Québec).

L'Agence tient également à remercier les personnes suivantes pour les informations et les conseils qu'ils ont fournis, pertinents à la préparation de ce rapport :

**M<sup>me</sup> Christiane Auray-Blais**

Biochimiste, service de génétique, Centre hospitalier de l'Université de Sherbrooke (CHUS), responsable du programme québécois de dépistage néonatal urinaire, Sherbrooke (Québec).

**Dr<sup>e</sup> Marie Lambert**

Pédiatre, génétique médicale, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec).

**M<sup>me</sup> Carole St-Hilaire**

Économiste et chercheure-consultante, Ph. D. (santé publique), Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, Montréal (Québec).

## Divulgarion de conflits d'intérêts

Aucun conflit à signaler.

# RÉSUMÉ

## Introduction

Le dépistage de plusieurs maladies héréditaires chez le nouveau-né est une pratique courante à travers le monde. Au Québec, un programme de dépistage néonatal, qui réfère davantage à des activités de dépistage, est en place depuis plus de 30 ans, à l'initiative du Réseau de médecine génétique du Québec. Ces activités de dépistage visent l'ensemble des nouveau-nés du Québec et ont pour objectif général de réduire la morbidité et la mortalité associées à certaines maladies génétiques héréditaires, les erreurs innées du métabolisme (EIM), pour lesquelles le diagnostic et le traitement précoces amélioreraient le pronostic. Le programme québécois de dépistage néonatal urinaire (PQDNU) en cours au Centre hospitalier de l'Université de Sherbrooke (CHUS) vise, actuellement, le dépistage de plus de 25 erreurs innées du métabolisme.

Individuellement, les EIM sont des maladies rares, mais lorsqu'elles sont prises collectivement, elles peuvent regrouper un grand nombre d'individus. Héréditaires, elles sont le plus souvent à transmission autosomique récessive et peuvent se manifester à tous les stades de la vie, de la période prénatale à l'âge adulte. Les EIM se manifestent cliniquement le plus souvent par des symptômes non spécifiques et le diagnostic clinique se fait par exclusion. Les cas les plus graves peuvent mener au décès dans la première semaine de vie. Certains patients peuvent aussi présenter une décompensation métabolique qui peut entraîner des séquelles irréversibles (retard mental, trouble neurologique invalidant, retard de croissance). Un diagnostic précoce, avant la survenue des symptômes cliniques, permet des interventions ciblées et évite de longues hospitalisations dont le but est d'établir un diagnostic. Lorsqu'un traitement est disponible, il permet une intervention précoce et améliore le pronostic. Dans le cas d'erreurs innées du métabolisme très rares (ou de celles dont la cause n'est connue que depuis une quinzaine d'années), il n'existe pas de données probantes sur le pronostic à long terme ni sur la qualité de vie des personnes atteintes.

## Description du programme québécois de dépistage néonatal urinaire

La participation au PQDNU se fait sur une base volontaire et on a enregistré un taux de participation moyen de 90 % depuis les années 1990. Ce sont les parents qui réalisent le prélèvement d'urine du nouveau-né sur un papier buvard (fourni dans la trousse) à 21 jours de vie et qui acheminent ce dernier par la poste au laboratoire de dépistage néonatal urinaire du CHUS. Au Québec, l'analyse du prélèvement urinaire est actuellement effectuée au moyen d'une technique colorimétrique, la chromatographie sur couche mince (CCM ou, en anglais, *Multiplex thin-layer chromatography* ou *TLC*), technique que les responsables du programme considèrent comme simple, rapide, reproductible et peu coûteuse.

À la suite de la détection d'une anomalie métabolique, il est nécessaire d'effectuer des tests de confirmation pour quantifier les acides aminés (par chromatographie à échange d'ions) et les acides organiques (par chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse). La confirmation d'un résultat positif dirige immédiatement l'enfant à l'un des quatre centres de référence du Québec pour une confirmation du diagnostic, un suivi clinique et une consultation génétique auprès des parents.

## Objectifs de l'évaluation

L'objectif de ce rapport, à la demande du requérant, est d'évaluer la pertinence scientifique du dépistage néonatal urinaire réalisé au Québec. Mentionnons que cette évaluation se situe dans un contexte particulier où les techniques d'analyse élaborées, depuis 1971, au laboratoire provincial de dépistage néonatal urinaire ont guidé le choix des EIM visées par le programme de dépistage des nouveau-nés du Québec.

La question d'évaluation sera abordée selon trois objectifs précis, soit 1) l'évaluation de la pertinence clinique de dépister chacune des 18 maladies pour lesquelles au moins un cas d'enfant atteint a été décelé au Québec depuis 1973 dans le cadre du PQDNU, 2) l'examen de l'efficacité et de l'efficience des techniques de dépistage et 3) l'analyse de l'équilibre entre les avantages et les effets indésirables du dépistage néonatal urinaire.

## Méthodologie

La pertinence du dépistage se qualifie par l'amélioration de la morbidité et de la mortalité d'une population et peut être jugée à travers une liste de critères de santé publique. L'équipe de recherche de l'Institut national de santé publique du Québec a élaboré une liste de 14 critères lors de la production du rapport portant sur l'évaluation du programme québécois de dépistage sanguin des maladies génétiques chez le nouveau-né. Celle-ci a servi de base à notre évaluation. Ces critères, inspirés de ceux proposés par Wilson et Jungner en 1968, constituent une adaptation québécoise de ceux utilisés par le National Screening Committee du Royaume-Uni et servent à justifier l'implantation d'un programme de dépistage populationnel. Ils sont regroupés par thèmes : le problème de santé (importance du problème, fréquence de la maladie, histoire naturelle et possibilité d'effectuer une prévention primaire), le test de dépistage (validité, efficacité clinique et thérapeutique, acceptabilité par la population), les traitements (efficacité des traitements disponibles et lignes directrices cliniques, aspects organisationnels de la prise en charge) et le programme (efficacité à réduire la mortalité et la morbidité, acceptabilité sociale et éthique, avantages du programme et coûts de renonciation).

La pertinence clinique de dépister chacune des 18 maladies retenues pour le présent rapport a été évaluée au moyen des renseignements obtenus à partir de manuels spécialisés, de revues récentes de la littérature et de rapports d'évaluation fondés sur des données probantes, de janvier 1995 à août 2008. Une mise à jour effectuée à l'aide de certaines études d'observation ou d'intervention primaires a permis d'ajouter de nouvelles informations à celles obtenues dans les revues précitées.

La performance du dépistage néonatal urinaire par CCM, seule ou comparée à la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) effectuée à partir d'un prélèvement sanguin ou urinaire, a fait l'objet d'une revue systématique de la littérature, sans aucune limite de temps. L'utilisation de la grille d'analyse QUADAS a permis d'évaluer la qualité des études primaires.

En outre, nous avons réalisé une revue systématique des études économiques portant sur la CCM à partir d'un prélèvement urinaire publiées depuis 1975. Nous avons par ailleurs actualisé la revue systématique des études économiques du rapport de l'AETMIS portant sur la MS/MS. La qualité des études a quant à elle été analysée à l'aide de la grille de Drummond.

L'analyse des enjeux éthiques, psychosociaux et organisationnels reprend le cadre d'analyse proposé dans le rapport de l'AETMIS portant sur la MS/MS. Une mise à jour du chapitre 7 de ce rapport a d'abord été effectuée sur la base des données publiées à partir de 2003, suivie d'une revue systématique, sans limite de recul dans le temps,

jusqu'en août 2008, pour ce qui est des enjeux propres à la CCM et aux programmes de dépistage urinaire.

Des entrevues ont aussi été menées avec des pédiatres pour mieux comprendre le déroulement des événements dans les centres de référence où les patients sont suivis à la suite d'un résultat positif au test de dépistage.

## **Pertinence clinique de dépister les 18 erreurs innées du métabolisme détectées par le PQDNU**

Les anomalies liées au cycle de l'urée, le syndrome du triple H, de même que les aciduries méthylmalonique, propionique et glutarique de type I sont des affections graves, voire mortelles, qui doivent être prises en charge et traitées rapidement pour assurer la survie des enfants atteints et prévenir les complications. La 3-méthylcrotonylglycinurie de type I est une anomalie pour laquelle la littérature sur l'évolution de la maladie sans traitement est quelque peu controversée.

La cysthationinurie, l'hyperhistidinémie, l'hypersarcosinémie et la maladie de Hartnup sont des anomalies considérées bénignes ou n'ayant que peu de conséquences graves sur la santé des patients. Par conséquent, aucune intervention particulière n'est nécessaire dans de tels cas.

Les données probantes sur les EIM liées au transport des métabolites sont très limitées. D'abord, l'acidoaminoacidurie dicarboxylique est une anomalie très rare, pour laquelle aucun profil de manifestations cliniques particulier n'a été rapporté. La cystinurie, quant à elle, peut provoquer des urolithiases qui peuvent parfois occasionner des atteintes rénales importantes lorsqu'elle n'est pas traitée. Les mesures préventives évitent la survenue ou diminuent la fréquence des urolithiases. Mentionnons qu'une concentration élevée de cystine dans l'urine avant l'âge d'un an peut être le résultat de l'immaturité des reins et que peu d'enfants développent des urolithiases avant cet âge. Finalement, le syndrome de Fanconi-Bickel est une anomalie dont les complications peuvent être relativement graves, mais non mortelles, et qui ne laissent habituellement pas de séquelles permanentes lorsqu'elles sont traitées. Les seuls traitements disponibles sont de type palliatif.

La déficience en prolidase peut entraîner des dommages permanents du système nerveux central et être fatale. L'efficacité des traitements est peu connue, mais les données préliminaires semblent encourageantes.

L'acidurie pyroglutamique peut entraîner des retards mentaux si elle n'est pas traitée et être mortelle. Bien qu'il existe peu de littérature sur le sujet, on rapporte que des traitements, actuellement disponibles, améliorent les issues à long terme en protégeant contre les dommages du système nerveux central.

## **Programmes nationaux de dépistage néonatal**

Les programmes de dépistage à travers le monde sont très hétéroclites et utilisent, pour la plupart, un échantillon sanguin. D'une part, des organismes australiens et étatsuniens recommandent de faire le dépistage de plus de 29 maladies héréditaires (dont 20 sont des EIM dépistables par spectrométrie de masse en tandem) chez l'ensemble des nouveau-nés. D'autre part, au Royaume-Uni le dépistage populationnel est recommandé pour seulement deux EIM (PCU et MCADD) en plus de l'hypothyroïdie congénitale et d'autres maladies héréditaires (l'anémie falciforme, la surdité et la fibrose kystique).

Au Canada, le nombre de maladies néonatales dépistées d'emblée varie d'une province à l'autre, mais la plupart d'entre elles ont adopté, dans les dernières années,

la MS/MS comme technologie de choix pour le dépistage de plusieurs de ces maladies. Par exemple, l'Ontario a choisi la MS/MS en 2005 et a opté pour le profil de maladies inspiré des recommandations émises par un comité d'experts aux États-Unis. Le nombre de maladies ciblées par le programme ontarien de dépistage chez les nouveau-nés est donc passé, entre 2006 et 2008, de 3 maladies à environ 29, dont 20 sont des EIM.

## **Performance de la chromatographie sur couche mince pour le dépistage néonatal urinaire des erreurs innées du métabolisme**

Il n'existe aucune étude portant sur le dépistage populationnel à l'aide de la CCM effectuée sur des échantillons d'urine ni comparant cette technologie à d'autres technologies de dépistage populationnel telles que la MS/MS. Quelques études diagnostiques ont montré des résultats de sensibilité variant de 54,4 à 100 %, selon l'EIM évaluée. Ces études ne nous permettent pas de conclure sur la performance de la CCM dans le contexte d'un programme de dépistage des EIM. Nous savons par contre que plusieurs facteurs peuvent influencer cette performance, soit l'âge au moment du prélèvement, la qualité de l'échantillon, les interférences pharmacologiques et diététiques, de même que la reproductibilité de la lecture des plaques de chromatographie. En absence d'étude clinique, il nous est cependant impossible de chiffrer les conséquences de ces limitations techniques en ce qui concerne la proportion de résultats vraiment et faussement positifs. Les études sur la MS/MS confirment que la sensibilité de cette technique dépasse généralement les 90 % lors du dépistage de plusieurs des maladies couvertes par le PQDNU. Bien que des facteurs techniques puissent influencer ces résultats, la MS/MS présente l'avantage indéniable de pouvoir détecter, plus précocement que la CCM effectuée à partir d'un prélèvement urinaire, des maladies comme l'acidurie propionique (PA) et l'acidurie méthylmalonique (MMA) pour lesquelles des traitements administrés rapidement peuvent améliorer le pronostic, particulièrement la mortalité qui leur est associée.

## **Aspects économiques de la chromatographie sur couche mince**

Il n'existe aucune étude portant particulièrement sur l'efficacité de la CCM utilisée dans un programme de dépistage urinaire des erreurs innées du métabolisme. Une publication récente qui aborde le dépistage de groupes de maladies par MS/MS ainsi que certaines études examinées dans le cadre du rapport de l'Agence portant sur cette technologie ont conclu qu'il peut être efficace de dépister plusieurs maladies à la fois sur un même échantillon sanguin. Si l'on tient compte des tests quantitatifs nécessaires pour confirmer les résultats positifs de la CCM, le coût unitaire est vraisemblablement inférieur au dépistage urinaire par CCM.

## **Enjeux éthiques, psychosociaux et organisationnels du dépistage néonatal urinaire**

De nombreux enjeux éthiques, psychosociaux et organisationnels soulevés sur le dépistage néonatal dans la littérature, quelle que soit la technologie utilisée, ont été discutés dans un des rapports précédents de l'AETMIS et sont résumés dans la présente analyse. Cependant, certains enjeux propres à l'utilisation d'un échantillon urinaire analysé par CCM se distinguent de l'utilisation d'un échantillon sanguin par MS/MS :

- Le moment du prélèvement : le dépistage néonatal urinaire effectué au 21<sup>e</sup> jour de vie (le résultat du test de dépistage n'est obtenu qu'à 30 jours) soulève un problème majeur. Dans bien des cas, les symptômes de la maladie se manifestent chez les enfants atteints avant même que les résultats du test de dépistage ne soient

disponibles. Pour certaines EIM, cette situation peut être évitée grâce à l'utilisation d'un échantillon sanguin prélevé à 48 heures.

- Le consentement : l'envoi de l'échantillon urinaire par les parents est considéré comme un consentement implicite en soi (consentement libre, mais pas nécessairement éclairé), contrairement au dépistage néonatal sanguin pour lequel les pratiques actuelles tendent, la plupart du temps, à se passer de consentement parental explicite. Quoi qu'il en soit, dans les deux cas, le consentement des parents soulève un enjeu éthique important.
- La méthode de prélèvement : le prélèvement urinaire est une méthode dite non effractive, contrairement au prélèvement sanguin qui, de par la nature du geste effractif, peut entraîner un refus de la part des parents. Le prélèvement urinaire a, quant à lui, l'inconvénient de devoir être effectué par les parents et peut par conséquent donner lieu à des oublis ou à un délai dans l'envoi de l'échantillon. Par contre, il a l'avantage de permettre le dépistage des EIM liées au transport des métabolites.

## Conclusions et recommandations

Le présent rapport a évalué la pertinence de dépister les EIM, maladies rares pour lesquelles les données probantes sont souvent insuffisantes (ou les études publiées sont de faible qualité méthodologique) et ne permettent donc pas de tirer des conclusions définitives. Puisqu'on a procédé à l'évaluation de la pertinence de dépister des EIM sur la base de celles dépistées dans le cadre du PQDNU, il est difficile, selon la présente analyse, de déterminer l'ensemble des EIM à dépister. Ainsi, le choix des EIM à introduire ou non dans le programme de dépistage néonatal n'est qu'une proposition d'établissement de priorités.

Malgré ces limites, il a été possible de constater que pour les maladies du cycle de l'urée, le syndrome du triple H, l'acidurie méthylmalonique, l'acidurie propionique, la 3-méthylcrotonylglycinurie de type I et l'acidurie glutarique de type I, l'équilibre entre les avantages (par exemple, la réduction de la morbidité et de la mortalité en présence d'un traitement précoce) et les inconvénients (par exemple, l'angoisse parentale engendrée par des résultats faussement positifs ou faussement négatifs) penche en faveur du dépistage néonatal de masse.

D'autres anomalies actuellement dépistées dans le cadre du PQDNU, comme la cystathioninurie, l'hypersarcosinémie, l'hyperhistidinémie et la maladie de Hartnup, semblent généralement bénignes. Il n'apparaît donc pas justifié d'avoir recours au dépistage populationnel de ces maladies puisque les inconvénients pour le patient et sa famille ainsi que pour le système de santé, principalement liés aux investigations diagnostiques, aux suivis médicaux et aux traitements des patients, dépassent les avantages.

Entre ces deux extrêmes existe une zone grise dans laquelle se retrouvent des maladies dont les avantages du dépistage précoce demeurent controversés, et ce, entre autres à cause du manque de données probantes. Il s'agit de la cystinurie, de l'aminocidurie dicarboxylique, du syndrome de Fanconi-Bickel, de la déficience en prolidase et de l'acidurie pyroglutamique.

L'absence de données comparatives entre les différentes techniques de dépistage ainsi que sur la performance du dépistage actuel par CCM au Québec ne nous permet pas de nous prononcer sur la performance réelle de la CCM. Cependant, nous sommes en mesure de constater que le délai du prélèvement effectué à 21 jours de vie peut nuire considérablement à la performance du dépistage. D'abord, pour certaines EIM, une

proportion importante de cas graves se manifestent cliniquement avant 21 jours de vie. Ensuite, la nature même des maladies et les résultats faussement positifs peuvent étiqueter à tort certains nouveau-nés qui ne développeront aucun symptôme associé à ces maladies, en plus de présenter des inconvénients liés aux investigations diagnostiques et aux suivis médicaux ainsi qu'un stress inutile. De plus, la CCM, dont la lecture des résultats est de nature qualitative, nécessite une grande expertise clinique quant à la reconnaissance des anomalies de même que des analyses supplémentaires au moyen d'autres techniques pour quantifier les acides aminés et organiques. En tenant compte de ces considérations, la MS/MS semble avantageuse par rapport à la CCM; elle peut être effectuée dans les premiers jours de vie, elle présente un excellent niveau d'exactitude diagnostique et constitue une méthode quantitative en soi, qui ne dépend pas autant de l'expertise du lecteur.

À la lumière de ces constats, l'AETMIS recommande que :

- 1) le dépistage néonatal soit maintenu pour les EIM suivantes : la citrullinémie classique, l'acidurie argininosuccinique, l'hyperarginémie, la citrullinémie de type II, le syndrome du triple H, l'acidurie méthylmalonique, l'acidurie propionique, la 3-méthylcrotonylglycinurie de type I et l'acidurie glutarique de type I, et qu'il soit effectué par MS/MS à partir d'un prélèvement sanguin;
- 2) les quatre anomalies jugées bénignes (cystathioninurie, hypersarcosinémie, hyperhistidinémie et maladie de Hartnup) soient retirées du programme de dépistage néonatal;
- 3) la pertinence de dépister la cystinurie, le syndrome de Fanconi-Bickel, l'acidoacidurie dicarboxylique, la déficience en prolidase et l'acidurie pyroglutamique (maladies pour lesquelles les avantages du dépistage précoce demeurent controversés à cause du manque de données probantes) soit évaluée par consensus entre les experts cliniques et les autres professionnels de la santé concernés ainsi qu'avec les personnes atteintes et leur famille avant de décider de leur inclusion dans un programme de dépistage néonatal;
- 4) la pertinence d'ajouter d'autres EIM à dépister chez le nouveau-né soit évaluée de façon planifiée selon les preuves scientifiques disponibles et indépendamment des EIM dépistées actuellement;
- 5) la performance et la viabilité du PQDNU soient évaluées en ce qui a trait aux anomalies de transport des métabolites : la cystinurie, le syndrome de Fanconi-Bickel et l'acidoacidurie dicarboxylique. Une évaluation plus exhaustive qui comprend les résultats cliniques de ce programme devra être envisagée afin d'appuyer toute décision concernant le maintien de la structure actuelle de dépistage urinaire pour ces anomalies et de décider, entre autres, du moment du prélèvement de l'échantillon d'urine en tenant compte du processus de maturation de la fonction rénale chez l'enfant;
- 6) dans la mesure du possible, une étude rétrospective soit planifiée à partir des données épidémiologiques et cliniques existantes au Québec, afin de déterminer plus précisément l'incidence des EIM de même que leur évolution clinique en fonction du moment du début des interventions thérapeutiques;
- 7) le MSSS élabore un cadre de référence complet pour un éventuel programme de dépistage néonatal provincial, incluant la mise en place d'un registre informatisé, pour compiler toutes les données diagnostiques, épidémiologiques et cliniques, y compris celles du suivi des cas afin d'assurer l'évaluation continue du programme.

# SUMMARY

## THE RELEVANCE OF THE NEONATAL URINE SCREENING FOR INBORN ERRORS OF METABOLISM PERFORMED IN QUÉBEC

### Introduction

Screening newborns for a number of hereditary diseases is common practice throughout the world. In Québec, a neonatal screening program, or, more precisely, screening activities, has been in operation for more than 30 years through the initiative of the Réseau de médecine génétique du Québec. These screening activities target all Québec newborns. The overall objective is to reduce the morbidity and mortality associated with certain hereditary genetic diseases, specifically, inborn errors of metabolism (IEMs), whose prognosis can be improved with early diagnosis and treatment. The Québec Newborn Urine Screening Program (*Programme québécois de dépistage néonatal urinaire* : PQDNU), which operates at the Centre hospitalier de l'Université de Sherbrooke (CHUS), presently screens for more than 25 inborn errors of metabolism.

Individually, IEMs are rare diseases, but when considered together, they can involve a large number of individuals. These hereditary diseases are, for the most part, of autosomal recessive transmission and can manifest at all stages of life, from the neonatal period to adulthood. Usually, IEMs manifest clinically as nonspecific symptoms, and the clinical diagnosis is made by exclusion. The most severe cases can lead to death within the first week of life. Some patients may also present with metabolic decompensation, which can lead to irreversible sequelae (mental retardation, debilitating neurological disorder, failure to thrive). Early diagnosis, that is, before the onset of clinical symptoms, permits targeted interventions and averts long hospital stays for the purpose of making a diagnosis. When treatment is available, early diagnosis permits early intervention and improves the prognosis. In the case of very rare inborn errors of metabolism (or those whose etiology has been known for only about 15 years), there is no

evidence regarding the long-term prognosis or the quality of life of those affected.

### Description of the Québec Newborn Urine Screening Program

Participation in the program is voluntary, and the average participation rate has been 90% since the 1990s. It is the parents who collect a sample of the newborn's urine on a paper blotter (provided in the kit) at 21 days of age and who mail the blotter to CHUS's neonatal urine screening laboratory. In Québec, urine samples are presently analyzed by means of a colorimetric technique, multiplex thin-layer chromatography (TLC), which those in charge of the program find simple, rapid, reproducible and inexpensive.

After a metabolic disorder is detected, confirmatory tests have to be performed to quantify the amino acids (by ion exchange chromatography) and the organic acids (by gas chromatography/mass spectrometry). Upon confirmation of a positive result, the infant is immediately referred to one of Québec's four referral centres for diagnostic confirmation and a clinical follow-up, and the parents are given genetic counselling.

### Assessment objectives

The objective of this report is, at the requestor's demand, to assess the scientific relevance of the neonatal urine screening performed in Québec. It will be noted that this assessment was carried out in a particular context where the analytical techniques developed, since 1971, at the province's neonatal urine screening laboratory have guided the choice of IEMs targeted by the PQDNU.

The purpose of the assessment is threefold: 1) to assess the clinical relevance of screening for each of the 18 diseases for which at least one affected child has been detected in Québec since 1973 in the PQDNU; 2) to evaluate the efficacy and efficiency

of the screening techniques; and 3) to weigh the benefits of neonatal urine screening against its drawbacks.

## **Methodology**

In screening, relevance is defined as an improvement in morbidity and mortality in a given population and can be assessed by means of a list of public health criteria. The research team at the Institut national de santé publique du Québec drew up a list of 14 criteria when preparing its evaluation report on Québec's neonatal blood screening program for genetic diseases. The list served as a basis for our assessment. These criteria, which are inspired by those proposed by Wilson and Jungner in 1968, are a Québec adaptation of those used by the United Kingdom's National Screening Committee and are used to justify the implementation of a population screening program. The criteria are grouped by theme: the health problem (its seriousness, incidence and natural history, and the possibility of primary prevention), the screening test (its validity, efficacy, clinical and therapeutic efficacy, and acceptability by the population), the treatments (the efficacy of the available treatments and the clinical guidelines, the organizational aspects of management) and the program (its effectiveness in reducing mortality and morbidity, its social and ethical acceptability, and its benefits and opportunity costs).

The clinical relevance of screening for each of the 18 diseases selected for this report was assessed from information in specialized manuals, recent literature reviews, and evidence-based assessment reports from 1995 to August 2008. An update based on certain observational or primary-intervention studies led to the addition of new information to that from the above-mentioned reviews.

The performance of neonatal urine screening by TLC, alone or compared with tandem mass spectrometry (MS/MS) using a blood or urine sample, was the subject of a systematic literature review with no time limit. The quality of the primary studies was assessed with the QUADAS analytical checklist.

In addition, we carried out a systematic review of the economic studies on urine screening with TLC published since 1975. As well, we updated the systematic review of the economic studies

presented in AETMIS's report on MS/MS. As for study quality, it was assessed with the Drummond checklist.

The ethical, psychosocial and organizational issues were examined within the analytical framework proposed in AETMIS's report on MS/MS. Chapter 7 of that report was first updated on the basis of data published since 2003. This was followed by a systematic review, with no backward time limit, up to August 2008 with regard to the issues specific to TLC and urine screening programs.

In addition, interviews were conducted with pediatricians to gain a better understanding of the flow of events at the referral centres, where patients are followed in the wake of a positive screening test result.

## **Clinical relevance of screening for the 18 inborn errors of metabolism detected by the PQDNU**

Urea cycle disorders, triple H syndrome, and methylmalonic aciduria, propionic aciduria and glutaric aciduria I are serious or even fatal conditions that must be managed and treated quickly to ensure the affected infants' survival and to prevent complications. 3-methylcrotonylglycinuria I is a disorder for which the literature on the course of the untreated disease is somewhat controversial.

Cystathioninuria, hyperhistidinemia, hypersarcosinemia and Hartnup disorder are considered benign or as having few serious consequences on the patient's health. Therefore, no particular intervention is required in such cases.

The evidence concerning IEMs associated with metabolite transport is quite limited. First, dicarboxylicamino aciduria is a very rare condition for which no particular clinical manifestation profile has been reported. As for cystinuria, it can cause urinary calculi, which can sometimes result in significant kidney damage if the disorder is not treated. Preventive measures avert the occurrence or decrease the frequency of urinary calculi. It will be noted that a high urine cystine concentration before the age of 1 year may be due to renal immaturity and that few infants develop urinary calculi before this age. Fanconi-Bickel syndrome

is a disorder whose complications can be relatively serious, but not fatal, and which, if treated, usually do not leave any permanent sequelae. The only available treatments are palliative in nature.

Prolidase deficiency may lead to permanent central nervous system damage and can be fatal. Little is known about the efficacy of the treatments, but the preliminary data seem encouraging.

Pyroglutamic aciduria can, if not treated, lead to mental retardation, and it can be fatal. Although the literature on the subject is sparse, it is reported that treatments, which are now available, improve the long-term outcomes by protecting against central nervous system damage.

## **National newborn screening programs**

Screening programs throughout the world are very heterogeneous, and most of them use a blood sample. On the one hand, Australian and American organizations recommend screening all newborns for more than 29 hereditary diseases (20 of which are IEMs detectable by tandem mass spectrometry). On the other hand, in the United Kingdom, population screening is recommended only for two IEMs (PKU and MCADD), in addition to congenital hypothyroidism and other hereditary diseases (sickle cell anemia, deafness and cystic fibrosis).

In Canada, the number of neonatal diseases systematically screened for varies from province to province, but most provinces have, in the past few years, adopted MS/MS as the technology of choice for screening for a number of these diseases. For example, Ontario chose MS/MS in 2005 and opted for the disease profile inspired by the recommendations issued by an expert group in the United States. The number of diseases targeted by the Ontario neonatal screening program therefore increased, between 2006 and 2008, from 3 to about 29, 20 of which are IEMs.

## **Performance of multiplex thin-layer chromatography for neonatal urine screening for inborn errors of metabolism**

There are no studies on population-based urine screening with TLC or that compare

this technology to other population screening technologies, such as MS/MS. A few diagnostic studies have shown sensitivity results ranging from 54.4 to 100%, depending on the IEM studied. We cannot, on the basis of these studies, draw any conclusions regarding the performance of TLC in the context of an IEM screening program. We do, however, note that several factors can influence its performance, namely, age at sampling time, sample quality, pharmacologic and dietetic interferences, and the reproducibility of chromatography plate interpretations. Given the absence of clinical studies, we are unable to quantify the consequences of these technical limitations in terms of the proportion of true-positive and false-positive results. The studies on MS/MS indicate that the sensitivity of this technique generally exceeds 90% when screening for several of the diseases targeted in the QNUSP. Although technical factors may influence these results, MS/MS has the undeniable advantage of being able to detect, earlier than TLC performed on a urine sample, disorders such as propionic aciduria (PA) and methylmalonic aciduria (MMA), whose prognosis, especially the mortality associated with them, can improve if treatment is administered promptly.

## **Economic aspects of multiplex thin-layer chromatography**

There are no studies specifically concerning the efficiency of TLC used in a urine screening program for inborn errors of metabolism. One recent publication that discusses MS/MS-based screening of groups of diseases and certain studies examined in AETMIS's report on this technology conclude that screening for several diseases at the same time using the same blood sample may yield efficiency benefits. When the quantitative tests necessary for confirming positive results on TLC are taken into account, the unit cost is probably less than that of urine screening with TLC.

## **Ethical, psychosocial and organizational issues associated with neonatal urine screening**

An array of ethical, psychosocial and organizational issues raised by neonatal screening in the literature, regardless of the technology used, are discussed in one of AETMIS's previous reports

and are summarized in the present assessment. However, urine screening with TLC screening raises different issues than blood screening with MS/MS:

- **Sample timing:** Neonatal urine screening performed on the 21<sup>st</sup> day of life (the result of the screening test is obtained only at day 30) raises a major problem. In many cases, the symptoms of the disease manifest before the result of the screening test is available. For some IEMs, this situation can be avoided by using a blood sample obtained 48 hours after birth.
- **Consent:** The fact that the urine sample is sent by the parents is considered implicit consent as such (voluntary consent, but not necessarily informed), unlike in neonatal blood screening, for which the current practices usually tend to dispense with explicit parental consent. Whatever the case, in both instances, parental consent raises an important ethical issue.
- **The sampling method:** The collecting of a urine specimen is considered noninvasive, unlike the obtaining of a blood sample, which, because of the invasive nature of the procedure, may lead to parental refusal. As for a urine sample, it poses the inconvenience of having to be obtained by the parents and may, therefore, result in oversights or delays in sending the sample. On the other hand, it does have the advantage of permitting the detection of IEMs associated with metabolite transport.

## Conclusions and recommendations

This report examines the relevance of screening for IEMs, rare diseases for which the evidence is often insufficient (or for which the published studies are of poor methodological quality) and does not, therefore, permit any definitive conclusions. Since we assessed the relevance of screening for IEMs based on those screened for in the QNUSP, it is difficult, based on the present analysis, to determine all the IEMs that should be screened. Thus, the choice of IEMs to be introduced or not to be introduced into the neonatal screening program is only a proposal for establishing priorities.

Despite these limitations, we did observe that for urea cycle disorders, triple H syndrome,

methylmalonic aciduria, propionic aciduria, 3-methylcrotonylglycinuria I, and glutaric aciduria I, the balance between the benefits (for example, a reduction in morbidity and mortality with early treatment) and the drawbacks (for example, the parental anxiety generated by false-positive or false-negative results) tilts in favour of mass neonatal screening.

Other disorders presently screened for in the QNUSP, such as cystathioninuria, hypersarcosinemia, hyperhistidinemia and Hartnup disorder, generally seem benign. Population screening for these diseases does not, therefore, seem warranted, given that the drawbacks for the patient and his/her family and for the health-care system, mainly in terms of diagnostic investigations, medical follow-ups and patient treatments, outweigh the benefits.

Between these two extremes is a gray area in which we find diseases for which the benefits of early screening are debated because, among other things, of a lack of evidence. They are cystinuria, dicarboxylic amino aciduria, Fanconi-Bickel syndrome, prolidase deficiency and pyroglutamic aciduria.

Because of a lack of comparative data on the different screening techniques and on the performance of the current TLC screening in Québec, we are unable to draw any conclusions about the actual performance of TLC. However, we do observe that waiting until the 21<sup>st</sup> day of life to obtain a sample can considerably affect screening performance. First, for some IEMs, a large percentage of severe cases manifest clinically before that day. Next, the very nature of the diseases and the false-positive results may wrongly label certain newborns who will not develop any symptoms associated with these disorders, in addition to having drawbacks in terms of diagnostic investigations, medical follow-ups and unnecessary stress. Furthermore, TLC, whose results are qualitatively interpreted, requires a high level of clinical expertise in recognizing abnormalities and additional analyses using other techniques to quantify the amino and organic acids. Given these considerations, MS/MS seems advantageous in relation to TLC. It can be performed during the first few days of life, it has an excellent level of diagnostic accuracy, and it is a quantitative method

as such that does not depend as much on interpreter expertise.

In light of these observations, AETMIS recommends that:

- 1) neonatal screening be maintained for the following IEMs and that it be performed by MS/MS on a blood sample: classic citrullinemia, argininosuccinic aciduria, hyperargininemia, citrullinemia type II, triple H syndrome, methylmalonic aciduria, propionic aciduria, 3-methylcrotonylglycinuria I, and glutaric aciduria I;
- 2) the four disorders considered benign (cystathioninuria, hypersarcosinemia, hyperhistidinemia and Hartnup disorder) be eliminated from the neonatal screening program;
- 3) the relevance of screening for cystinuria, Fanconi-Bickel syndrome, dicarboxylic amino aciduria, prolidase deficiency and pyroglutamic aciduria (conditions for which the benefits of early screening are debated because of a lack of evidence) be assessed by a consensus among the clinical specialists and the other health professionals concerned and with the affected individuals and their families before deciding to include these disorders in a neonatal screening program;
- 4) the relevance of adding other IEMs for neonatal screening be assessed in a planned manner based on the available scientific evidence and irrespectively of the IEMs presently screened for;
- 5) the performance and viability of the QNUSP be evaluated with regard to metabolite transport disorders: cystinuria, Fanconi-Bickel syndrome and dicarboxylicamino aciduria. A more thorough evaluation including the program's clinical results should be considered in order to support any decision concerning the maintaining of urine screening for these disorders in its current structure and to decide, among other things, when the urine sample should be obtained, taking into account the process of renal function maturation in infants;
- 6) insofar as possible, a retrospective study be carried out using existing Québec epidemiological and clinical data in order to determine more accurately the incidence of IEMs and their clinical course as a function of when therapeutic interventions are initiated;
- 7) the MSSS develop a complete frame of reference for a possible provincial neonatal screening program, along with the creation of a computerized registry for compiling all the diagnostic, epidemiological and clinical data, including case follow-up data, in order to evaluate the program on an ongoing basis.

# ABBREVIATIONS ET ACRONYMES

ACMG	American College of Medical Genetics
AETMIS	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
ARG	Déficit en arginase ou hyperarginémie
ASL	Déficit en argininosuccinate lyase ou acidurie argininosuccinique
ASS	Déficit en arginosuccinate synthétase ou citrullinémie classique
AVAQ	Année de vie ajustée par la qualité
AVG	Année de vie gagnée
CCM	Chromatographie sur couche mince
CEI	Chromatographie par échange d'ions
CHUS	Centre hospitalier de l'Université de Sherbrooke
CHUL	Centre hospitalier de l'Université Laval
CTLN2	Déficit en citrine ou citrullinémie de type II
ECR	Étude clinique randomisée
EIM	Erreurs innées du métabolisme
FK	Fibrose kystique
FRSQ	Fonds de la recherche en santé du Québec
GA	Acidurie glutarique de type I ou déficit en glutaryl-CoA déshydrogénase
GC/MS	Chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse
HC	Hypothyroïdie congénitale
HGSA	Human Genetics Society of Australasia
HHH	Syndrome de l'hyperornithinémie-hyperammoniémie-homocitrullinurie ou syndrome du triple H
HME	Hôpital de Montréal pour enfants
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
NICCD	Déficit en citrine ou cholestase néonatale intrahépatique
MCADD	<i>Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency</i>
3-MCG	3-méthylcrotonylglycinurie de type I
3-MCC	Déficiences en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase
MMA	Acidurie méthylmalonique
MSUD	Maladie du sirop d'érable ( <i>Maple Syrup Urine Disease</i> )
MS/MS	Spectrométrie de masse en tandem
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec
NSC	National Screening Committee (Royaume-Uni)

PA	Acidurie propionique
PCU	Phénylcétonurie
PQDNU	Programme québécois de dépistage néonatal urinaire
QI	Quotient intellectuel
RACP	Royal Australasian College of Physicians
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RCED	Rapport coût-efficacité différentiel
RMGA	Réseau de médecine génétique appliquée du Québec
RMGQ	Réseau de médecine génétique du Québec

# GLOSSAIRE

**Acidocétose**

Acidose produite par l'accumulation dans l'organisme de grandes quantités de corps cétoniques.

**Acidose**

Trouble de l'équilibre acido-basique avec augmentation de l'acidité, résultant d'une formation excessive ou d'une élimination insuffisante d'acides, ou d'une perte excessive de bases.

**Analyse coût-efficacité**

Comparaison entre différentes modalités d'intervention où les coûts sont mesurés en unités monétaires et les conséquences, en unités non monétaires (réduction de la mortalité ou de la morbidité, par exemple).

**Ataxie**

Trouble de la coordination des mouvements, au niveau des membres et du tronc, avec conservation de la force musculaire. L'ataxie peut se manifester lors de la station debout (ataxie statique), pendant la marche (ataxie locomotrice) ou lors de l'exécution d'un mouvement (ataxie cinétique).

**Cholestase intrahépatique**

Arrêt ou diminution de l'écoulement de la bile dans les voies biliaires internes du foie.

**Coagulopathie**

Maladie attribuable à un trouble de la coagulation sanguine.

**Diplégie**

Paralysie bilatérale et symétrique touchant des parties plus ou moins étendues du corps.

**Dépistage populationnel (ou de masse)**

Dépistage effectué sur l'ensemble d'une population (ou un sous-ensemble) généralement à faible risque de la maladie.

**Effet fondateur**

Fluctuation importante des fréquences alléliques dans une nouvelle population créée par la migration d'un petit nombre d'individus à partir d'une population mère.

**Encéphalopathie**

Toute affection encéphalique, en général d'origine toxique, infectieuse, métabolique ou dégénérative.

**Fibrose**

Formation pathologique de tissus fibreux.

**Gène**

Unité de transmission héréditaire de l'information génétique. Un gène est un segment d'ADN, situé à un locus précis sur un chromosome.

**Granulocyte**

Cellule qui contient des granulations, et plus particulièrement, leucocyte qui contient des granulations neutrophiles, basophiles ou éosinophiles dans son protoplasme, et qui possède un noyau à plusieurs lobes.

**Hépatomégalie**

Augmentation du volume du foie qui dépasse le rebord costal droit et est de ce fait palpable.

**Hétérozygote**

Se dit d'un individu pourvu d'allèles distincts, présents sur un gène déterminé de la même paire de chromosomes.

**Homéostasie**

Tendance de l'organisme à maintenir constantes les conditions physiologiques, notamment en ce qui concerne le milieu intérieur.

**Homozygote**

Se dit de l'individu qui possède des allèles identiques sur un locus déterminé de la même paire de chromosomes.

**Hypotonie**

Diminution du tonus musculaire ou de la tonicité d'un organe.

**Ictère**

Coloration jaune de la peau et des muqueuses attribuable à la présence de pigments biliaires dans le sang.

**Incidence**

Taux de nouveaux cas d'une maladie ou d'un problème de santé dans une population donnée au cours d'une période donnée (qui correspond généralement à un an).

**Léthargie**

État pathologique marqué par un sommeil profond et prolongé en général provoqué par des infections graves avec atteinte des fonctions supérieures, d'où le patient sort temporairement quand on le sollicite vivement.

**Macrocéphalie**

Augmentation pathologique du volume du crâne ou de la tête.

**Œdème cérébral**

Augmentation des liquides intercellulaire et intracellulaire du cerveau, attribuable à des causes diverses : traumatiques, tumorales, etc.

**Ostéomalacie**

Maladie osseuse consistant en un défaut de minéralisation de la matrice osseuse normalement constituée par défaut de fixation phosphocalcique.

**Paraparésie**

Paralysie légère ou incomplète (parésie) qui atteint les deux membres inférieurs.

**Phénotype**

Ensemble des caractères apparents d'un individu, attribuable essentiellement aux facteurs héréditaires (génotype) et dans une certaine mesure, à l'influence exercée par le milieu extérieur.

**Prévalence**

Nombre de personnes d'une population ayant une maladie ou un problème de santé particulier à un moment donné, habituellement exprimé en proportion du nombre de personnes atteintes par rapport à la population totale.

**Quadriplégie**

Paralysie des quatre membres.

**Rachitisme**

Maladie de la période de croissance, presque toujours attribuable à une carence en vitamine D, bien qu'elle puisse être en relation avec différentes altérations du métabolisme du calcium et du phosphore.

**Sensibilité**

Critère de performance d'un test diagnostique (ou de dépistage) qui mesure la capacité du test à détecter une maladie ou un problème de santé lorsqu'il est vraiment présent.

**Spécificité**

Critère de performance d'un test diagnostique (ou de dépistage) mesurant la capacité du test à exclure la présence d'une maladie ou d'un problème de santé lorsqu'il est réellement absent.

**Statur pondéral**

Qui est en rapport à la fois avec le poids et la taille.

**Stéatose**

Surcharge en lipides (triglycérides) du cytoplasme cellulaire, traduisant soit une dégénérescence cellulaire, soit une infiltration.

**Urolithiase**

Présence de calculs dans les voies urinaires.

**Valeur prédictive négative (VPN)**

Caractéristique d'un test diagnostique (ou de dépistage); correspond à la proportion de personnes ayant un résultat négatif qui ne sont pas véritablement atteints de la maladie.

**Valeur prédictive positive (VPP)**

Caractéristique d'un test diagnostique (ou de dépistage); correspond à la proportion de personnes ayant un résultat positif qui sont véritablement atteints de la maladie.



Les erreurs innées du métabolisme (EIM) sont des maladies métaboliques héréditaires qui résultent d'une anomalie dans la synthèse ou le catabolisme de protéines (acides aminés), de glucides (carbohydrates), de lipides (acides gras), de purines et de pyrimidines, de stéroïdes (hormones et cholestérol), de vitamines, de métaux, de porphyrines et d'autres composés du métabolisme intermédiaire. Individuellement, les EIM sont des maladies rares, mais lorsque prises collectivement, elles peuvent regrouper un nombre important d'individus.

Le dépistage de plusieurs de ces maladies chez le nouveau-né est une pratique courante à travers le monde. Il permet de poser de façon précoce chez un nouveau-né asymptomatique le diagnostic d'une maladie grave que l'on pourra alors prendre en charge, soit au moyen d'un traitement spécifique, soit par des mesures capables d'améliorer la qualité de vie du patient et le pronostic de la maladie. La plupart des programmes de dépistage qui existent en Europe, aux États-Unis et dans certaines provinces canadiennes ont adopté la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) comme technologie de choix pour l'analyse d'un échantillon sanguin prélevé sur un nouveau-né. On observe cependant une très grande hétérogénéité dans le choix des maladies dépistées, leur nombre et les populations ciblées entre les pays, mais aussi au sein d'un même pays. Ces choix reposent souvent sur des critères de pertinence et de performance comme ceux que proposent Wilson et Jungner [1968] et le National Screening Committee du Royaume-Uni [NSC, 2003]. Il est à noter cependant que peu d'États ont basé leurs décisions sur une évaluation systématique et rigoureuse des données probantes [Pollitt, 2006; Wilcken, 2006 (tous dans Makni *et al.*, 2007)].

Le programme québécois de dépistage néonatal urinaire (PQDNU) est offert depuis 1971, à l'initiative du Réseau de médecine génétique du Québec<sup>1</sup>. Il cible l'ensemble des nouveau-nés au Québec. Son objectif est le dépistage précoce de plus de 25 erreurs innées du métabolisme liées aux acides aminés et organiques, dont 18 pour lesquelles des cas ont déjà été recensés au Québec [Auray-Blais *et al.*, 2007; CORD, 2007; Auray-Blais *et al.*, 2003]. La participation au programme se fait sur une base volontaire et un taux de participation moyen de 90 % a été enregistré depuis les années 1990. La technique d'analyse utilisée pour effectuer le dépistage urinaire est la chromatographie sur couche mince (CCM ou, en anglais, *Multiplex thin-layer chromatography* ou *TLC*), réalisée à partir d'un échantillon urinaire sur papier buvard. Les responsables du programme considèrent cette méthode simple, rapide, reproductible et peu coûteuse. Selon les métabolites décelés et le type de maladie soupçonné grâce à la CCM, des tests de confirmation doivent être effectués afin de quantifier les acides aminés et les acides organiques. En cas de confirmation d'un résultat positif, on demande aux parents d'aller immédiatement consulter avec leur enfant à l'un des quatre centres de référence du Québec pour un diagnostic, un suivi et une consultation génétique auprès des parents [Auray-Blais *et al.*, 2007; Auray-Blais *et al.*, 2003].

Le dépistage néonatal urinaire tel que pratiqué au Québec est peu ou pas appliqué ailleurs. Un programme qui a recours à la même technique existe dans la ville de Ahmedabad, en Inde, mais n'est en usage que pour les patients pour lesquels on

---

1. Ce réseau, dissout en 1993, est devenu le Réseau de médecine génétique appliquée du Québec (RMGA) du Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ).

soupçonne un diagnostic d'EIM [Chakrabarti *et al.*, 2006]. D'autres autorités comme celles de l'Australie et de l'État du Massachusetts (États-Unis) avaient implanté des programmes de dépistage néonatal urinaire, mais ceux-ci ont cessé pour les raisons suivantes : la nécessité d'un dépistage sanguin concomitant (pour la PCU et l'hypothyroïdie congénitale qui ne peuvent être dépistées par l'urine), des difficultés organisationnelles relatives à la collecte de l'échantillon urinaire et des variations dans la concentration d'urine occasionnant parfois des diagnostics erronés [Levy, 1998].

Le Plan d'action 2005-2008 pour l'organisation des services de génétique au Québec du ministère de la Santé et des Services Sociaux (MSSS) prévoyait l'évaluation des deux programmes de dépistage des nouveau-nés (sanguin et urinaire) offerts au Québec. Le programme de dépistage néonatal sanguin a récemment fait l'objet d'une évaluation par l'Institut national de santé publique du Québec [Laflamme *et al.*, 2006], et l'AETMIS a évalué la pertinence d'introduire la MS/MS au Québec pour le dépistage néonatal sanguin des EIM [AETMIS, 2007].

En septembre 2007, l'AETMIS a reçu du MSSS le mandat d'évaluer la pertinence scientifique du dépistage néonatal urinaire réalisé au Québec. La demande prévoyait, dans un premier temps, d'évaluer la pertinence clinique de dépister chacune des 18 EIM pour lesquelles au moins un cas d'enfant atteint a été détecté au Québec depuis 1973 dans le cadre du PQDNU. Dans un deuxième temps, on devait procéder à l'examen des techniques de dépistage afin de déterminer quelle est la technologie la plus performante d'un point de vue clinique et économique. Finalement, le MSSS a demandé d'analyser l'équilibre entre les avantages et les effets indésirables du dépistage néonatal urinaire pour les maladies dont le dépistage demeure pertinent à la suite de l'analyse selon les deux premiers aspects. Ce rapport ne se veut pas une évaluation de la performance et de la viabilité du programme québécois de dépistage néonatal urinaire au même titre que le rapport de l'INSPQ portant sur le programme de dépistage sanguin. Il constitue plutôt une réflexion sur les pratiques de dépistage des EIM au Québec et complète les deux rapports majeurs déposés récemment sur le dépistage néonatal au Québec, soit ceux de l'INSPQ [Laflamme *et al.*, 2006] et de l'AETMIS [2007].

Ainsi, le présent rapport brosse un portrait sommaire du programme de dépistage néonatal urinaire actuel au Québec en décrivant brièvement la technique de dépistage utilisée (chromatographie sur couche mince). Suit une description succincte des EIM retenues comprenant le portrait clinique et l'histoire naturelle, les aspects épidémiologiques ainsi que les traitements et le pronostic. Ensuite est présentée une analyse critique des études qui traitent de la performance de la chromatographie sur couche mince (CCM) et de la dimension économique de l'utilisation de cette technologie. Les enjeux éthiques, psychosociaux et organisationnels discutés dans le rapport de l'AETMIS portant sur la MS/MS sont résumés et mis à jour en s'intéressant particulièrement aux enjeux du dépistage néonatal urinaire. La discussion reprend des éléments de décision et les examine en considérant le contexte québécois actuel. Des conclusions et recommandations relatives à la pertinence de dépister les maladies ciblées par le PQDNU ainsi qu'à la performance et à l'établissement des technologies de choix complètent ce rapport d'évaluation.

# DESCRIPTION DU PROGRAMME QUÉBÉCOIS DE DÉPISTAGE NÉONATAL URINAIRE

## 2.1 Fonctionnement du programme

Le programme québécois de dépistage néonatal des maladies congénitales et héréditaires a été instauré en 1969, à la suite d'une entente de collaboration entre les quatre facultés de médecine du Québec et le MSSS [MSSS, 2005a]. Son objectif général est de réduire la morbidité et la mortalité associées à certaines maladies génétiques pour lesquelles le dépistage et le traitement précoces améliorent le pronostic. Le Réseau de médecine génétique du Québec (RMGQ) auquel s'est associé le MSSS, né en 1972, a mis sur pied ce programme de dépistage et a coordonné les activités de la médecine génétique au Québec jusqu'à sa dissolution, en 1993 [Laflamme *et al.*, 2006]. Il est ensuite devenu, par suite des recommandations du rapport du Comité consultatif en génétique humaine (« rapport Pinsky ») [MSSS, 1994], le Réseau de médecine génétique appliquée du Québec (RMGA) du Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ), et est désormais indépendant du MSSS.

Malgré l'utilisation du terme « programme », que nous conserverons tout au long de ce rapport, ce programme réfère davantage à des activités de dépistage effectuées dans deux grands centres hospitaliers du Québec (du moins depuis 1993) qu'à un programme de santé publique muni d'un cadre de référence complet.

Le programme québécois de dépistage néonatal se divise en deux volets : sanguin et urinaire. Le dépistage néonatal sanguin est effectué au Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), pavillon du Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUL), à Québec. Il a débuté en 1969 avec le dépistage de la phénylcétonurie, suivi de la tyrosinémie héréditaire de type I, en 1970, et de l'hypothyroïdie congénitale (HC), en 1974 [Makni *et al.*, 2007; Laflamme *et al.*, 2006]. Les activités de dépistage néonatal urinaire sont quant à elles en place depuis 1971 au Centre hospitalier de l'Université de Sherbrooke (CHUS), et visent la détection précoce de plus de 25 erreurs innées du métabolisme (EIM) des acides aminés et des acides organiques (annexe A) sur un même échantillon d'urine [Auray-Blais *et al.*, 2007; CORD, 2007; Auray-Blais *et al.*, 2003].

Le programme québécois de dépistage néonatal urinaire cible l'ensemble des nouveau-nés du Québec (c'est-à-dire toutes les naissances à domicile, dans les centres hospitaliers et les maisons de naissance) et la participation se fait sur une base volontaire. Avant de quitter l'établissement de santé à la suite de l'accouchement, les parents reçoivent un dépliant, disponible en français ou en anglais, au sujet du programme (objectifs, tests effectués et maladies ciblées), qui comprend de l'information sur la confidentialité en plus de la trousse nécessaire pour effectuer le prélèvement d'urine de l'enfant à la maison. Les mères qui accouchent à domicile reçoivent l'information et la trousse par l'entremise de leur sage-femme [Auray-Blais *et al.*, 2007].

Au début du programme, le prélèvement urinaire se faisait au 5<sup>e</sup> jour de vie; il est passé au 14<sup>e</sup> jour entre 1973 et 1981 et s'est établi, ensuite, au 21<sup>e</sup> jour de vie, de façon à réduire le nombre de résultats faux positifs et négatifs. Le prélèvement d'urine est réalisé sur un papier buvard (fourni dans la trousse). Ce papier est par la suite retourné par la poste au laboratoire de dépistage néonatal urinaire du Centre hospitalier de

l'Université de Sherbrooke (CHUS). Ce sont les parents qui assument les frais postaux depuis plusieurs années, et le taux de participation au programme n'a pas diminué après cette modification. Il est à noter qu'il peut s'écouler jusqu'à environ une semaine entre l'envoi de l'échantillon et son analyse au laboratoire (délai de poste et préparation de l'échantillon).

Plusieurs stratégies de rappel ont été élaborées, par exemple l'envoi d'un dépliant avec la carte d'assurance maladie à quatre ou cinq semaines de vie de l'enfant et des affiches installées dans les hôpitaux, les cliniques et les cabinets de pédiatres [Auray-Blais *et al.*, 2003].

Au laboratoire, on procède d'abord à l'inspection de l'échantillon à la lumière ultraviolette. L'échantillon doit contenir suffisamment d'urine (disque de 5 cm) et ne doit pas être contaminé par des fèces [Auray-Blais *et al.*, 2007]. Advenant le cas où la quantité d'urine est insuffisante, on peut utiliser un micro-test qui requiert moins d'urine (1/5 du disque) [Lemieux *et al.*, 1988]. On conserve les papiers buvards pendant environ 10 ans dans une chambre froide fermée sous clé pour assurer le respect de la confidentialité de l'information.

La technique utilisée actuellement au Québec pour le dépistage populationnel de la plupart des EIM consiste en la chromatographie sur couche mince (CCM) à partir d'un échantillon urinaire sur papier buvard.

On dépose les échantillons élués sur une plaque de CCM que l'on place ensuite dans un solvant qui permet la séparation et la migration des métabolites de l'urine (voir la description technique détaillée dans l'encadré). L'équipe de génétique, grâce à son expertise unique, a élaboré cette technique au CHUS. La lecture des résultats de chromatographie nécessite l'application de réactifs; c'est un biochimiste ayant suivi une formation particulière qui effectue cette tâche. Les anomalies du métabolisme se manifestent par des modifications dans les patrons chromatographiques, c'est-à-dire par l'augmentation de l'intensité ou l'apparition de bandes anormales. La lecture du résultat dépend donc de l'expertise du biochimiste, soit de sa capacité à reconnaître les bandes anormales. Selon les métabolites décelés et le type de maladie détectée par CCM, il est nécessaire d'effectuer des tests de confirmation afin de quantifier les acides aminés et les acides organiques [Auray-Blais *et al.*, 2007; Auray-Blais *et al.*, 2003].

Lorsque l'on soupçonne l'une des maladies ayant des conséquences cliniques graves (aminoacidopathies, y compris les troubles du cycle de l'urée, ou aciduries organiques), on procède directement à l'analyse quantitative des métabolites d'intérêt par chromatographie à échange d'ions (CEI) pour ce qui est des acides aminés et par chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse (GC/MS) pour ce qui est des acides organiques. On estime à environ 1 % la proportion de tous les échantillons analysés qui nécessitent un test de confirmation. La confirmation de résultats positifs entraîne la référence immédiate des enfants concernés à l'un des quatre centres de référence du Québec (le CHUS à Sherbrooke, le CHU Sainte-Justine, l'Hôpital de Montréal pour enfants du CUSM à Montréal et le CHUQ, pavillon CHUL, à Québec) en vue d'un diagnostic, d'un suivi et d'une consultation génétique auprès des parents.

### Description technique de la chromatographie sur couche mince

On découpe un disque de 5 cm de diamètre dans le papier buvard et on le dépose dans un récipient en verre. On effectue ensuite l'élution en ajoutant 3 ml d'hydroxyde d'ammonium en solution ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ) et en brassant 10 minutes à l'aide d'un agitateur, en conséquence de quoi on dépose la solution obtenue sur la plaque de CCM (15  $\mu\text{l}$ ). Les plaques de chromatographie, composées de cellulose à 75 % et de gel de silice à 25 %, sont préparées sur place. Chaque plaque peut contenir 20 échantillons et 3 marqueurs. On place par la suite les plaques à la verticale dans des supports et on les dépose dans un solvant, le 1-butanol-acide acétique-eau (13:3:5), qui permet la migration des métabolites. Deux migrations unidimensionnelles subséquentes d'environ une heure, séparées par un temps de séchage à 50 °C dans un four, sont alors effectuées de façon à améliorer la résolution. La CCM est une méthode colorimétrique et nécessite l'application de réactifs pour permettre de visualiser (apparition ou intensification) les bandes à différentes distances de migration sur la plaque. La technique élaborée au CHUS par l'équipe de génétique utilise quatre types de pulvérisateurs qui sont appliqués de façon successive pour révéler les acides organiques (vert de bromocrésol) dont l'acide méthylmalonique (ortho-dianisidine) et les acides aminés (ninhydrine), principalement la citrulline et la proline (réactif d'Ehrlich).

FIGURE 1

### Étapes du diagnostic du programme de dépistage néonatal urinaire

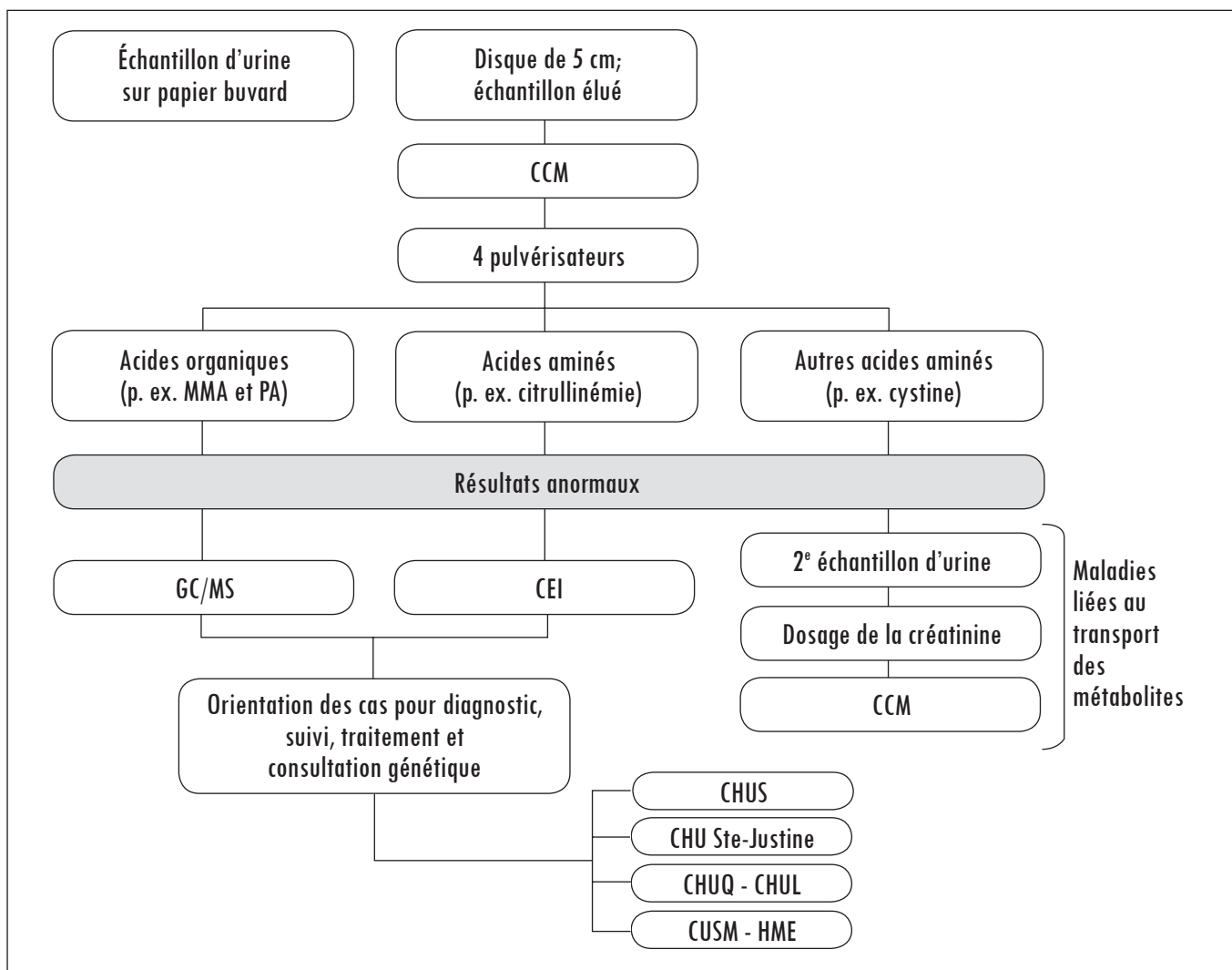


Schéma inspiré d'Auray-Blais *et al.* [2007].

Pour ce qui est des anomalies liées au transport des métabolites (cystinurie, aminoacidurie dicarboxylique, syndrome de Fanconi-Bickel et maladie de Hartnup), on demande d'abord un second échantillon urinaire aux parents pour vérifier si l'anormalité détectée n'est pas simplement causée par une immaturité du tubule rénal. Dans 1 % des cas, on requiert un échantillon d'urine liquide auprès des parents pour confirmer le résultat [Auray-Blais *et al.*, 1982]. On mesure la concentration de la créatinine à partir du premier échantillon pour mieux doser la seconde CCM qui sera effectuée. Si les résultats du second échantillon sont encore anormaux, on oriente l'enfant vers un centre de référence pour confirmation diagnostique, suivi et prise en charge [Auray-Blais *et al.*, 2007].

Depuis 1989, les technicien(nes) du laboratoire du CHUS transcrivent les données des résultats de laboratoire, c'est-à-dire les résultats de la chromatographie sur couche mince, des tests de confirmation par chromatographie à échange d'ions ou par GC/MS dans un fichier informatisé. Ce fichier comprend aussi toutes les données démographiques des nouveau-nés que les responsables du programme de dépistage néonatal sanguin ont fournis au préalable.

## 2.2 Performance du programme et de la technique

Entre le début du programme et l'année 2006, on a enregistré un taux de participation moyen de 90 %, avec plus de 2 500 000 échantillons analysés<sup>2</sup>. On a recensé 18 EIM, comprenant l'acidurie pyroglutamique, pour lesquelles des enfants atteints ont été dépistés depuis le début du programme (annexe A) [Auray-Blais *et al.*, 2007].

Depuis sa création, le PQDNU est en constante évolution. Avec les développements technologiques et les opportunités scientifiques, certaines maladies ont été ajoutées aux aminoaciduries comme l'acidurie méthylmalonique, en 1975, et d'autres aciduries organiques, en 2000 [Auray-Blais *et al.*, 2007]. D'autres maladies ont cependant été retirées après un certain nombre d'analyses. Notons par exemple la maladie du sirop d'érable (MSUD) pour laquelle les patients devenaient symptomatiques avant le dépistage et le syndrome de Lesch-Nyhan pour lequel aucun cas n'a été dépisté à 14 jours de vie, au cours d'un projet pilote qu'a mené l'équipe responsable du dépistage néonatal urinaire au Québec [Lemieux *et al.*, 1988]. La décision de retirer ces maladies semble avoir été fondée sur la performance des tests utilisés et sur l'incidence de ces maladies.

Pour ce qui est du PQDNU, nous ne disposons d'aucune donnée de performance du test en matière de sensibilité et de spécificité. Des problèmes d'ordre technique tels que la faible concentration des urines ou la contamination par les selles peuvent nuire à la qualité technique du test relativement à la résolution des bandes [Auray-Blais *et al.*, 1982]. Le biochimiste doit aussi, dans son interprétation des résultats, différencier les anomalies dites transitoires de celles qui seront persistantes. La reproductibilité de lecture du test n'aurait pas fait non plus l'objet d'examen particuliers depuis la création du programme. Malgré quelques difficultés, les responsables du programme considèrent que la chromatographie sur couche mince utilisée pour le dépistage est une méthode simple, rapide, reproductible et peu coûteuse [Auray-Blais *et al.*, 2007; 2003].

---

2. À titre d'exemple, environ 72 000 échantillons ont été analysés en 2006.

En 2005, le MSSS a émis une directive exigeant la conformité de tous les laboratoires de biologie médicale aux exigences de la norme CAN/CSA-15189 *Laboratoire d'analyses de biologie médicale – Exigences particulières concernant la qualité et la compétence* [MSSS, 2005b; CSA, 2003]. La date butoir pour l'accèsion à la conformité avait été fixée à décembre 2008. Parmi les exigences de cette norme, on retrouve au point 4.2.2 : « Le système de management de la qualité doit inclure, mais sans s'y limiter, la maîtrise interne de la qualité et la participation aux comparaisons organisées entre laboratoires, tels les programmes externes d'évaluation de la qualité » [CSA, 2003]. Notons que le laboratoire de génétique responsable du PQDNU avait déjà établi depuis plusieurs années un système de contrôle interne de qualité (par exemple, la rédaction de protocoles, le contrôle positif et l'ajustement de l'humidité dans le local) permettant de vérifier l'obtention de la qualité prévue des résultats. Par contre, aucune mesure de contrôle externe de qualité n'était en place lors de la rédaction de ce rapport<sup>3</sup>. Désormais, la démarche de vérification de la conformité de cette norme devra être effectuée par un organisme d'agrément reconnu internationalement et être intégrée au processus d'agrément des établissements de santé<sup>4</sup>.

---

3. M<sup>me</sup> C. Auray-Blais, biochimiste, CHUS, communication personnelle, 25 septembre 2008.

4. Le Conseil canadien d'agrément des services de santé, qui se nomme maintenant Agrément Canada, a agréé le laboratoire du CHUS (dernier certificat émis en vigueur de 2007 à 2010).

Nous avons divisé la recherche documentaire utilisée pour évaluer la pertinence du dépistage néonatal urinaire des EIM en quatre volets : 1) la pertinence clinique de dépister, 2) la performance des techniques de dépistage, 3) les aspects économiques des techniques de dépistage et 4) les principaux enjeux éthiques, psychosociaux et organisationnels.

### 3.1 Type d'évaluation

#### 1) Pertinence clinique de dépister les erreurs innées du métabolisme

- a) Revue narrative à partir de manuels et d'articles publiés dans des revues scientifiques présentant des revues récentes de même que des rapports d'évaluation fondés sur des revues systématiques des données probantes.
- b) Recension d'études primaires d'observation ou d'intervention afin de mettre à jour les informations obtenues dans les revues précitées.

La synthèse de la littérature sera présentée pour ce qui est des anomalies ou des groupes d'anomalies, suivant la classification de Fernandes et ses collaborateurs [2006]. Cette classification est l'une des plus à jour parmi les nombreuses disponibles, et elle suit une approche pragmatique qui regroupe les diverses EIM selon les cycles métaboliques touchés. Cette approche synthétique facilite l'analyse des différentes et très complexes anomalies abordées dans la présente évaluation.

#### 2) Performance des techniques de dépistage

- a) Revue narrative des articles qui décrivent la CCM réalisée à partir d'un prélèvement urinaire dans le cadre du programme québécois de dépistage néonatal urinaire.
- b) Revue systématique des études sur la performance de la CCM à partir d'un prélèvement urinaire, qu'il s'agisse d'études comparant cette technologie avec la MS/MS ou d'études décrivant la performance de projets pilotes ou de programmes de dépistage ayant recours principalement à la CCM.

#### 3) Aspects économiques des techniques de dépistage

- a) Revue systématique des évaluations économiques pour chacune des deux techniques de dépistage considérées, qu'il s'agisse de comparaisons économiques des deux techniques de dépistage entre elles ou d'analyses coût-efficacité, coût-bénéfice, coût-utilité ou de minimisation de coûts liés aux programmes de dépistage pour des maladies isolées ou pour des groupes de maladies.
- b) Mise à jour du précédent rapport de l'AETMIS sur la MS/MS.

#### 4) Principaux enjeux éthiques, psychosociaux et organisationnels

Mise à jour de la revue narrative des enjeux éthiques, psychosociaux et organisationnels élaborée pour le rapport MS/MS de l'AETMIS à partir des articles sélectionnés pour les autres sections ainsi qu'à partir des articles primaires traitant du dépistage néonatal et des programmes de dépistage néonatal urinaire.

## 3.2 Stratégies de recherche documentaire

Les stratégies de recherche documentaire ont été effectuées en prenant pour point de départ trois bases de données spécialisées en santé, c'est-à-dire MEDLINE (à partir de l'interface de PubMed), EMBASE et Cochrane, alors que seule la première source a servi quant aux veilles mensuelles. Les stratégies de recherche détaillées sont présentées pour chacun des quatre volets aux annexes B à E inclusivement. L'annexe F fait état, quant à elle, des critères de recherche, des types de documents ciblés et des issues recherchées pour chacun des volets.

### 1) Pertinence clinique de dépister les erreurs innées du métabolisme

La stratégie de recherche relative à la pertinence clinique du dépistage des 18 EIM ciblées s'est limitée à la littérature publiée entre janvier 1995 et décembre 2007 pour ce qui est des bases de données EMBASE et Cochrane, tandis qu'une veille documentaire mensuelle a été maintenue jusqu'en août 2008 quant à la base de données MEDLINE. Afin de restreindre l'étendue de la recherche, nous avons appliqué des filtres concernant les traitements, le dépistage, l'épidémiologie, l'incidence/prévalence<sup>5</sup> et le type d'étude. Cette restriction n'a été appliquée qu'en ce qui concerne les sources MEDLINE et EMBASE, vu le nombre limité de références repérées à partir de la banque Cochrane.

Nous avons également effectué une recherche des rapports d'agences d'évaluation ou de santé publique et des prises de position des associations professionnelles pertinentes. La plupart des documents ont été repérés à partir des autres documents mentionnés ci-dessus. En outre, nous avons exploré des sites Internet consacrés au dépistage chez les nouveau-nés et à la génétique.

### 2) Performance des techniques de dépistage

Chromatographie sur couche mince urinaire : la recherche bibliographique combinait des mots clés pertinents : dépistage néonatal urinaire OU erreurs innées du métabolisme ET chromatographie sur couche mince.

Dans la base de données MEDLINE, aucune limite de temps n'a circonscrit la stratégie de recherche et une veille documentaire a été instaurée jusqu'en août 2008. De plus, nous avons combiné l'aspect de performance et l'ajout de termes comme la sensibilité, la spécificité, la reproductibilité, etc., à cette stratégie de recherche dans MEDLINE. Dans la base de données Cochrane, nous avons réalisé une recherche documentaire en décembre 2007 sans aucune limite de temps, tandis que pour la base de données EMBASE, nous avons limité notre recherche à la littérature publiée entre janvier 1995 et décembre 2007.

Spectrométrie de masse en tandem sanguin : nous nous sommes concentrés sur les articles pertinents abordant les maladies d'intérêt et les groupes de maladies dans les bases de données utilisées dans le rapport d'évaluation de la MS/MS et sur les articles repérés à partir de la première stratégie de recherche. Il est à noter qu'une mise à jour de la base de données utilisée pour le rapport sur la MS/MS a été effectuée.

Dans la base de données MEDLINE, aucune limite de temps n'a restreint la stratégie de recherche et une veille documentaire a été instaurée jusqu'en août 2008. Dans les bases de données Cochrane et EMBASE, la stratégie de recherche s'est limitée à la

---

5. Dans la littérature, les termes « incidence » et « prévalence » sont utilisés de manière interchangeable pour ce qui est des EIM.

littérature publiée à partir de janvier 1995 et de janvier 2006, respectivement, jusqu'en décembre 2007.

### **3) Aspects économiques des techniques de dépistage**

Nous avons effectué une recherche particulière dans les bases de données précitées et à partir des bibliographies d'articles afin de repérer les études économiques qui examinent la CCM (quel que soit le test de comparaison). Nous avons aussi cherché les études comparant la MS/MS et la CCM effectuées à partir d'un échantillon d'urine. Dans EMBASE et Cochrane, ces recherches se sont limitées aux études publiées entre janvier 1995 et février 2008, tandis que pour ce qui est de la base de données MEDLINE, la recherche s'est étendue de janvier 1975 à août 2008. Nous avons appliqué les mêmes limites de temps pour repérer les études économiques utilisées aux fins de la mise à jour de la revue des études économiques du rapport sur la MS/MS.

Une analyse comparative des coûts de réalisation des tests selon la technologie de dépistage utilisée (CCM ou MS/MS) a été faite à partir des données disponibles dans les articles de revues ou les études économiques pertinentes.

### **4) Principaux enjeux éthiques, psychosociaux et organisationnels**

Nous avons d'abord effectué une mise à jour de la section du rapport de l'AETMIS sur la MS/MS qui traite des enjeux liés aux programmes de dépistage, suivie d'une recherche sur les enjeux propres au dépistage néonatal urinaire et à la CCM.

La mise à jour s'est limitée aux articles de revues/commentaires/consensus/recommandations qui portent sur le dépistage néonatal, publiés entre janvier 2003 et avril 2008, et une veille a été instaurée jusqu'en août 2008 dans MEDLINE. À partir des articles consultés, nous avons relevé d'autres références pertinentes.

Pour ce qui est des enjeux traitant du dépistage néonatal urinaire en particulier, aucune limite de temps n'a été appliquée, sinon août 2008 pour la fin de la sélection. Nous avons recherché des articles primaires et des rapports d'évaluation qui examinent des programmes de dépistage néonatal urinaire. Nous avons sélectionné des articles à partir des autres documents consultés.

## **3.3 Sélection des articles et extraction des données**

La même auteur (J. R.) a choisi les articles pertinents pour ce qui est des volets liés à la pertinence de dépister les erreurs innées du métabolisme ciblées par le programme québécois et aux enjeux éthiques, psychosociaux et organisationnels. L'autre auteur (P. D.) a sélectionné quant à lui des articles des volets liés à la performance des tests de dépistage et aux aspects économiques (diagrammes de sélection à l'annexe G).

### **3.3.1 Critères d'inclusion et d'exclusion**

Les études retenues sont celles :

- portant sur l'une ou l'autre des erreurs innées du métabolisme parmi les 18 retenues;
- portant sur la CCM utilisée pour le dépistage néonatal de maladies métaboliques;
- publiées en anglais ou en français.

Les études exclues sont celles :

- réalisées strictement sur des animaux;

- évaluant la performance de la MS/MS pour le dépistage d'erreurs innées du métabolisme autres que les 18 retenues;
- évaluant le dépistage néonatal d'erreurs innées du métabolisme avec une méthode autre que la CCM et la MS/MS.

### 3.3.2 Stratégies d'extraction de données

Une liste, assemblée à partir de renseignements provenant des revues et manuels spécialisés portant sur le dépistage néonatal des EIM (annexe H), a servi à l'extraction des données.

Nous avons extrait les données épidémiologiques et cliniques (présentation clinique et paraclinique, histoire naturelle, diagnostic, incidence/prévalence, traitement et pronostic) sous forme de fiche pour chacune des EIM.

Compte tenu du peu d'études portant sur la performance de la CCM effectuée à partir d'un prélèvement urinaire et de la faible pertinence des recherches existantes concernant le dépistage, nous n'avons pas jugé nécessaire de décrire ces études de façon détaillée en annexe. Par contre, vous trouverez à l'annexe I la description détaillée des études économiques.

### 3.3.3 Évaluation de la qualité des études

Les recommandations du National Health and Medical Research Council (NHMRC) et la grille de QUADAS [Whiting *et al.*, 2003] ont été utilisées pour évaluer la qualité des études quant à la performance des deux techniques de dépistage considérées (annexe J). La liste de critères de Drummond [Drummond *et al.*, 2005] a permis d'apprécier la qualité des articles économiques (annexe K).

## 3.4 Collecte d'informations propres au programme

Nous avons obtenu des renseignements sur la CCM à partir des articles qu'ont publiés les responsables du PQDNU depuis sa création. Lors d'une visite au laboratoire de dépistage urinaire du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS) et d'une rencontre avec la responsable du laboratoire, nous avons obtenu certaines informations, notamment sur le fonctionnement du programme et sur la performance de la méthode de dépistage utilisée.

Deux entrevues semi-structurées avec des pédiatres du CHU Sainte-Justine et de l'Hôpital de Montréal pour enfants du Centre universitaire de santé McGill (CUSM) nous ont permis de mieux comprendre le déroulement des événements dans les centres de référence lors de la consultation et de la prise en charge des jeunes patients à la suite d'un résultat positif.

## 3.5 Critères d'évaluation

La pertinence du dépistage, qualifiée par l'amélioration de la morbidité et de la mortalité d'une population, peut être jugée à travers une liste de critères de santé publique. Au cours des années 1960, Wilson et Jungner [1968] ont proposé des principes directeurs en ce qui a trait à la recherche de cas liés majoritairement aux maladies infectieuses, aux maladies chroniques et au cancer. Ils se sont aussi intéressés à la plus fréquente EIM en Occident, la PCU. Depuis, d'autres organismes comme le National Screening Committee du Royaume-Uni [NSC, 2003] et l'American College of Medical Genetics [Watson *et al.*, 2006] ont adapté ces principes pour évaluer la pertinence du dépistage d'autres maladies.

Dans son rapport d'évaluation du programme québécois de dépistage sanguin des maladies génétiques chez les nouveau-nés [Laflamme *et al.*, 2006], l'INSPQ, à l'aide d'un comité d'experts québécois, a extrait 14 critères d'analyse jugés importants de la liste que propose le National Screening Committee du Royaume-Uni [NSC, 2003] quant à l'évaluation de la pertinence du dépistage. Ces critères concernent : le problème de santé, le test de dépistage, le traitement et le programme lui-même (annexe H). Il peut être difficile de tenir compte de certains de ces critères à appliquer dans le présent contexte (par exemple, le critère 1.3)<sup>6</sup> puisqu'ils proviennent d'une grille adaptée au dépistage populationnel en général.

Cette liste de critères servira de base conceptuelle à notre réflexion sur la pertinence du dépistage néonatal urinaire au Québec, sans toutefois répondre à tous les critères individuellement pour chacune des maladies.

### 3.6 Limites de la méthodologie

La méthodologie est essentiellement fondée sur l'analyse critique des revues systématiques et des rapports de synthèse récents. Il est donc possible que, n'ayant pas effectué de recherche systématique de l'ensemble des études cliniques, nous ayons exclu certaines études importantes de notre analyse. Bien que nous n'ayons inclus qu'une sélection restreinte d'études primaires pour répondre à la pertinence clinique du dépistage et malgré le fait que l'ensemble des résultats de ces études s'assimilent à ceux obtenus dans les études de synthèse, il est convenu d'interpréter les résultats avec prudence.

---

6. Critère 1.3 : Toutes les interventions préventives primaires praticables et efficaces ont été mises sur pied.

# ÉVALUATION DE LA PERTINENCE DE DÉPISTER LES ERREURS INNÉES DU MÉTABOLISME

Le chapitre 4 traite de l'importance des erreurs innées du métabolisme (EIM) en matière de gravité, d'évolution clinique (tableau 1), de fréquence (tableau 3), de traitements disponibles et d'efficacité à réduire la morbidité et la mortalité (tableau 2). De plus, nous examinerons, pour quelques EIM, les avantages qu'engendrent des traitements administrés en phase préclinique plutôt qu'en phase symptomatique. Rappelons que les éléments discutés dans ce chapitre réfèrent aux critères 1 et 3 du National Screening Committee (adaptation de l'INSPQ) décrits au chapitre précédent [Laflamme *et al.*, 2006].

Une synthèse de la littérature sera présentée relativement aux anomalies ou aux groupes d'anomalies, suivant la classification de Fernandes et ses collaborateurs [2006]. Celle-ci suit une approche pragmatique qui regroupe les diverses EIM selon les cycles métaboliques touchés.

Seules les EIM que cible le programme urinaire pour lesquelles au moins un cas a été dépisté au Québec depuis 1973 seront présentées. L'annexe L fournit un tableau plus complet, mais non exhaustif, des symptômes cliniques pour chacune d'entre elles.

## 4.1 Problèmes de santé et traitements

Les EIM sont héréditaires et, le plus souvent, à transmission autosomique récessive, c'est-à-dire que les parents biologiques d'un enfant atteint sont porteurs sains d'une copie (hétérozygote) du gène muté. L'enfant hérite donc des deux copies mutées (homozygote) provenant de ses parents [Makni *et al.*, 2007]. Les EIM sont souvent attribuables à une mutation ou à une délétion dans un gène nucléaire ou mitochondrial codant pour une enzyme ou une protéine de transport. Pour la plupart de ces EIM, l'accumulation de substances dans l'organisme peut : 1) avoir un effet toxique ou interférer avec le fonctionnement normal du métabolisme et (ou) 2) réduire la capacité à synthétiser les composantes essentielles du métabolisme. Les EIM peuvent se manifester à tous les stades de vie, de la période prénatale à l'âge adulte. Chez le nouveau-né, les symptômes ne sont pas spécifiques et les cas les plus graves peuvent mener au décès dans la première semaine de vie. Certains enfants peuvent aussi présenter des crises métaboliques qui entraînent des séquelles irréversibles (par exemple des retards mentaux, des troubles neurologiques invalidants et des retards de croissance).

La manifestation de la maladie peut être soit insidieuse ou soudaine, dépendre ou non de la nutrition, du catabolisme ou d'autres facteurs souvent mal connus, par exemple des gènes modificateurs qui modulent le phénotype, et des facteurs environnementaux. L'hétérogénéité génétique explique en partie la variabilité dans la gravité de la présentation clinique des EIM. On dit qu'il y a hétérogénéité allélique lorsque des mutations différentes d'un même gène sont responsables de la même maladie. Pour de nombreuses maladies, ce type d'hétérogénéité est important. L'acidurie méthylmalonique en est un bel exemple, car une cinquantaine de mutations sur le gène MUT la caractérisent, se manifestant par diverses présentations cliniques. L'hétérogénéité génique ou non allélique se caractérise, quant à elle, par des mutations sur différents gènes qui engendrent un même phénotype, une même maladie (par exemple, des

mutations sur les gènes PCCA et PCCB, tous deux responsables de l'acidurie propionique). La très grande hétérogénéité génétique de certaines maladies peut rendre leur diagnostic moléculaire difficile [Feingold, 2004].

Pour la plupart de ces maladies, un nombre insuffisant de patients traités selon des protocoles définis et l'absence de recul dans le temps ne permettent pas d'étudier systématiquement les résultats à long terme des traitements. Le succès du traitement de la PCU est une exception notoire à cette réalité, mais il ne peut pas être extrapolé aux autres maladies à cause de caractéristiques qui lui sont propres. En effet, la PCU n'est attribuable qu'à une seule enzyme du métabolisme hépatique de l'acide aminé phénylalanine et répond de façon spectaculaire à la diète restrictive, empêchant ainsi la survenue de séquelles irréversibles. Ce scénario idéal ne représente malheureusement pas celui de plusieurs déficiences enzymatiques dont l'expression se retrouve dans de multiples tissus et organes et qui touchent plusieurs voies métaboliques à la fois, limitant par le fait même les possibilités d'intervention efficaces.

#### 4.1.1 Anomalies liées au cycle de l'urée et au métabolisme de l'ornithine

##### Problèmes de santé et évolution clinique des maladies

Le cycle de l'urée permet l'élimination de l'excès d'azote grâce à la transformation de l'ammoniaque et d'autres composés azotés toxiques en urée qui sera excrétée dans l'urine. Neuf protéines (enzymes et protéines de transport) retrouvées dans le foie sont nécessaires pour prévenir l'accumulation des composés ammoniacaux toxiques [Fernandes *et al.*, 2006; Tuchman et Batshaw, 2002; Scriver, 2001]. Puisqu'il n'existe aucune autre voie d'élimination de ces composés, une défectuosité génétique dans le cycle de l'urée entraîne rapidement une accumulation d'ammonium dans le sang (ou hyperammoniémie) qui influe sur la santé du nouveau-né, le menant notamment à une encéphalopathie et à une alcalose respiratoire<sup>7</sup> [Fernandes *et al.*, 2006; Scriver, 2001]. Les enfants atteints d'une anomalie du cycle de l'urée naissent habituellement au terme de grossesses normales sans facteurs de risque obstétricaux et apparaissent normaux dans les premières 24 à 48 heures de vie. Chez ces enfants, se développent rapidement de l'œdème cérébral et d'autres symptômes non spécifiques (par exemple, difficulté à se nourrir, perte de thermorégulation, somnolence). Le diagnostic clinique de la maladie peut alors s'avérer difficile [Fernandes *et al.*, 2006]. La gravité et l'âge d'apparition des symptômes varient, mais ceux-ci apparaissent généralement dans la période néonatale ou au début de l'enfance (sauf en ce qui concerne l'hyperarginémie<sup>8</sup> qui se présente plus tard, vers l'âge de deux à quatre ans) [Scaglia et Lee, 2006]. La gravité de la maladie est influencée par la position de l'enzyme défectueuse (c.-à-d. que plus l'enzyme défectueuse est proximale dans le cycle métabolique, plus la maladie sera grave) et par le degré de la défectuosité totale ou partielle de l'enzyme [Shih, 2007; Tuchman et Batshaw, 2002].

##### *Citrullinémie classique et acidurie argininosuccinique*

La citrullinémie classique (déficiência en argininosuccinate synthétase; ASS) [OMIM 215700, 2005] et l'acidurie argininosuccinique (déficiência en argininosuccinate lyase; ASL) [OMIM 207900, 2007] se manifestent chez les enfants atteints par une léthargie progressive, de la difficulté à se nourrir et un retard mental. Si ces maladies ne sont pas traitées, il peut y avoir aggravation de l'encéphalopathie, accompagnée d'une

7. Alcalose attribuable à une perte non compensée de dioxyde de carbone par hyperventilation.

8. On utilise également le terme « hyperargininémie » (*hyperargininemia*, en anglais) en référence à la déficiência en arginase.

insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique, suivie d'un coma et du décès de l'enfant, en raison de complications hémorragiques cérébrales ou pulmonaires. S'il survit, le patient est généralement lourdement handicapé [Fernandes *et al.*, 2006; James et Levy, 2006; Scriver, 2001].

### *Hyperarginémie*

Plusieurs patients atteints d'hyperarginémie (déficience en arginase) [OMIM 207800, 2005] ne présentent aucun symptôme pendant la période néonatale. En revanche, des manifestations cliniques peuvent s'installer de façon progressive chez les sujets atteints, comme la diplégie (ou quadriplégie) spastique progressive, l'ataxie et un retard mental [Fernandes *et al.*, 2006; James et Levy, 2006].

L'hyperammoniémie symptomatique, qui peut évoluer vers une encéphalopathie et un décès, ne se manifeste pas aussi fréquemment ni aussi gravement que les autres troubles du cycle de l'urée [Scriver, 2001].

### *Citrullinémie de type II*

La citrullinémie de type II (CTLN2) [OMIM 603471, 2008] de l'adulte et la cholestase néonatale intrahépatique (NICCD) [OMIM 605814, 2005] sont les deux phénotypes associés à une déficience en citrine, transporteur mitochondrial de l'aspartate et du glutamate, dont les anomalies de fonctionnement influent sur le cycle de l'urée. Les enfants âgés de moins d'un an touchés par la NICCD présentent des atteintes au foie (par exemple, cholestase intrahépatique avec ictère, stéatose et fibrose hépatique pouvant évoluer en cirrhose<sup>9</sup>), un faible poids à la naissance, une coagulopathie et un retard de croissance. La NICCD n'a généralement pas de conséquences graves sur la santé, et les symptômes disparaissent avant l'âge d'un an, lorsque les enfants sont traités de façon appropriée [OMIM 605814, 2005]. Certains d'entre eux vont cependant graduellement développer, quelques décennies plus tard, une CTLN2 grave, accompagnée de symptômes neuropsychiatriques pouvant parfois entraîner le coma et la mort [OMIM 603471, 2008].

### *Syndrome du triple H*

Le syndrome de l'hyperornithinémie-hyperammoniémie-homocitrullinurie (HHH) est causé par une déficience en ornithine translocase, enzyme qui assure le transfert de l'ornithine du cytosol aux mitochondries [OMIM 238970, 2003]. Les symptômes cliniques associés sont attribuables à une accumulation d'ammonium. Ils apparaissent durant la période néonatale ou l'enfance, mais peuvent se manifester jusqu'à l'âge adulte [Scriver, 2001]. Le syndrome du triple H est caractérisé par un retard mental, une léthargie épisodique, une ataxie et des crises épileptiques [Fernandes *et al.*, 2006; OMIM 238970, 2003; Scriver, 2001]. Certains enfants ont des épisodes de coma lorsqu'ils sont nourris avec du lait maternisé ou d'autre nourriture à forte teneur en protéines [Scriver, 2001]. Les complications à l'âge adulte se manifestent par une paraparésie spastique progressive (démarche spasmodique) [Fernandes *et al.*, 2006].

---

9. Processus inflammatoire hépatique chronique caractérisé par le remplacement de plages de parenchyme hépatique nécrosées par un tissu conjonctivo-vasculaire fibreux qui forme des zones de prolifération hépatocytaire appelées nodules de régénération.

## Traitements et pronostic

Généralement, les modalités thérapeutiques qui s'appliquent aux anomalies liées au cycle de l'urée (sauf la citrullinémie de type II) et au syndrome du triple H incluent : 1) la réduction de l'apport protéinique; 2) l'utilisation des autres voies métaboliques pour l'élimination des composés azotés sous d'autres formes (conjugaison de la glycine avec le benzoate introduit sous forme de benzoate de sodium et de la glutamine avec le phénylbutyrate administré sous forme de phénylbutyrate de sodium) et 3) le remplacement des nutriments déficients (suppléments d'arginine, de citrulline, de citrate et d'ornithine). Ainsi, en plus de corriger les troubles biochimiques (régulation de l'ammonium et des acides aminés), ces traitements veillent à ce que les besoins nutritifs soient suffisamment comblés pour favoriser une bonne croissance tout en évitant la décompensation métabolique, surtout l'hyperammoniémie et l'hyperglutaminémie (la glutamine étant préférentiellement dosée pour suivre l'efficacité des traitements) [Fernandes *et al.*, 2006]. L'hyperammoniémie grave ( $> 250 \mu\text{mol}$  par litre<sup>10</sup>) s'accompagne presque toujours d'altérations de l'état de conscience et, lorsque le taux est plus élevé que  $500 \mu\text{mol}$  par litre, l'hypertrophie des astrocytes<sup>11</sup> entraîne l'œdème cérébral cytotoxique. L'hémodialyse (ou l'hémofiltration lorsque la première option n'est pas disponible) est une méthode efficace pour traiter ces affections engageant le pronostic vital [Tuchman et Batshaw, 2002].

Pour ce qui est de la citrullinémie de type II, le traitement le plus efficace pour réduire l'hyperammoniémie demeure la transplantation hépatique. Pour les enfants atteints d'une NICCD, des suppléments de vitamines solubles et une diète riche en protéines et en lipides, faible en glucides et sans lactose (faible en calories), semblent prévenir l'hyperammoniémie tout en réduisant la symptomatologie<sup>12</sup>.

Le pronostic des anomalies du cycle de l'urée est étroitement lié à l'âge du patient et à sa condition au moment du diagnostic [Fernandes *et al.*, 2006]. Il a été observé que le taux de mortalité est plus élevé chez les patients qui présentent des symptômes en phase néonatale ( $> 65 \%$ ) par rapport à la phase tardive ( $\sim 25 \%$ ) [Nassogne *et al.*, 2005; Bachmann, 2003a]. Lorsque les sujets se présentent avec une hyperammoniémie symptomatique, le pronostic est cependant décevant, et ce, malgré un traitement précoce et intensif. La venue de nouvelles thérapies permettrait probablement de réduire le taux de mortalité associé aux anomalies liées au cycle de l'urée, sans toutefois garantir une amélioration importante de la morbidité.

Cette hypothèse a été examinée lors d'une étude observationnelle [Bachmann, 2003a] comparant deux interventions curatives, soit des diètes, l'une restreinte en protéines (utilisée avant 1990), et l'autre, plus récente, ajoutant à la diète restreinte en protéines des suppléments d'arginine ou de citrulline et du benzoate de sodium. Cette dernière thérapie a amélioré le taux de survie des nouveau-nés, qui est passé de 15 à 54 % ( $p = 0,045$ ). On aurait par contre constaté une augmentation du nombre d'enfants qui présentent un retard mental (de 0 à 67 %). Cette observation, concernant le fait que la majorité des patients qui survivent à un épisode de décompensation métabolique restent handicapés, a déjà été décrite dans la littérature [Fernandes *et al.*, 2006; Scriver, 2001]. On sait aussi que des retards de développement permanents sont associés, entre autres, à la durée du coma hyperammonémique de phase 3 ou 4 [Msall *et al.*, 1984].

---

10.  $\mu\text{mol}$  (micromole) : unité de mesure de quantité de matière du Système international, valant  $10^{-6}$  mole.

11. Cellule gliale hérissée de prolongements cytoplasmiques plus ou moins ramifiés qui lui donnent une forme d'étoile. Les astrocytes sont un constituant essentiel de la macroglie du système nerveux central.

12. GeneReviews [site Web]. Seattle, WA : University of Washington. Disponible à : <http://www.genetests.org>.

Malgré le fait que les patients traités de façon précoce et chronique s'en sortent mieux, les risques de décompensation métabolique sont importants et les complications demeurent majeures (c.-à-d. un risque constant de décès, de dommages au cerveau et de retards de développement) [Fernandes *et al.*, 2006; Scriver, 2001]. Il semblerait toutefois que l'état neurologique des patients dépistés et traités précocement serait meilleur que celui des patients chez qui la maladie est diagnostiquée cliniquement [Maestri *et al.*, 1991].

Pour ce qui est des formes tardives, l'état neurologique du patient au moment du diagnostic influence fortement le pronostic. L'étendue des séquelles des trois quarts des patients qui survivent est variable et laisse dans 40 à 60 % des cas le patient avec des problèmes d'apprentissage et des troubles neurologiques importants [Nassogne *et al.*, 2005; Bachmann, 2003a]. Chez les individus qui ont développé un œdème cérébral, il est beaucoup plus difficile d'arriver à maîtriser le désordre métabolique, et la plupart des patients mourront ou seront gravement handicapés [Fernandes *et al.*, 2006; Scriver, 2001].

Les traitements du syndrome du triple H sont efficaces pour prévenir la toxicité causée par l'ammoniaque chez certains patients, mais ne permettraient pas de prévenir le développement tardif de la marche spasmodique, symptôme typique de cette maladie [Fernandes *et al.*, 2006].

Un diagnostic prénatal ou la naissance d'un enfant à risque (fratrie avec anomalies du cycle de l'urée) est une opportunité pour le traitement préventif d'un enfant d'une future grossesse. Cependant, rappelons que les enfants atteints d'une anomalie du trouble de l'urée, même s'ils sont traités de façon préventive, restent à risque d'avoir certains troubles du développement (déficit d'attention, hyperactivité, troubles d'apprentissage) et des épisodes subséquents d'hyperammoniémie intercurrents [Tuchman et Batshaw, 2002]. Pour ces anomalies à conséquences graves, la transplantation hépatique offrirait l'espoir d'un meilleur pronostic à long terme lorsqu'elle est réalisée très tôt [Fernandes *et al.*, 2006].

#### **4.1.2 Anomalies liées au métabolisme des acides aminés à chaîne ramifiée**

##### Problèmes de santé et évolution clinique des maladies

###### *Acidurie méthylmalonique et acidurie propionique*

Les aciduries méthylmalonique (MMA) [OMIM 251000 et 277380, 2007 et 1992] et propionique<sup>13</sup> (PA) [OMIM 606054, 2007] sont secondaires à des déficits enzymatiques du catabolisme des acides aminés à chaîne ramifiée (isoleucine, valine, méthionine, thréonine), des acides gras à chaînes impaires, du cholestérol et de l'activité bactérienne intestinale qui résultent en la formation du propionyl-CoA. Ce dernier est ensuite métabolisé en méthylmalonyl-CoA sous l'action de la propionyl-CoA carboxylase qui nécessite un cofacteur (la biotine). Par la suite, la méthylmalonyl-CoA est transformée en succinyl-CoA (précurseur du cycle de Krebs) sous l'action de l'apoenzyme méthylmalonyl-CoA mutase dont l'action requiert une coenzyme, soit l'adénosylcobalamine (AdoCbl) [Fernandes *et al.*, 2006; Scriver, 2001].

On distingue plusieurs mutations, sur un même gène ou non, responsables de la MMA. Les mutations, complètes ou partielles, qui touchent la méthylmalonyl-CoA mutase (*mut*<sup>0</sup>, *mut*<sup>-</sup>; enzyme dépendante à la vitamine B<sub>12</sub>) ont pour conséquence l'augmentation

13. Anomalies les plus communes de ce groupe, avec la maladie du sirop d'érable (MSUD) et l'acidurie isovalérique (aucun cas dépisté au Québec) [Fernandes *et al.*, 2006].

de méthylmalonate dans le sang (concentration non corrélée avec l'étiologie). Une mutation au niveau de la cobalamine (Cbl; vitamine B<sub>12</sub>) réductase mitochondriale (*cblA*) entraîne une déficience de l'AdoCBL [OMIM 251000, 2007; Fernandes *et al.*, 2006; Scriver, 2001]. Tout comme pour la MMA, la PA peut être causée par une mutation sur plus d'un gène (PCCA et PCCB) [OMIM 606054, 2007; Fernandes *et al.*, 2006; Scriver, 2001]. Ces deux maladies sont caractérisées par une accumulation de propionate dans le sang et dans l'urine (concentration qui est liée à la gravité de la maladie et au moment du prélèvement). Elles se manifestent par une acidocétose métabolique (80 % des cas), une hyperglycinurie/hyperglycinémie, une hyperammoniémie marquée (70 % des cas) et une hypoglycémie (40 % des cas) [Matsui *et al.*, 1983].

Sniderman et ses collaborateurs [1999] ont démontré que les taux d'acide méthylmalonique de faibles à modérés (< 1400 µmol/mmol de créatinine) excrétés à la naissance sont transitoires et redeviennent normaux avant l'âge d'un an dans un peu moins de 60 % des cas. Environ 30 % des patients restent asymptomatiques après un an, affichant un taux d'acide méthylmalonique persistant, tandis qu'un peu plus de 10 % des patients deviendront symptomatiques. Ainsi, il semblerait que les formes bénignes soient relativement fréquentes, constatation qui a aussi été faite par suite du dépistage néonatal de fratrie de cas symptomatiques [Fernandes *et al.*, 2006].

Les manifestations cliniques de la MMA et de la PA peuvent se présenter soit sous la forme néonatale grave, accompagnée d'une détresse métabolique (encéphalopathie toxique avec cétose ou acidocétose), la forme aiguë intermittente d'apparition tardive, par suite d'un stress catabolique attribuable à une infection ou à l'ingestion de nourriture riche en protéines (coma, léthargie avec ataxie), soit sous la forme chronique et progressive (signes gastro-intestinaux et (ou) neurologiques trompeurs déroutant le diagnostic) [Fernandes *et al.*, 2006; Scriver, 2001]. La MMA se caractérise aussi par un retard staturo-pondéral (80 % des cas), une hypotonie musculaire (de 40 à 50 % des cas) et un retard de développement (30 % des cas). Pour la majorité des cas, l'intervalle entre la naissance et les premiers symptômes cliniques se situe entre quelques heures et quelques semaines chez un enfant à terme à la suite d'une grossesse et d'un accouchement sans complication.

L'étude de Matsui et ses collaborateurs [1983] démontre que 80 % des patients *mut*<sup>0</sup> deviennent malades pendant la première semaine de vie (90 % dans le premier mois). Pour les patients *mut*<sup>-</sup> et *cblA*, cette proportion diminue à environ 40 % pendant la même période (moins de 60 % dans le premier mois). Pour environ 40 % et 10 % des cas *mut*<sup>-</sup> et *cblA*, respectivement, la maladie ne se présente qu'après un an ou même à la période de l'adolescence ou à l'âge adulte, après une période asymptomatique (forme tardive).

On observe chez certains patients atteints de MMA ou de PA non traités l'apparition progressive d'un syndrome extrapyramidal<sup>14</sup> aigu ou progressif ainsi qu'une atrophie cérébrale et un retard de myélinisation. Ces graves complications soutiennent l'importance de maintenir une diète tout au long de la vie, même chez les patients asymptomatiques. D'autres complications ont aussi été observées chez certains patients, telles qu'une insuffisance rénale chronique pouvant nécessiter une dialyse et une transplantation rénale ainsi que des troubles cutanés (desquamation<sup>15</sup>, alopecie<sup>16</sup>, ulcère cornéen). Chez les patients atteints de PA, une défaillance cardiaque aiguë attribuable à

14. Ensemble de troubles de la tonicité musculaire et de la régulation des mouvements involontaires et automatiques, provoqués par l'altération du système nerveux extrapyramidal.

15. Trouble de la kératinisation caractérisé par l'élimination des couches superficielles de l'épiderme sous la forme de squames.

16. Chute partielle ou générale de poils ou de cheveux.

une cardiomyopathie peut entraîner une détérioration chronique de la fonction cardiaque et le décès du patient [Fernandes *et al.*, 2006]. Le taux de mortalité est important pendant les épisodes aigus et plusieurs nouveau-nés meurent dans la première semaine de vie.

On a reconnu une des mutations sur le gène *CblF* comme une cause de la MMA, bien que celle-ci modifie à la fois la synthèse de l'AdoCbl et de la méthylcobalamine (MeCbl, coenzyme dans la synthèse de la méthionine synthase). Certains patients présentent, en plus de l'acidurie méthylmalonique (moins grave que celle résultant d'une déficience en méthylmalonyl-CoA mutase) et de l'homocystinurie, une hypométhionémie et une cystathioninurie [Scriver, 2001; OMIM 277380, 1992]. Contrairement aux autres mutations de la MMA et à celles de la PA, l'hyperglycinémie et l'hyperammoniémie ne sont pas des conséquences de cette mutation [Scriver, 2001]. Une déficience relative à ces deux enzymes semble plutôt très rare. Pour cette raison, on ne connaît pas le mode de transmission héréditaire pour cette mutation. Les symptômes des quelques cas observés jusqu'à présent diffèrent d'une personne à l'autre. Notons des retards de croissance, des stomatites<sup>17</sup>, de l'arthrite, de l'hypotonie ainsi que de la confusion, accompagnée de léthargie [Scriver, 2001; OMIM 277380, 1992].

### *3-méthylcrotonylglycinurie de type I*

La 3-méthylcrotonylglycinurie de type I (3-MCG) [OMIM 210200, 2008]<sup>18</sup> est attribuable à une déficience de l'enzyme 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase, comprise dans le catabolisme de la leucine, qui entraîne une cétoacidose grave, une hypoglycémie et une hyperammoniémie (comme les autres anomalies de ce groupe, sauf pour la mutation *cblF*). Cette déficience peut aussi s'accompagner d'une augmentation, dans le sang et dans l'urine, de certains métabolites dérivés du catabolisme de la leucine [Fernandes *et al.*, 2006; Scriver, 2001]. Habituellement, les personnes atteintes de cette anomalie restent asymptomatiques et ont une croissance et un développement normaux. Une crise aiguë, survenant généralement entre six mois et trois ans, peut cependant favoriser l'apparition de manifestations cliniques. On observe chez certains patients des dommages neurologiques importants (par exemple, un retard mental), de l'hypotonie ainsi que des symptômes qui ressemblent à ceux du syndrome de Reye<sup>19</sup> et qui comprennent des épisodes de vomissements, de la léthargie et de l'apnée qui peuvent mener au coma et au décès [James et Levy, 2006; Scriver, 2001].

### Traitements et pronostic

#### *Acidurie méthylmalonique et acidurie propionique*

Deux types de traitements, lorsqu'ils sont utilisés en tandem, permettent de diminuer les concentrations de méthylmalonate et de propionate chez les patients atteints de MMA et de PA. En effet, une diète hypoprotidique et hypercalorique (à forte teneur en glucose pour éviter le catabolisme des acides aminés essentiels à la production d'énergie) adaptée à chaque patient, combinée à la prise de suppléments de vitamine B<sub>12</sub>, serait efficace chez 90 % des « patients *cblA* » [Fernandes *et al.*, 2006; Scriver, 2001]. Des suppléments de vitamines et de minéraux doivent aussi être administrés pour éviter une carence nutritionnelle [Fernandes *et al.*, 2006]. D'autres thérapies peuvent être envisagées selon la nature et la gravité de la maladie, par exemple la transplantation hépatique et (ou) rénale. Pour minimiser le nombre d'épisodes d'acidocétose, on traite les patients avec

17. Toute inflammation de la muqueuse de la cavité buccale.

18. À distinguer des déficiences en carboxylases multiples sensibles à la biotine qui sont causées par un désordre dans le métabolisme de la biotine [Scriver, 2001].

19. Syndrome de Reye : Syndrome observé chez les nourissons et les enfants caractérisé par l'association d'une encéphalite aiguë et d'une stéatose viscérale, surtout hépatique.

du bicarbonate de sodium (ou benzoate de sodium), en plus de recourir aux approches diététiques mentionnées ci-dessus [Fernandes *et al.*, 2006; Scriver, 2001]. Cette mesure thérapeutique est toutefois controversée [Dionisi-Vici *et al.*, 2006]. L'hyperammoniémie grave peut aussi se traiter par hémodialyse ou dialyse péritonéale. L'administration orale chronique de suppléments de carnitine est efficace pour prévenir la déplétion de carnitine en plus de réduire la toxicité du propionate en augmentant l'excrétion du propionylcarnitine. Une antibiothérapie avec du métronidazole peut aussi être envisagée dans le but de supprimer les bactéries anaérobies de la flore intestinale, productrices de propionate, ce qui réduit ainsi l'excrétion urinaire de ce métabolite de près de 40 % [Fernandes *et al.*, 2006; Scriver, 2001].

Le pronostic de la MMA et de la PA dépend de certains facteurs génétiques, de l'âge à l'apparition des symptômes et de la durée du coma hyperammonémique [Dionisi-Vici *et al.*, 2006; Scriver, 2001]. Le traitement des enfants avant l'apparition des premiers symptômes est critique, d'où la nécessité d'une gestion clinique rigoureuse dans les premières semaines ou mois de la vie [Scriver, 2001] afin de prévenir les épisodes aigus de décompensation métabolique qui menacent la vie des patients atteints. Ainsi, le taux de survie chez les enfants traités est de plus de 70 %, et on prévient (ou du moins, on réduit au minimum) certains dysfonctionnements du système nerveux central [Fernandes *et al.*, 2006].

En comparant deux groupes de patients atteints de ces maladies (diagnostic clinique ou par dépistage), Dionisi-Vici et ses collaborateurs [2006] ont observé que le taux de mortalité était nettement plus bas dans le groupe dépistage (11 %) que dans le groupe diagnostic clinique (62 %). L'état neurocognitif à court terme était normal chez 69 % des enfants ayant bénéficié d'un diagnostic clinique comparativement à 27 % de ceux dont la maladie a été dépistée avant l'apparition des symptômes. Par contre, la morbidité, en ce qui concerne le développement neurocognitif à long terme, reste élevée. Il a été observé que la majorité des patients ont un quotient intellectuel (QI) qui reflète un retard mental léger/moyen [Dionisi-Vici *et al.*, 2006; Fernandes *et al.*, 2006].

### *3-méthylcrotonylglycinurie de type I*

Le traitement de la 3-méthylcrotonylglycinurie de type I comprend une diète protéique modérée (qui inclut surtout une restriction de la leucine) combinée à des suppléments de glycine (pour augmenter l'excrétion du 3-MCG, 3-méthylcrotonylglycine) et de carnitine (pour corriger le niveau de carnitine sanguin et augmenter l'excrétion du 3-HIVA, acide 3-hydroxyisovalérique) [Fernandes *et al.*, 2006]. Un traitement à long terme suffit généralement à assurer une croissance et un développement normaux dans une situation où une infection ne déclenche aucun épisode aigu important [Scriver, 2001].

## **4.1.3 Acidurie glutarique de type I**

### Problème de santé et évolution clinique de la maladie

La glutaryl-CoA déshydrogénase (GCD) est l'enzyme mitochondriale responsable de la conversion du glutaryl-CoA en crotonyl-CoA sur la voie commune du catabolisme de la lysine, de l'hydroxylysine et du tryptophane. L'acidurie glutarique de type I (GA) [OMIM 231670, 2008], imputable à une déficience en GCD, entraîne une accumulation du glutaryl-CoA qui sera alors, en partie, estérifié en glutarylcarnitine. L'élimination du glutarylcarnitine par voie urinaire cause une déplétion secondaire en carnitine et est probablement le facteur causal majeur des crises métaboliques. On n'observe aucune perturbation, même légère, de l'homéostasie métabolique chez les patients atteints. La GA est une maladie neurodégénérative qui présente, dans le premier mois de vie, peu de signes apparents (anomalies neurologiques discrètes et macrocéphalie), mais ceux-ci

peuvent rapidement dégénérer en encéphalopathie aiguë (environ 90 % des patients sont atteints à l'âge de 24 mois) chez les patients non traités. Cette condition aiguë produira des séquelles irréversibles dans certaines régions du cerveau (particulièrement au niveau du striatum). On peut aussi voir apparaître chez ces patients un syndrome dystonique-dyskinétique grave qui épargne les facultés cognitives. Une mort précoce (40 % des patients avant l'âge de 20 ans) peut survenir à la suite d'une maladie infectieuse, d'une hyperpyrexie ou de façon soudaine (mort subite) [Fernandes *et al.*, 2006].

#### Traitements et pronostic

Chez les patients atteints de GA, on observe les meilleurs résultats à long terme avec une diète protéique contrôlée en acides aminés (sans lysine), utilisée pour éviter les carences alimentaires, et des suppléments de carnitine. Plusieurs des patients chez qui se développent des encéphalopathies ne prenaient pas de suppléments de carnitine. Des traitements d'urgence peuvent aussi être employés, avant l'apparition des troubles neurologiques graves, pendant les infections ou les autres maladies intercurrentes (apports fréquents de carbohydrates et augmentation des doses de carnitine). Les patients affectés par des troubles neurologiques sont aussi traités à l'aide d'agents neuropharmacologiques comme le clométhiazole (indiqué pour l'hyperpyrexie), le baclofène (antispasmodique) et les benzodiazépines (ces derniers produits réduisent les mouvements involontaires et améliorent les fonctions motrices) [Fernandes *et al.*, 2006]. Il est particulièrement important de faire appel à un soutien professionnel, car les patients touchés souffrent d'incapacités motrices graves, ce qui rend la communication verbale et l'alimentation difficiles. On doit également maintenir un suivi diététique, surtout lors d'une infection bactérienne. Au surplus, on peut envisager une gastrostomie percutanée endoscopique<sup>20</sup> pour améliorer le statut nutritionnel des patients et le pronostic de cette maladie. Lorsque l'on instaure un traitement avant l'apparition des symptômes, on évite la dégénérescence striale chez une proportion importante de patients.

#### **4.1.4 Cystathioninurie**

##### Problème de santé et évolution clinique de la maladie

La voie de la transsulfuration par laquelle la méthionine est convertie en sulfate comprend le clivage de la cystathionine en cystéine et en  $\alpha$ -cétobutyrate par la cystathionine  $\gamma$ -lyase (dépendante du phosphate de pyridoxal, une coenzyme) [Fernandes *et al.*, 2006]. La déficience de cette enzyme cause la cystathioninurie [OMIM 219500, 2005] et entraîne une augmentation de la concentration de cystathionine dans le sang. La plupart des patients restent asymptomatiques. On observe, cependant, chez les patients atteints, une augmentation de la fréquence des mictions. De plus, on a rapporté quelques cas de retard mental, de maladie du pied bot, de convulsions, de thrombocytopénie, d'urolithiase et de malformations de l'oreille, mais on n'a pu établir aucune association avec la maladie, faute de reproductibilité des observations. On considère donc cette anomalie comme bénigne [Fernandes *et al.*, 2006; OMIM 219500, 2005].

##### Traitements et pronostic

Il n'est habituellement pas nécessaire de traiter la cystathioninurie. L'administration quotidienne de pyridoxine (vitamine B<sub>6</sub>) réduirait cette anomalie bénigne chez certains patients [Fernandes *et al.*, 2006].

---

20. Création d'une ouverture dans la paroi de l'estomac qui communique avec l'extérieur à travers les téguments, effectuée à l'aide d'un endoscope.

#### 4.1.5 Hypersarcosinémie

##### Problème de santé et évolution clinique de la maladie

La sarcosine (méthylglycine) est un acide aminé intermédiaire dans le métabolisme de la choline en glycine, dont la dernière étape comprend la transformation de la sarcosine en glycine par la sarcosine déshydrogénase. Cette dernière étape requiert un dérivé de l'acide folique comme cofacteur [Scriver, 2001]. La réaction donne lieu au transfert d'un électron de la sarcosine à la chaîne respiratoire en passant par une flavoprotéine. L'hypersarcosinémie [OMIM 268900, 1998] peut être attribuable à une défectuosité de l'une ou l'autre de ces réactions biochimiques, la plus commune influant sur l'activité de la sarcosine déshydrogénase qui augmente la concentration de sarcosine dans le sang. Il est possible que plusieurs autres anomalies enzymatiques soient à l'origine de la sarcosinémie [Scriver, 2001].

L'hypersarcosinémie est cependant rare et son existence, controversée. Comme il n'y a pas de corrélation entre la sarcosinémie et le principal phénotype (retard mental d'intensité variable), on considère généralement celle-ci comme bénigne. On sait d'ailleurs que le PQDNU a relevé plus de 30 patients atteints d'hypersarcosinémie et que certains d'entre eux ont été suivis pendant plus de 20 ans sans présenter de manifestations cliniques particulières [Scriver, 2001; Lemieux et al., 1988]. Des doutes persistent cependant quant au bien-fondé de cette hypothèse. En effet, des personnes atteintes ont présenté une baisse de QI (moyenne à 74) et plusieurs autres manifestations cliniques (hypertonie, hépatomégalie, vomissements chroniques, faible gain de poids), manifestations qui pourraient, par contre, être attribuées à tort à l'hypersarcosinémie [Scriver, 2001].

##### Traitements et pronostic

Blom et Fernandes (1979, article cité dans Scriver [2001, p. 2 060]) ont mentionné qu'une thérapie à long terme comprenant de l'acide folique atténuerait les symptômes cliniques associés à l'hypersarcosinémie.

#### 4.1.6 Hyperhistidinémie

##### Problème de santé et évolution clinique de la maladie

L'hyperhistidinémie [OMIM 235800, 2005] est causée par une déficience en histidase, enzyme responsable de la conversion de l'histidine en acide urocanique. Elle est caractérisée par une augmentation de l'histidine dans le sang, l'urine et le liquide céphalorachidien ainsi que par une diminution de la concentration d'acide urocanique dans le sang, l'urine et les cellules cutanées. D'abord associée à un retard mental et à un trouble du langage, on la considère désormais comme une anomalie bénigne chez la plupart des patients [OMIM 235800, 2005; Scriver, 2001]. Lors d'un stress métabolique inhabituel du nourrisson (événement périnatal), cette anomalie peut, rarement, induire des dommages au système nerveux central [Scriver, 2001].

##### Traitements et pronostic

Un traitement diététique diminue le niveau d'histidine dans le sang, mais n'est généralement pas prescrit puisque l'hyperhistidinémie n'a pas de conséquences sur la santé [Scriver, 2001].

## 4.1.7 Anomalies liées au transport des acides aminés et des glucides

### Problèmes de santé et évolution clinique de la maladie

Certaines EIM surviennent en réponse à des déficiences d'un système spécifique du transport transmembranaire des acides aminés (maladie de Hartnup, aminoacidurie dicarboxylique et cystinurie) et des glucides (syndrome de Fanconi-Bickel), au niveau rénal et gastrointestinal.

#### *Maladie de Hartnup*

On observe une hyperexcréction d'acides aminés neutres, jusqu'à 10 fois supérieure à la normale, chez un patient atteint de la maladie de Hartnup [OMIM 234500, 2004]. Les acides aminés non absorbés dans l'intestin sont exposés à une dégradation par la flore bactérienne colique. La dégradation intestinale du tryptophane produit une grande quantité de composés indoles qui sont alors excrétés dans l'urine. Une diminution de tryptophane disponible pour la production de nicotinamide (composé de la vitamine B<sub>3</sub>) serait à l'origine de manifestations cliniques semblables à celles observées dans les cas de déficience nutritionnelle en niacine (vitamine B<sub>3</sub>) : dermatite similaire à la pellagre et ataxie [Fernandes *et al.*, 2006]. Tout en étant rare, cette anomalie bénigne est l'une des hyperaminoaciduries les plus fréquentes. La plupart des personnes affectées demeurent par contre asymptomatiques [Scriver, 2001]. Les rares patients symptomatiques présentent des lésions cutanées photosensibles pouvant apparaître de façon précoce (dès le dixième jour et au cours des trois premiers mois de vie) ou au cours de l'enfance, jusqu'à l'âge de 13 ans. Ces réactions cutanées sont souvent suivies de troubles neurologiques dont le plus fréquent est l'ataxie intermittente [Fernandes *et al.*, 2006]. La plupart des manifestations cliniques tendent à s'améliorer avec l'âge. On observe, chez la plupart des patients atteints, des manifestations cliniques non caractéristiques de la maladie. Selon l'hypothèse la plus plausible à ce jour, la cause de cette maladie monogénique<sup>21</sup> serait multifactorielle, influencée entre autres par des facteurs environnementaux [Scriver, 2001].

#### *Aminoacidurie dicarboxylique*

L'acidoacidurie dicarboxylique [OMIM 222730, 1989] serait attribuable à une déficience du transport du glutamate et de l'aspartate au niveau rénal et probablement intestinal. La littérature a décrit très peu de patients jusqu'à ce jour et n'a rapporté aucune manifestation clinique typique [Camargo *et al.*, 2008]. Les quelques cas signalés présentaient un retard mental et (ou) de l'hypoglycémie, sans que ces symptômes ne soient clairement associés à une telle anomalie.

#### *Cystinurie*

La cystinurie [OMIM 220100, 2007] entraîne une mauvaise absorption par l'intestin de la cystine et de certains acides aminés (lysine, arginine, ornithine) ainsi qu'une mauvaise réabsorption de ceux-ci par les reins (les tubules rénaux réabsorbent normalement 99 % de la cystine) [Fernandes *et al.*, 2006]. La concentration intratubulaire de la cystine augmente et dépasse le seuil de solubilité, ce qui favorise la formation de cristaux et de lithiases rénales. Parmi les urolithiases, celles imputables à la cystinurie sont les plus rares; elles représentent de 6 à 8 % des cas chez les enfants et seulement de 1 à 3 % chez les adultes [Fernandes *et al.*, 2006; Scriver, 2001]. On estime que, dans 25 à 30 % des cas de cystinurie, des lithiases rénales (seule manifestation cliniquement prouvée) se développeront dans les 10 premières années de vie et, dans 30 à 35 % des cas, à l'adolescence [Scriver, 2001]. En temps normal, l'urolithiase n'a pas de conséquences

---

21. Qui se rapporte à, ou qui dépend d'un seul gène.

graves sur les patients. Cependant, les calculs de cystine sont souvent volumineux, voire coralliformes, multiples et bilatéraux (80 % des cas), et l'évolution spontanée peut être ponctuée par de fréquentes émissions calculeuses ou des accidents obstructifs (qui nécessitent des interventions urologiques répétées par les voies urinaires ou par chirurgie ouverte). Cette maladie peut aussi se compliquer, si elle n'est pas traitée, en infections urinaires récidivantes ou, plus rarement, en insuffisance rénale chronique, bien que la littérature ne décrive pas la proportion de patients aux prises avec cette complication. Les manifestations cliniques liées à cette maladie peuvent donc s'avérer relativement graves si le diagnostic est retardé [Fernandes *et al.*, 2006]. On ne peut confirmer le diagnostic qu'après l'âge d'un an puisque les anomalies décelées avant cet âge peuvent être le résultat d'une immaturité du tubule rénal chez le nouveau-né. Peu de conséquences ont été décrites chez des enfants de moins d'un an. Aucun symptôme gastro-intestinal ne semble être associé à l'excès de cystine et d'acides aminés dans l'intestin. Dans des conditions normales d'ingestion de protéines, le niveau sanguin d'acides aminés est aussi normal, car il existe des mécanismes substitutifs pour assurer leur absorption digestive [Fernandes *et al.*, 2006; Scriver, 2001].

#### *Syndrome de Fanconi-Bickel*

Le syndrome de Fanconi-Bickel [OMIM 227810, 2006] est une affection rare qui résulte d'un dysfonctionnement du transporteur GLUT2, lequel facilite le transport des monosaccharides hydrosolubles (glucose et galactose) à travers la membrane cellulaire. Ce transporteur protéique est exprimé au niveau de la membrane de diverses cellules : entérocytes, hépatocytes, pancréatiques et rénales. La maladie touche principalement les hépatocytes et les néphrons [Fernandes *et al.*, 2006]. Elle provoquerait une accumulation hépatorénale de glycogène résultant en une hépatomégalie et un dysfonctionnement du tubule rénal proximal. Cette dernière anomalie provoque une glycosurie et un rachitisme hypophosphatémique (enflure des articulations, déformation des jambes, fractures pathologiques) ainsi qu'une mauvaise utilisation du glucose et du galactose (cause de l'hypo- ou de l'hyperglycémie et de l'hypergalactosémie postprandiale) [OMIM 227810, 2006]. La maladie se manifeste normalement vers l'âge de 3 à 10 mois. À un stade précoce, certains symptômes non spécifiques se manifestent (par exemple : fièvre récidivante, vomissements, diarrhée chronique), mais l'hépatomégalie n'est pas toujours apparente. Les patients atteints du syndrome de Fanconi-Bickel ont un développement neurologique normal, mais leur croissance et leur puberté sont retardées (retard staturo-pondéral) [Fernandes *et al.*, 2006]. Lorsque les patients atteints de ce syndrome ne sont pas traités, des complications (fractures et pancréatites) et des conséquences à long terme (rachitisme et ostéomalacie) peuvent survenir [Fernandes *et al.*, 2006; OMIM 227810, 2006].

#### Traitements et pronostic

##### *Maladie de Hartnup*

Puisque la maladie de Hartnup est considérée comme une anomalie bénigne, les patients n'ont, habituellement, besoin d'aucun traitement. Pour les quelques cas symptomatiques, l'administration orale d'acide nicotinique ou, mieux encore, de nicotinamide aux patients dont les symptômes suggèrent une déficience en vitamine B<sub>3</sub>, permet habituellement de faire disparaître rapidement les dermatites et les symptômes neurologiques [Fernandes *et al.*, 2006; Scriver, 2001]. Une diète élevée en protéines (ou suppléments en protéines) peut prévenir les symptômes de la maladie. On a recours à une forme de tryptophane modifié (ester éthylique du tryptophane) pour contourner les défauts de transport [Fernandes *et al.*, 2006]. L'efficacité du traitement est difficile à évaluer, car les

symptômes sont intermittents et leur disparition ne peut être clairement associée à un résultat thérapeutique [Scriver, 2001].

#### *Aminoacidurie dicarboxylique*

À notre connaissance, il n'existe aucun traitement pour l'acidoacidurie dicarboxylique, anomalie que la littérature décrit très peu.

#### *Cystinurie*

L'approche conventionnelle pour traiter les patients atteints de cystinurie consiste à rendre la cystine urinaire soluble en la diluant grâce à l'absorption d'une grande quantité de liquide ou en augmentant l'alcalinité de l'urine ( $\text{pH} \geq 7,5$ ) avec du bicarbonate de sodium ou du citrate de potassium. La prise d'agents sulfhydryles (pénicillamine, mercaptopropionylglycine) peut entraîner des effets indésirables (diminution de la numération globulaire et plaquettaire sanguine, toxicité cutanée et réactions d'hypersensibilité) et ne devrait être considérée que dans le cas où les traitements conventionnels n'améliorent pas la condition du patient [OMIM 220100, 2007; Fernandes *et al.*, 2006; Scriver, 2001]. Cette combinaison de traitements est simple et semble efficace pour réduire la fréquence des urolithiases et leurs conséquences morbides chez les patients.

#### *Syndrome de Fanconi-Bickel*

Il n'existe aucun traitement qui maîtrise l'anomalie métabolique chez les patients atteints du syndrome de Fanconi-Bickel, et les traitements demeurent palliatifs. Les mesures thérapeutiques sont directement liées à l'amélioration de l'homéostasie du glucose et des conséquences relatives au dysfonctionnement du tubule rénal. Une diète appropriée en calories et une consommation fréquente d'aliments à base de sucres à absorption lente équilibrent le taux de glucose. Une alimentation continue avec une solution d'oligosaccharides pendant la nuit peut s'avérer nécessaire [Fernandes *et al.*, 2006]. Pour prévenir la déshydratation, on doit remplacer l'eau et les électrolytes en quantité suffisante. On maîtrise habituellement l'acidose métabolique à l'aide de l'administration de bicarbonate de potassium à forte dose, composé qui a l'avantage de corriger la déplétion concomitante de potassium [Fernandes *et al.*, 2006; Scriver, 2001]. Le rachitisme hypophosphatémique (chez les enfants) ou l'ostéomalacie (chez les adultes) requièrent des suppléments de phosphate et de vitamine D. Les traitements permettent habituellement aux patients d'atteindre l'âge adulte. Les personnes touchées conserveront par contre une petite stature et présenteront des anomalies osseuses typiques du rachitisme et de l'ostéomalacie [Fernandes *et al.*, 2006].

### **4.1.8 Anomalies liées au métabolisme du glutathion et des dipeptides imidazoles**

#### Problèmes de santé et évolution clinique des maladies

##### *Déficience en prolidase*

La prolidase est une enzyme cytosolique qui hydrolyse les dipeptides d'origine exogène (aliments) et endogène (collagène) dont la proline ou l'hydroxyproline qui se situent à l'extrémité C-terminale (X-Pro). On retrouve une grande concentration de dipeptides, dont le plus abondant est la glycyproline (15 à 35 % des dipeptides excrétés), dans l'urine des patients atteints d'une déficience en prolidase [OMIM 170100, 2006; Scriver, 2001]. Le quart des personnes atteintes d'une déficience en prolidase sont asymptomatiques. Par contre, on associe souvent cette anomalie à des lésions cutanées qui touchent surtout les mains et les pieds, de même qu'à des ulcérations persistantes sur la partie distale des jambes [Fernandes *et al.*, 2006; Scriver, 2001]. La gravité de

la maladie et l'âge à l'apparition des manifestations cliniques varient beaucoup d'un cas à l'autre, allant de la naissance au début de la vingtaine. Dans 75 % des cas, cette anomalie entraîne aussi un retard mental (modéré à grave) et une détérioration du développement moteur et cognitif. En plus d'accroître la susceptibilité aux infections microbiennes pouvant être fatales, cette anomalie semble être un facteur de risque pour le développement du lupus érythémateux disséminé [Fernandes *et al.*, 2006].

#### *Acidurie pyroglutamique*

La synthèse du glutathion (tripeptide composé de glutamate, de cystéine et de glycine), dans le cycle du  $\gamma$ -glutamyl, est régulée par rétroaction, le glutathion agissant comme inhibiteur de la  $\gamma$ -glutamylcystéine synthétase [Fernandes *et al.*, 2006]. L'acidurie pyroglutamique [OMIM 266130, 2005] résulte d'une déficience en glutathion synthétase. Ainsi, le taux de glutathion cellulaire diminue, entraînant la surstimulation de la synthèse de la  $\gamma$ -glutamylcystéine et la conversion subséquente en 5-oxoproline. L'accumulation de ce dernier composé dans les liquides corporels (urine, sang, liquide céphalorachidien) cause une acidose métabolique et une 5-oxoprolinurie (acidurie pyroglutamique) [Fernandes *et al.*, 2006; Scriver, 2001]. On classe les manifestations cliniques de l'acidurie pyroglutamique en trois catégories, selon la gravité de la maladie : légère (anémie hémolytique), modérée (anémie hémolytique, acidose métabolique, ictère) et grave (dommages au système nerveux central dont l'ataxie et un retard mental ainsi qu'une susceptibilité accrue aux infections bactériennes attribuable à une anomalie dans le fonctionnement des granulocytes) [Fernandes *et al.*, 2006]. La forme modérée apparaît habituellement dans les premiers jours de vie et l'état du patient se stabilise après la période néonatale, particulièrement lorsque l'acidose est maîtrisée. Lors de gastroentérites ou autres maladies infectieuses, le patient, s'il n'est pas traité, peut devenir gravement malade et il y a risque de décès [Fernandes *et al.*, 2006; Scriver, 2001].

#### Traitements et pronostic

##### *Déficience en prolidase*

La déficience en prolidase est une affection très rare pour laquelle il y a eu peu de tentatives de traitement. On ne connaît donc pas le pronostic des patients traités. Cependant, les premiers rapports préliminaires semblent encourageants. L'acide ascorbique (vitamine C) combiné au manganèse (cofacteur de la prolidase) ou l'application locale d'un onguent contenant de la proline et de la glycine semblent avoir un effet favorable sur l'évolution des ulcères cutanés. Dans la littérature, on parle aussi de suppléments de L-proline et de transfusion sanguine, sans toutefois mentionner l'efficacité de tels traitements [Fernandes *et al.*, 2006; Scriver, 2001].

##### *Acidurie pyroglutamique*

Le pronostic des patients atteints d'acidurie pyroglutamique dépend des interventions réalisées pour corriger l'acidose métabolique et les déséquilibres électrolytiques, traiter l'anémie ainsi que prévenir l'hyperbilirubinémie. La correction de l'acidose métabolique suppose l'administration de bicarbonate de sodium initialement par voie parentérale et ensuite par voie orale (pour maintenir la neutralité). L'effet « anti radical libre » des antioxydants tels que les vitamines C (ascorbate) et E (tocophérol) permet de corriger la déficience de la fonction des granulocytes et de protéger le système nerveux central à long terme. On doit également entreprendre des traitements précoces et intensifs si les patients sont aux prises avec des infections bactériennes. Le pronostic dépend, entre autres, des mesures prises pour éviter les dommages au cerveau durant les épisodes aigus de la maladie, particulièrement la phase néonatale. Il est tout de même difficile de prédire l'évolution clinique des patients puisque plusieurs facteurs influencent la survenue de cette maladie.

TABLEAU 1

## Évolution clinique des erreurs innées du métabolisme nécessitant un traitement urgent

ERREURS INNÉES DU MÉTABOLISME	PROPORTION DE NOUVEAU-NÉS PRÉSENTANT DES SYMPTÔMES EN FONCTION DE L'ÂGE			CHARGE DE LA MALADIE NON TRAITÉE
	NAISSANCE	2 À 7 JOURS	21 À 30 JOURS	
Citrullinémie classique	S (< 25 %) <sup>2</sup>	S (50-80 %) <sup>3</sup>	S (80 %) <sup>3</sup>	MANIFESTATIONS CLINIQUES DÉCRITES DANS LA LITTÉRATURE Hyperammoniémie, encéphalopathie, retard mental, coma et décès.
Acidurie argininosuccinique	S (< 25 %) <sup>2</sup>	S (30-80 %) <sup>3</sup>	S (80 %) <sup>3</sup>	Hyperammoniémie, encéphalopathie, léthargie, retard mental, coma et décès.
Hyperarginémie	A	A	A	Quadriplégie spastique progressive et retard mental.
Citrullinémie de type II	A	A	A	Symptômes neuropsychiatriques et décès (forme tardive).
Syndrome du triple H	A	n.d.	n.d.	Épisodes de coma et paraparésie spastique progressive.
Acidurie méthylmalonique ( <i>mut, cblA</i> )	S (10 %) <sup>4</sup>	S (20-80 %) <sup>4,5</sup>	S (40-90 %) <sup>4,5</sup>	Hyperammoniémie, encéphalopathie, retard staturo-pondéral, hypotonie musculaire, coma et décès.
Acidurie propionique	S (25 %) <sup>4</sup>	S (> 40 %) <sup>4</sup>	S (> 60 %) <sup>4</sup>	Hyperammoniémie, encéphalopathie, dommages neurologiques graves, coma et décès.
3-méthylcrotonylglycémie de type I	A	A	A	Cétoacidose grave, hypoglycémie, hyperammoniémie, dommages neurologiques, coma et décès.
Acidurie glutarique de type I	A	A	A	Maladie dégénérative. Épisodes d'encéphalopathie aiguë, dysfonctionnement neurologique et décès.

A : asymptomatique; S : symptomatique (% des cas); n.d. : données non disponibles.

<sup>1</sup> Très grave, grave, modérée, légère, minimale, NE (maladies non évaluées par les experts) (Watson *et al.*, 2006).

<sup>2</sup> Watson *et al.*, 2006.

<sup>3</sup> Bachmann, 2003b.

<sup>4</sup> Leonard *et al.*, 2003.

<sup>5</sup> Matsui *et al.*, 1983.

\* La charge de cette maladie est controversée. Certains auteurs disent même qu'elle peut être bénigne.

## Efficacité des traitements disponibles sur la morbidité et la mortalité

ERREURS INNÉES DU MÉTABOLISME	TRAITEMENTS DISPONIBLES	AVANTAGES D'UN TRAITEMENT PRÉCOCE	
		MORBIDITÉ	MORTALITÉ
Citrullinémie classique	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Diète restreinte en protéines</li> <li>2) Benzoate de sodium et phénylbutyrate de sodium</li> <li>3) Suppléments de L-arginine</li> <li>4) Hémodialyse</li> <li>5) Transplantation hépatique</li> </ol>	La morbidité reste considérable, mais les traitements précoces permettent de prévenir certaines conséquences négatives puisque l'état neurologique des patients serait plus favorable.	Il existe certains éléments de preuve voulant qu'un traitement précoce réduise la mortalité en prévenant les épisodes aigus de décompensation métabolique qui peuvent menacer la vie.
Acidurie argininosuccinique	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Diète restreinte en protéines</li> <li>2) Benzoate de sodium et phénylbutyrate de sodium</li> <li>3) Suppléments de L-arginine</li> <li>4) Hémodialyse</li> <li>5) Transplantation hépatique</li> </ol>	On connaît peu l'historique des traitements de la maladie. La morbidité reste considérable, mais les traitements précoces pourraient prévenir certaines conséquences neurologiques.	Il existe certains éléments de preuve voulant qu'un traitement précoce réduise la mortalité en prévenant les épisodes aigus de décompensation métabolique qui peuvent menacer la vie.
Hyperarginémie	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Diète restreinte en protéines</li> <li>2) Benzoate de sodium et phénylbutyrate de sodium</li> <li>3) Hémodialyse</li> </ol>	On connaît peu l'historique des traitements de la maladie. Il n'existe pas de consensus, mais les traitements pourraient prévenir certaines conséquences neurologiques.	Il existe certains éléments de preuve voulant qu'un traitement précoce réduise la mortalité en prévenant les épisodes aigus de décompensation métabolique qui peuvent menacer la vie.
Citrullinémie de type II	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Transplantation hépatique</li> <li>2) Diète riche en protéines/lipides et faible en glucides</li> <li>3) Suppléments de vitamines solubles (A, D, E, K)</li> <li>4) Benzoate de sodium et phénylbutyrate de sodium</li> </ol>	La transplantation hépatique améliore l'état neurologique du patient. On connaît peu l'historique des traitements diététiques de la maladie, mais les traitements précoces pourraient prévenir certaines conséquences négatives.	La transplantation hépatique réduit considérablement la mortalité. Il existe certains éléments de preuve voulant qu'un traitement diététique précoce réduise la mortalité.
Syndrome du triple H	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Diète restreinte en protéines</li> <li>2) Benzoate de sodium</li> <li>3) Suppléments d'ornithine, d'arginine ou de citrulline</li> <li>4) Hémodialyse</li> </ol>	On connaît peu l'historique des traitements de la maladie. Les traitements semblent efficaces pour prévenir certaines conséquences négatives, sauf l'apparition de la marche spasmodique.	Il existe certains éléments de preuve voulant qu'un traitement précoce réduise la mortalité en prévenant les épisodes aigus de décompensation métabolique qui peuvent menacer la vie.
Acidurie méthylmalonique ( <i>mut</i> )	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Diète restreinte en protéines (ou restriction sélective) et élevée en calories</li> <li>2) Suppléments de vitamines et de L-carnitine</li> <li>3) Antibiotiques (métronidazole)</li> <li>4) Transplantation hépatique, rénale ou les deux</li> </ol>	La morbidité reste considérable, mais les traitements précoces permettent de prévenir certaines conséquences négatives.	Il existe des preuves voulant qu'un traitement précoce réduise la mortalité en prévenant les épisodes aigus de décompensation métabolique.

## Efficacité des traitements disponibles sur la morbidité et la mortalité

ERREURS INNÉES DU MÉTABOLISME	TRAITEMENTS DISPONIBLES	AVANTAGES D'UN TRAITEMENT PRÉCOCE	
		MORBIDITÉ	MORTALITÉ
Acidurie méthylmalonique (c-b/A)	<ul style="list-style-type: none"> <li>1) Diète restreinte en protéines</li> <li>2) Suppléments de cobalamine (B<sub>12</sub>) et de L-carnitine</li> <li>3) Transplantation hépatique</li> </ul>	La morbidité reste considérable, mais les traitements précoces permettent de prévenir certaines conséquences négatives dans la majorité des cas.	Il existe des preuves voulant qu'un traitement précoce réduise la mortalité en prévenant les épisodes aigus de décompensation métabolique.
Acidurie méthylmalonique (c-b/F)	On connaît peu l'historique des traitements de la maladie.		
Acidurie propionique	<ul style="list-style-type: none"> <li>1) Diète faible en protéines (ou restriction sélective) et élevée en calories</li> <li>2) Suppléments de vitamines et de L-carnitine</li> <li>3) Antibiotiques (métronidazole)</li> </ul>	La morbidité reste considérable, mais les traitements précoces permettent de prévenir certaines conséquences négatives dans la majorité des cas.	Il existe des preuves voulant qu'un traitement précoce réduise la mortalité en prévenant les épisodes aigus de décompensation métabolique.
3-méthylcrotonylglycinurie de type I	<ul style="list-style-type: none"> <li>1) Diète protéique modérée</li> <li>2) Suppléments de glycine</li> <li>3) Suppléments de L-carnitine</li> <li>3) Glucose par voie parentérale</li> </ul>	Les traitements semblent efficaces pour prévenir certaines conséquences négatives sur la santé.	Il existe certains éléments de preuve voulant qu'un traitement précoce réduise la mortalité en prévenant les épisodes aigus de décompensation métabolique qui peuvent menacer la vie.
Acidurie glutarique de type I	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Diète restreinte en lysine et en tryptophane</li> <li>b) Suppléments de L-carnitine et de riboflavine</li> <li>c) Traitement intensif des maladies intercurrentes</li> </ul>	Les traitements semblent efficaces pour prévenir la plupart des conséquences négatives sur la santé lorsqu'ils sont administrés avant le premier épisode symptomatique.	Il existe certains éléments de preuve voulant qu'un traitement précoce réduise la mortalité.
Cystathioninurie	a) Pyridoxine (vitamine B <sub>6</sub> )	Les patients répondent bien au traitement, mais celui-ci n'est habituellement pas nécessaire puisque la maladie est bénigne.	Maladie non mortelle
Hypersarcosinémie	a) Acide folique à long terme	Le traitement n'est pas prescrit, car la maladie n'a pas de conséquences graves sur la santé des patients.	Maladie non mortelle

TABLEAU 2 (SUITE)

ERREURS INNÉES DU MÉTABOLISME		TRAITEMENTS DISPONIBLES	AVANTAGES D'UN TRAITEMENT PRÉCOCE	
			MORBIDITÉ	MORTALITÉ
Hyperhistidinémie	a) Diète faible en histidine		Le traitement n'est pas prescrit, car la maladie n'a pas de conséquences graves sur la santé des patients.	Maladie non mortelle
Maladie de Hartnup	a) Acide nicotinique ou nicotinamide b) Diète élevée en protéines c) Tryptophane modifié		Les traitements pourraient avoir une influence positive.	Maladie non mortelle
Aminoacidurie dicarboxylique	On connaît peu l'historique des traitements de la maladie.			
Cystinurie	a) Grande quantité de liquide b) Bicarbonate de sodium c) Pénicillamine ou mercaptopionylglycine		Les traitements sont efficaces pour réduire ou prévenir les manifestations cliniques.	Maladie non mortelle
Syndrome de Fanconi-Bickel	Traitements symptomatiques seulement : a) Diète appropriée en calories et sucres b) Équilibre osmotique c) Bicarbonate de potassium d) Suppléments de vitamine D et de phosphate		Aucun traitement préventif n'est disponible. Les traitements symptomatiques semblent efficaces pour diminuer plusieurs effets sur la santé, mais certains problèmes persistent à l'âge adulte.	Maladie non mortelle
Acidurie pyroglutamique	a) Bicarbonate de sodium b) Suppléments de vitamines C et E		On connaît peu l'historique des traitements de la maladie. Les traitements semblent efficaces pour prévenir certaines conséquences négatives.	La prise de suppléments de vitamines C et E de façon précoce aurait un effet positif sur l'issue à long terme des patients.
Déficience en prolidase	Traitements potentiels : a) Acide ascorbique/Mn <sup>+</sup> (manganèse) b) Onguent contenant de la proline et de la glycine		La maladie étant très rare, il existe peu d'expérience quant à son traitement.	

## 4.2 Épidémiologie

Les EIM ne sont pas des maladies particulières au Québec et elles ne sont que quelquefois le résultat d'un effet fondateur. Prises individuellement, leur incidence est faible, mais lorsque l'on tient compte de l'ensemble de ces EIM, l'incidence est relativement importante. En ne considérant que les maladies visées par le PQDNU, Auray-Blais et ses collaborateurs [2007] ont estimé l'incidence totale<sup>22</sup> des maladies qui nécessitent une intervention médicale urgente à 1 : 25 500. Dans le groupe des anomalies ne nécessitant qu'un suivi, cette incidence serait de 1 : 5 800 pour ce qui est des anomalies liées au métabolisme des acides aminés et de 1 : 1 900 quant aux anomalies du transport des métabolites [Auray-Blais *et al.*, 2007].

TABEAU 3

<b>Distribution des erreurs innées du métabolisme au Québec et à travers le monde</b>			
ERREURS INNÉES DU MÉTABOLISME	NOMBRE DE CAS DÉTECTÉS PAR LE PQDNU (1973-2006) <sup>1</sup>	INCIDENCE	
		AU QUÉBEC*	À TRAVERS LE MONDE
<b>Maladies nécessitant une intervention urgente</b>			
Cycle de l'urée	2 à 17 <sup>a</sup>	1 : 145 300 à 1 : 1 235 000	1 : 57 000 à 1 : 363 000
Syndrome du triple H	1 <sup>a</sup>	1 : 2 470 000	n.d.
Acidurie méthylmalonique	60 <sup>b</sup>	1 : 39 000	1 : 50 000
Acidurie propionique	4 <sup>a</sup>	1 : 617 500	1 : 100 000
3-méthylcrotonylglycinurie de type I	3 <sup>c</sup>	1 : 138 300	1 : 40 000 – 1 : 75 000
Acidurie glutarique de type I	1 <sup>c</sup>	1 : 415 000	1 : 50 000 – 1 : 100 000 <sup>e</sup>
<b>Maladies nécessitant un suivi et une consultation génétique</b>			
Cystathioninurie	26 <sup>a</sup>	1 : 95 000	1 : 14 000
Hypersarcosinémie	166 <sup>a</sup>	1 : 14 900	1 : 350 000
Hyperhistidinémie	233 <sup>a</sup>	1 : 10 600	1 : 12 000
Transport des acides aminés	56 à 989 <sup>a</sup>	1 : 2 500 à 1 : 44 100	1 : 7 000 à 1 : 35 000
Syndrome de Fanconi-Bickel	18 <sup>a</sup>	1 : 137 200	n.d.
Acidurie pyroglutamique	1 <sup>a,d</sup>	1 : 415 000	n.d.
Déficience en prolidase	2 <sup>a</sup>	1 : 1 235 000	n.d.

n.d. : non disponible.

<sup>1</sup> Auray-Blais *et al.*, 2007.

a. 2 469 929 enfants dépistés depuis 1973.

b. 2 342 029 enfants dépistés depuis 1975.

c. 414 961 enfants dépistés depuis 2000.

d. Après la publication de l'article d'Auray-Blais *et al.*, 2007, M<sup>me</sup> Aurais-Blais, communication personnelle, octobre 2007.

e. Fréquent chez une nation amérindienne au Canada (Amérindiens du lac Island ou Sauteaux/Ojibways) = 1 : 300.

\* Incidence calculée à partir des cas détectés par le PQDNU. Ne tient pas compte des cas diagnostiqués cliniquement.

22. Les incidences présentées ici représentent l'incidence d'un ensemble de maladies et ne sont pas pondérées.

D'une part, puisque seuls les cas détectés par le programme de dépistage urinaire sont rapportés sans tenir compte des cas diagnostiqués cliniquement, les incidences au Québec présentées au tableau 3 pourraient bien être sous-estimées. Ailleurs dans le monde, les incidences pourraient aussi être sous-estimées puisqu'une proportion substantielle de cas n'est probablement pas diagnostiquée.

D'autre part, ces incidences pourraient tout aussi bien être surestimées, car il n'est pas rare que l'implantation d'un programme de dépistage mène à la détection d'un plus grand nombre de cas [Wilcken *et al.*, 2003]. Habituellement, une telle augmentation de l'incidence est attribuable à la détection de cas qui resteront asymptomatiques et qui, en absence de dépistage, passeraient inaperçus (biais d'information). Une telle situation a d'ailleurs été observée pour la 3-méthylcrotonylglycinurie dans certaines régions du monde. En effet, l'introduction de la spectrométrie de masse en tandem dans plusieurs régions du monde a révélé, contre toute attente, une augmentation de l'incidence de cette maladie. Elle représenterait, dans certaines populations, la plus fréquente des aciduries organiques [OMIM 210200, 2008; Scriver, 2001], ce qui n'est vraisemblablement pas le cas au Québec [Auray-Blais *et al.*, 2007].

L'incidence des maladies est très variable selon l'endroit, la définition de la maladie et la méthode utilisée pour le diagnostic (soit clinique ou à la suite d'un dépistage). Ainsi, on constate que certaines EIM semblent plus fréquentes au Québec que ce qui est rapporté ailleurs dans le monde, alors que l'inverse est aussi observé.

Par exemple, les incidences des anomalies du cycle de l'urée au Québec sont beaucoup moins élevées que ce qui est rapporté ailleurs. Le fait que les patients ayant une atteinte grave seraient déjà symptomatiques et que leur maladie est fort probablement diagnostiquée avant l'envoi de l'échantillon urinaire à 21 jours de vie pourrait expliquer un tel constat. Notons que Auray-Blais et ses collaborateurs [2007] ont rapporté des incidences individuelles de 1 : 494 000 pour la citrullinémie classique, de 1 : 1 235 000 pour la citrullinémie de type II, de 1 : 145 300 pour l'acidurie argininosuccinique et de 1 : 617 500 pour l'hyperarginémie.

Par contre, on observe plus fréquemment le syndrome du triple H chez les Canadiens français par rapport à d'autres groupes ethniques [Fernandes *et al.*, 2006]. D'ailleurs, sur un échantillon de 10 cas découverts au moyen d'un diagnostic clinique, on a décelé une seule mutation, ce qui illustre un effet fondateur [Camacho, 1999]. Ainsi, le nombre de cas incidents serait plus fréquent que ce que pourraient laisser croire les données du PQDNU, puisque le dépistage n'a permis de détecter qu'un seul cas en 30 ans.

L'incidence de la MMA a été estimée à environ 1 : 50 000 enfants dans le monde [Fernandes *et al.*, 2006] et à 1 : 39 000 au Québec [Auray-Blais *et al.*, 2007]. Cependant, puisqu'il est connu que plusieurs enfants atteints de la MMA et de la PA meurent d'acidocétose et (ou) d'hyperammoniémie dans la première semaine de vie ou ont reçu un diagnostic clinique avant le dépistage, l'incidence réelle pourrait être plus élevée que celle que rapporte le programme [Scriver, 2001].

Les incidences des EIM liées au transport des acides aminés sont variables, mais semblables à ce qui est rapporté ailleurs dans le monde. Selon les cas que décrivent Auray-Blais et ses collaborateurs [2007], au Québec, les incidences de la maladie de Hartnup et de l'aminocidurie dicarboxylique sont de 1 : 44 100 et 1 : 35 800, respectivement. L'aminocidurie dicarboxylique est une maladie très rare dans les autres populations étudiées de par le monde. Son incidence, plus élevée au sein de la population québécoise, pourrait être le reflet d'un effet fondateur. La cystinurie est, quant à elle, la maladie la plus fréquente de toutes les maladies dépistées par le PQDNU, avec 1 132 cas dépistés depuis 1973. On distingue deux génotypes de la cystinurie : les homozygotes

dont l'incidence est de 1 : 17 300 et les hétérozygotes, dont l'incidence est de 1 : 2 500 au Québec [Auray-Blais *et al.*, 2007]. Le programme de dépistage néonatal urinaire a permis de dépister ces cas à environ un mois de vie. Rappelons que la cystinurie n'est confirmée qu'après l'âge d'un an puisque avant cet âge, la concentration de cystine retrouvée dans le sang pourrait n'être que le reflet de l'immaturité du tubule rénal chez les nouveau-nés [Fernandes *et al.*, 2006; Scriver, 2001]. Pour cette raison, on ne connaît pas l'incidence réelle de cette maladie.

### 4.3 Programmes nationaux de dépistage néonatal

La présente section a pour objectif de décrire la situation du dépistage néonatal ailleurs dans le monde, notamment en Australie, en Europe de l'Ouest (Royaume-Uni) et en Amérique du Nord (États-Unis et provinces du Canada autres que le Québec). Ce choix a été dicté par la grande disponibilité des renseignements qui portent sur ces programmes lors de notre recherche documentaire ainsi que par les ressemblances qui existent entre ces régions sur le plan démographique et en matière d'organisation des soins de santé. Le programme de diagnostic d'erreurs innées du métabolisme effectué à Ahmedabad, en Inde, sera aussi décrit brièvement puisque la technique et la méthodologie semblent être en tous points identiques à celles utilisées au Québec.

L'Australie et les États-Unis ont opté pour le dépistage d'un large éventail de maladies métaboliques et endocriniennes chez les nouveau-nés.

En Australie, les recommandations relatives au dépistage proviennent d'un sous-comité composé du Human Genetics Society of Australasia et de la Division of Paediatrics of the Royal Australasian College of Physicians (HGSA-DPRACP). Ce comité suggère fortement de dépister la PCU, l'hypothyroïdie congénitale et la fibrose kystique (FK), recommandation qui est appliquée dans tous les États et territoires de l'Australie. On recommande le dépistage de plusieurs autres maladies, selon les circonstances locales, dont plus de 30 EIM dépistables au moyen de la MS/MS [HGSA-RACP, 2004; NPHP, 2002]. La plupart des autorités ont précisé que le dépistage doit cibler tous les nouveau-nés. Le dépistage se fait sur une base volontaire et le taux de participation enregistré est d'environ 99 %. Tous les programmes conservent des registres des cas confirmés et partagent entre eux les résultats des faux positifs, des faux négatifs et l'âge auquel le traitement a débuté [NPHP, 2002].

Aux États-Unis, l'American College of Medical Genetics (ACMG) a recommandé en 2006 le dépistage de 29 maladies<sup>23</sup>, dont 20 EIM dépistables au moyen de la MS/MS. Cette recommandation a fait l'objet d'une enquête structurée auprès de plusieurs parties intéressées, suivie d'une revue narrative des résultats de la part d'experts états-uniens et internationaux en génétique humaine [Cipriano *et al.*, 2007; Watson *et al.*, 2006]. De plus, 25 autres maladies qui ne répondaient pas à l'ensemble des critères de dépistage ont été classées dans la catégorie des cibles secondaires à dépister. En effet, bien que ces maladies ne présentent peu (ou pas) d'information sur leur évolution clinique ou de preuve(s) sur l'efficacité des traitements, elles doivent être dépistées afin qu'on les exclue du diagnostic différentiel des maladies principales [Watson *et al.*, 2006]. Il faut cependant mentionner qu'il existe encore beaucoup d'hétérogénéité dans les politiques de dépistage entre les États. Un récent communiqué indique que seulement 21 États ainsi que le district de Columbia ont, jusqu'à présent, suivi les recommandations que propose l'ACMG [Therrell *et al.*, 2008]. Si certains États ont annoncé l'expansion de leur programme en accord avec les recommandations de l'ACMG, d'autres en sont venus à des conclusions fort différentes (ce qui a comme conséquence une augmentation ou une

---

23. Liste complète des maladies [NNSGRC, 2008].

réduction du nombre de maladies à dépister). Certains États, comme le Mississippi, ont aussi inclus d'autres EIM que celles indiquées sur la liste de l'ACMG et ils en dépistent au-delà de 50 [NNSGRC, 2008].

Au Royaume-Uni, l'approche du dépistage se distingue des précédentes par son pragmatisme prudent que certains observateurs qualifient de conservatisme. Cette approche n'a toutefois pas empêché l'élaboration et l'évolution du programme de dépistage. Le National Screening Committee, regroupant des experts dans le domaine de la génétique et les Chief Medical Officers des quatre pays constituant le Royaume-Uni, recommande d'utiliser la MS/MS pour le dépistage de la PCU et le déficit en *Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency* (MCADD). On a formulé cette recommandation à la suite d'un projet pilote de dépistage de grande envergure effectué sur 700 000 bébés. Pour ce qui est de plusieurs autres EIM dépistables à l'aide de la MS/MS, comme les preuves cliniques robustes demeurent limitées en ce qui concerne l'évolution clinique des maladies et l'efficacité des traitements, le comité a jugé préférable de ne pas les rechercher pour l'instant [NSC, 2003]. En plus du dépistage de la PCU et de la MCADD, tous les nouveau-nés du Royaume-Uni se voient offrir le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale, et seulement certains d'entre eux pourront bénéficier d'une recherche pour l'anémie falciforme, la surdité et la FK.

Au Canada, le dépistage néonatal au moyen de la MS/MS a débuté en Nouvelle-Écosse et en Saskatchewan, au tournant des années 2000. Progressivement, les autres provinces ont adopté la MS/MS pour le dépistage néonatal. C'est le cas de l'Ontario qui, en s'inspirant des recommandations de l'ACMG [Watson *et al.*, 2006], est récemment pass e du dépistage de 3 à environ 29 maladies (dont 20 EIM) [CORD, 2007; CHEO, 2006].   l'heure actuelle, il n'y a que le Manitoba et le Québec qui n'utilisent pas la MS/MS, bien que le Manitoba ait annoncé son intention de passer au dépistage néonatal par MS/MS prochainement. Le dépistage néonatal étant de compétence provinciale, on constate des variations dans les programmes pour ce qui est de la technologie utilis e, mais surtout en ce qui a trait au nombre de maladies d epist es<sup>24</sup>. La plupart des provinces disposent d'un système informatique centralisé pour compiler les résultats des tests de dépistage et du suivi des patients positifs, quoique certaines n'aient pas les ressources nécessaires pour assurer ce suivi.

Dans la ville d'Ahmedabad, en Inde, on a mis sur pied un programme à usage diagnostique pour dépister les aciduries organiques et les aminoaciduries. Les tests s'effectuent sur un échantillon d'urine à l'aide de la chromatographie sur couche mince. D'après le peu de littérature publi e, la technique semble identique à celle utilis e pour le PQDNU, et comprend deux migrations unidirectionnelles et l'application des mêmes réactifs pour la visualisation des bandes.   l'opposé du programme du Québec, il ne s'agit pas d'un programme de dépistage populationnel. Le programme à usage diagnostique sert plutôt à confirmer des cas dont les symptômes laissent soupçonner une EIM [Chakrabarti *et al.*, 2006].

Le Québec possède donc un programme de dépistage urinaire de masse unique en son genre qui cible plus de 25 EIM, dont plusieurs que les autres programmes nationaux et internationaux écartent (voir le tableau 4), alors que plusieurs maladies non d epist es au sein du programme québécois sont d etect es dans d'autres pays ou provinces canadiennes. Par exemple, 11 des 29 maladies recommand es par l'ACMG ne figurent pas dans le PQDNU (le tableau 4 ne présente pas ces maladies). Le programme du Royaume-Uni n'apparaît pas dans ce tableau, car il ne cible aucune des maladies qui font partie du PQDNU.

---

24. Liste complète des maladies incluses dans le dépistage néonatal de chaque province [CORD, 2007].

TABLEAU 4

Erreurs innées du métabolisme ciblées dans le cadre du programme québécois de dépistage néonatal urinaire			
ERREURS INNÉES DU MÉTABOLISME (PQDNU)	AUSTRALIE <sup>4</sup>	ÉTATS-UNIS <sup>5</sup>	ONTARIO, CANADA <sup>6</sup>
EIM pour lesquelles il y a au moins un cas dépisté au Québec			
Citrullinémie classique <sup>1</sup>	X	X	X
Acidurie argininosuccinique <sup>1</sup>	X	X	X
Hyperarginémie <sup>1</sup>	X	S	-
Citrullinémie de type II <sup>1</sup>	-	S	S
Syndrome du triple H <sup>1</sup>	-	*	-
Acidurie méthylmalonique <i>mut</i> et <i>cblA</i> <sup>1</sup>	X	X	X
Acidurie propionique <sup>1</sup>	X	X	X
3-méthylcrotonylglycinurie de type I <sup>1</sup>	X	X	X
Acidurie glutarique de type I <sup>1</sup>	X	X	X
Cystathioninurie <sup>2</sup>	-	-	-
Hypersarcosinémie <sup>2</sup>	-	-	-
Hyperhistidinémie <sup>2</sup>	-	-	-
Cystinurie <sup>2</sup>	-	-	-
Maladie de Hartnup <sup>2</sup>	-	-	-
Aminoacidurie dicarboxylique <sup>2</sup>	-	-	-
Syndrome de Fanconi-Bickel <sup>2</sup>	-	-	-
Déficience en prolidase <sup>2</sup>	-	-	-
Acidurie pyroglutamique <sup>3</sup>	-	-	-
Maladies pour lesquelles il n'y a aucun cas dépisté au Québec			
Déficience en 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA lyase	X	X	X
Acidémie isovalérique	X	X	X
Acidurie méthylmalonique <i>cblB</i>	X	X	X
Acidurie méthylmalonique <i>cblC</i>	X	S	S
Acidurie méthylmalonique <i>cblD</i>	-	S	S
Déficience multiple en acyl-CoA déshydrogénase	X	S	S
Acidurie lactique	-	-	-
Déficience en pyruvate décarboxylase	-	-	-
Alcaptonurie	-	-	-
Maladie de Canavan	-	-	-
Iminoglycinurie	-	-	-
Hyperprolinémie de type I	-	-	-
Hyperprolinémie de type II	-	-	-

X : principales maladies ciblées (*core panel*); S : cibles secondaires (*secondary targets*); - : maladies non considérées.

\* Cette maladie est dépistée dans certains États seulement.

<sup>1</sup>Maladies nécessitant un traitement urgent, Auray-Blais *et al.*, 2007.

<sup>2</sup>Maladies nécessitant une surveillance et une consultation génétique, Auray-Blais *et al.*, 2007.

<sup>3</sup>On aurait dépisté un cas d'enfant atteint de cette maladie en 2007.

<sup>4</sup>Référence : HGSA-RACP, 2004. Maladies recommandées par le sous-comité HGSA-DPRACP (liste non exhaustive).

<sup>5</sup>Référence : Watson *et al.*, 2006. Maladies recommandées par l'ACMG (liste non exhaustive).

<sup>6</sup>Référence : CORD, 2007 (liste non exhaustive).

## 4.4 Synthèse et analyse

### 4.4.1 Tableau clinique des erreurs innées du métabolisme

Plusieurs questions demeurent en ce qui concerne les traitements et le pronostic des erreurs innées du métabolisme (EIM). Puisque ces EIM sont rares et à transmission autosomique récessive, la littérature repose surtout sur des séries de cas, le plus souvent rétrospectives, dont le nombre, mais surtout la qualité méthodologique, ne permet pas d'établir un profil pronostique détaillé.

Ces études descriptives nous permettent tout de même de constater certains faits importants : les anomalies du cycle de l'urée, le syndrome du triple H, les aciduries méthylmalonique, propionique et glutarique de type I sont des affections graves, voire mortelles, que l'on doit prendre en charge et traiter rapidement pour assurer la survie et minimiser, au mieux prévenir, les complications morbides chroniques chez l'enfant. Les données probantes sont moins catégoriques pour ce qui est de la 3-méthylcrotonylglycinurie de type I. En effet, la littérature qui porte sur la gravité de cette anomalie est controversée. Certains auteurs diront que la charge de cette maladie est modérée si elle est n'est pas traitée, tandis que d'autres iront jusqu'à dire que la maladie est bénigne [Watson *et al.*, 2006].

On comprend relativement bien l'épidémiologie et l'histoire clinique de la plupart de ces maladies. Au Québec, depuis le début du programme, les incidences de ces maladies sont inférieures à 1 cas sur 40 000 échantillons analysés. Il est cependant probable que l'on ait sous-estimé ces incidences puisqu'elles ont été calculées selon les cas dépistés par le PQDNU et n'incluent pas les cas diagnostiqués cliniquement ainsi que les cas de décès liés à ces maladies avant le dépistage.

Sans diagnostic et traitement précoces, certains enfants atteints d'une anomalie du cycle de l'urée présenteront des problèmes mentaux et des troubles neurologiques (et psychiques) importants. Des traitements diététiques sont disponibles, mais on connaît peu l'évolution des patients traités relativement à la plupart des maladies du cycle de l'urée, sauf pour ce qui est de la citrullinémie classique. Les traitements semblent toutefois efficaces pour prévenir certaines conséquences négatives et on retrouve dans la littérature des preuves voulant que des traitements précoces améliorent l'issue de ces patients. De plus, si on exclut l'hyperarginémie, on sait que le traitement réduit la mortalité des maladies du cycle de l'urée, bien que la morbidité reste considérable. On observe dans certains cas une réduction du dysfonctionnement neurologique chez les patients traités pour l'hyperarginémie. La morbidité dépend des dommages causés avant le début du traitement, mais aussi du fait que les crises métaboliques surviennent de façon erratique lors de surcharges cataboliques attribuables à des excès nutritionnels. Ces crises diminuent considérablement après chaque phase de développement (par exemple, après la puberté).

Le syndrome du triple H est une maladie extrêmement rare au Québec, mais selon l'étude de Camacho [1999], elle pourrait être moins rare que ce que les résultats du programme de dépistage démontrent. L'évolution clinique du syndrome est peu connue, mais on a observé des complications neurologiques graves chez certains individus. Des traitements diététiques existent, mais on ne dispose que de données anecdotiques sur leur efficacité réelle à long terme.

Sans diagnostic et traitement précoces, les enfants atteints d'acidurie méthylmalonique (MMA) peuvent présenter un retard de développement et un retard staturo-pondéral ainsi que de l'hypotonie musculaire, tandis que les enfants atteints d'acidurie propionique

(PA) peuvent présenter des dommages neurologiques graves. Il existe des traitements diététiques et des preuves voulant qu'un traitement précoce améliore l'issue des enfants atteints, surtout dans le cas des enfants souffrant d'acidurie méthylmalonique *cblA* (anormalités cliniques et biochimiques corrigées dans 90 % des cas). Les traitements préviennent les épisodes aigus de décompensation métabolique et favorisent la survie des patients. Malgré les possibles interventions et selon le profil de présentation clinique, près de 60 % des enfants atteints d'acidurie méthylmalonique *mut* décéderont. Les patients atteints d'acidurie propionique présenteront fréquemment des retards de développement de même que des complications neurologiques et hématologiques graves. Les interventions thérapeutiques utilisées pour normaliser les métabolites chez les patients atteints de ces deux maladies peuvent aller jusqu'à la transplantation hépatique et (ou) rénale.

Les enfants atteints de la 3-méthylcrotonylglycinurie de type I peuvent être aux prises avec des crises aiguës en réponse à des épisodes infectieux, ce qui pourrait entraîner des séquelles neurologiques. L'efficacité des traitements actuellement disponibles est reconnue pour prévenir la plupart des conséquences néfastes à long terme, et plus particulièrement, les épisodes aigus de décompensation métabolique qui menacent la survie des patients. Bien que les experts ne s'accordent pas tous sur la question, il semblerait qu'un traitement précoce, avant l'apparition de séquelles neurologiques, améliore beaucoup le pronostic. Dans la plupart des cas, l'hypotonie et les retards moteurs seraient réversibles.

Sans diagnostic et traitement précoces, les patients atteints d'acidurie glutarique de type I peuvent présenter un dysfonctionnement neurologique permanent, dans certains cas. Des interventions diététiques spécifiques combinées à des traitements intensifs des maladies intercurrentes permettent de prévenir certaines séquelles chroniques et d'améliorer la survie des patients. Lorsqu'on amorce les traitements avant l'apparition des symptômes, il est possible d'éviter la dégénérescence striatale dans une proportion importante, ce qui assure un développement normal des patients dans plus de 70 % des cas.

Parmi les huit affections qui ne nécessitent qu'un suivi et une consultation génétique, plusieurs experts en considèrent quatre comme des anomalies bénignes ou n'ayant que peu de conséquences graves sur la santé des patients : la cystathioninurie, l'hyperhistidinémie, l'hypersarcosinémie et la maladie de Hartnup. Ceci pourrait en partie expliquer que l'on retrouve peu de littérature sur ces anomalies en recherche documentaire. Malgré des incidences considérablement élevées (1 : 5 800<sup>25</sup> pour les troubles du métabolisme et 1 : 1 900 pour les troubles de transport), ces maladies ne représentent pas de problèmes de santé aussi importants sur les plans individuel et collectif que les maladies précédentes. On note d'ailleurs que la plupart de ces affections ne nécessite aucune intervention particulière.

Peu décrite dans la littérature, l'aminocidurie dicarboxylique est une anomalie pour laquelle on a dépeint très peu de manifestations cliniques.

La cystinurie peut avoir des conséquences considérées comme importantes, mais non mortelles, si elle n'est pas diagnostiquée et traitée de façon précoce. Des mesures préventives évitent la survenue ou diminuent la fréquence de lithiases urinaires. Cependant, il est possible de confondre une concentration élevée de cystine dans l'urine avant l'âge d'un an avec le résultat de l'immaturité du tubule rénale, et peu d'enfants ont des urolithiases avant cet âge.

---

25. Les incidences présentées ici représentent les incidences d'un ensemble de maladies et ne sont pas pondérées.

Dans le cas du syndrome de Fanconi-Bickel, il n'existe pas de traitement préventif. Les patients sont traités lorsqu'ils deviennent symptomatiques. Le cas échéant, ils ne présentent habituellement pas de séquelles permanentes, sauf quelques problèmes, comme une petite stature et des troubles orthopédiques, qui persistent à l'âge adulte. La littérature rapporte aussi des complications à long terme, le rachitisme et l'ostéomalacie.

La déficience en prolidase, en l'absence de traitement, peut entraîner des dommages permanents du système nerveux central. Il existe peu de tentatives thérapeutiques, mais il semblerait que certaines thérapies permettraient de prévenir les séquelles neurologiques. Cette EIM demeure très rare au Québec, avec une incidence d'un cas sur 1 235 000 naissances.

Finalement, l'acidurie pyroglutamique est une maladie qui, sans traitement, entraîne des retards mentaux dans 75 % des cas. Ceux-ci sont fréquemment associés à des retards permanents du développement moteur. À la fin de l'année 2007, on a détecté un premier cas au Québec. Bien qu'il existe peu de littérature sur le sujet, on rapporte que des traitements, actuellement disponibles, améliorent les issues à long terme en protégeant les personnes atteintes contre les dommages du système nerveux central.

#### **4.4.2 Programmes de dépistage**

Malgré l'utilisation des mêmes principes de base inspirés de Wilson et Jungner [1968] pour établir la pertinence d'inclure ou non les différentes maladies dans les programmes de dépistage, on observe une grande variabilité dans l'interprétation de ces critères, d'une autorité à l'autre. D'une part, l'Australie et les États-Unis recommandent d'effectuer le dépistage de plus de 29 maladies (dont 20 EIM) chez l'ensemble des nouveau-nés, tandis que le Royaume-Uni recommande plutôt d'ajouter chacune des maladies en s'appuyant d'abord sur des preuves solides provenant de projets pilotes. Par conséquent, outre l'hypothyroïdie congénitale, seules la PCU et la MCADD font actuellement l'objet d'un dépistage néonatal populationnel dans l'ensemble du Royaume-Uni. Plus près de nous, à la suite de l'adoption de la MS/MS comme technique de dépistage en 2005, l'Ontario a opté pour un profil de dépistage inspiré des recommandations de l'ACMG [Watson *et al.*, 2006] et a fait passer, entre 2006 et 2008, de 3 à 29 le nombre de maladies (dont 20 EIM) dépistées chez les nouveau-nés.

# EXAMEN DE LA PERFORMANCE DES TECHNIQUES DE DÉPISTAGE NÉONATAL DES ERREURS INNÉES DU MÉTABOLISME

## 5.1 Dépistage par chromatographie sur couche mince

Devant l'absence de données probantes portant sur la chromatographie sur couche mince (CCM) dans les études de synthèse récentes, nous avons procédé, pour cette section du rapport, à une recherche systématique étendue de toutes les études primaires qui traitent du dépistage urinaire des erreurs innées du métabolisme (EIM). Pour ce faire, nous avons exploré les bases de données bibliographiques MEDLINE (à partir de l'interface PubMed) et EMBASE.

Notre objectif était de faire la recension et l'analyse critique de la qualité des études sur la performance de la CCM réalisée à partir d'un prélèvement urinaire, qu'il s'agisse d'études qui comparent cette technique à d'autres technologies de dépistage, y compris la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS), ou qui décrivent la performance de projets pilotes ou de programmes de dépistage ayant recours principalement au dépistage urinaire.

Nous n'avons pas repéré d'études qui portent sur la performance du dépistage populationnel des EIM chez les nouveau-nés à l'aide de la CCM à partir des échantillons d'urine recueillis sur papier buvard ni d'études qui comparent la performance de la CCM avec celle d'autres modalités de dépistage populationnel (dont la MS/MS effectuée à partir des échantillons d'urine ou de sang). Nous n'avons pas effectué de recherche plus poussée dans d'autres bases de données ni exploré de façon systématique la littérature grise (résumé de présentations à des conférences, thèses et mémoires de maîtrise ou de doctorat) pour repérer des études qui auraient pu nous échapper.

Plusieurs des études que nous avons obtenues grâce à nos recherches portaient sur les aspects techniques de la réalisation des tests de dépistage. Pour ne citer qu'un exemple, Century et ses collaborateurs [1974] décrivent de façon détaillée leur technique de dépistage par CCM en utilisant des échantillons de convenance, d'urine ou de plasma, provenant de nouveau-nés. Dans cette étude, aucune donnée épidémiologique ne permet de calculer la performance de cette technologie.

## 5.2 Performance diagnostique de la chromatographie sur couche mince

D'autres études ont examiné l'utilité de la CCM pour diagnostiquer des EIM chez des patients déjà symptomatiques qui présentent soit une déficience mentale, soit des tableaux cliniques neurologiques ou métaboliques atypiques. Le dépistage sélectif<sup>26</sup> et les études diagnostiques étant fort différents du dépistage populationnel, nous n'avons pas jugé pertinent de détailler notre évaluation critique de ces écrits dans la présente section. De plus, la plupart de ces études présentent de graves lacunes méthodologiques, attribuables entre autres à la présence de biais de sélection et de vérification.

En revanche, nous présenterons une sélection de commentaires et de résultats qui proviennent d'études descriptives ou diagnostiques portant sur la performance technique

26. Dépistage effectué sur des sous-groupes d'individus plus à risque de développer une condition de santé particulière.

de la CCM à partir d'échantillons d'urine, avec ou sans comparaison avec d'autres méthodes diagnostiques.

Parvy et ses collaborateurs [1988] ont effectué une étude diagnostique rétrospective sur une population de 1 494 enfants de 0 à 13 ans, dont la moitié avait moins d'un an. Ces enfants, sans diagnostic préalable de maladie métabolique, présentaient divers symptômes neurologiques et digestifs ainsi que des retards de croissance ou de développement. La technique de dépistage utilisée, la chromatographie par échange ionique, a été effectuée à partir d'échantillons d'urine et de plasma. Cette stratégie de détection a permis de dépister 420 patients présentant des anomalies du métabolisme. Parmi ceux-ci, il y avait quelques cas d'individus souffrant de maladies actuellement dépistées au sein du programme québécois. Notons par exemple 4 patients atteints d'acidurie méthylmalonique, 11 cas de cystinurie-lysinurie, 2 cas d'acidurie argininosuccinique et 2 cas de citrullinémie. Dans leur discussion, les auteurs mentionnent que la CCM réalisée à partir d'un prélèvement urinaire ne serait pas aussi sensible que la CEI puisque deux patients, un cas de déficience en sulfite oxidase et un patient atteint d'homocystinurie, ont échappé à la détection effectuée dans d'autres milieux cliniques au moyen de cette première méthode. Ils concluent aussi que d'autres anomalies détectées par CEI chez leurs sujets auraient présenté de trop faibles dosages pour permettre une détection par chromatographie sur couche mince à partir d'un échantillon urinaire.

D'autres auteurs ont questionné la sensibilité de la CCM à partir d'un prélèvement urinaire lors d'études diagnostiques. Dans une série de cas portant sur 43 patients de tous âges (de 1 mois à 63 ans) souffrant de cystinurie, on a comparé la performance de la CCM à celle de la chromatographie quantitative à partir d'un échantillon d'urine prélevé 24 heures après la naissance [Byrd *et al.*, 1991]. Les auteurs observent une sensibilité parfaite pour ce qui est de la détection de la forme homozygote de la maladie, mais n'obtiennent qu'une sensibilité de 54,8 % quant à la cystinurie hétérozygote de type II et III. Ce résultat se distingue de celui qu'a obtenu un groupe brésilien, qui observait une sensibilité de la chromatographie sur couche mince à partir d'un prélèvement urinaire de 96,9 % chez une population de 32 patients souffrant de cystinurie de type I et III [Giugliani *et al.*, 1987]. Cette dernière étude ne donne par contre aucun renseignement démographique et explique peu le mode de sélection de la population évaluée. Elle ne décrit pas non plus la présentation clinique des patients ni le détail du déroulement de l'étude, ce qui soulève de sérieuses questions quant à sa qualité scientifique.

Les différences de performance dans ces études diagnostiques rappellent les limitations techniques inhérentes au dépistage urinaire par CCM, notion dont nous avons parlé dans la section consacrée à la performance du PQDNU. Malgré des précautions préalables, des problèmes d'ordre technique tels que la faible ou la trop forte concentration des urines ou la contamination par les selles peuvent nuire à la qualité technique du test pour ce qui est de la résolution des bandes, et par conséquent, à la sensibilité du test [Levy, 1998]. D'autres facteurs comme les médicaments ou l'adoption d'une diète particulière pourraient aussi influencer, en théorie, la validité du test. Le biochimiste doit aussi, dans son interprétation des résultats, différencier les anomalies dites transitoires de celles persistantes, car le métabolisme du nouveau-né se modifiera avec le processus de maturation. Cette réalité semble particulièrement notable chez les enfants prématurés dont le nombre a crû de façon importante grâce aux améliorations apportées dans leur prise en charge clinique depuis la mise en place du PQDNU. Par conséquent, lorsqu'il y a des doutes à propos de la validité des résultats, on demande un échantillon d'urine liquide aux parents pour effectuer des tests de confirmation diagnostique, et

ce, dans approximativement 1 % des cas [Auray-Blais *et al.*, 1982] (voir figure 1). En comparaison, le dépistage de groupes d'EIM par MS/MS à partir d'échantillons de sang peut aussi nécessiter une reprise des tests dans des proportions allant de 0,03 à 0,58 %<sup>27</sup>, selon les études [Feuchtbaum *et al.*, 2006b; Frazier *et al.*, 2006; Schulze *et al.*, 2003a; Wilcken *et al.*, 2003; Shigematsu *et al.*, 2002; Zytковicz *et al.*, 2001 (tous dans Makni *et al.*, 2007)].

La reproductibilité de lecture du test pourrait aussi être en cause pour expliquer les variations de performance diagnostique, car l'interprétation des résultats de chromatographie dépend de l'expertise des personnes qui les analysent. Nous n'avons pas trouvé de données sur la fiabilité d'interprétation de ces tests. Il nous est donc impossible d'examiner cet aspect de la validité du test.

L'âge de la collecte des échantillons d'urine constitue un autre facteur limitant. Bien que nous n'ayons pas de données chiffrées, nous avons constaté que le PQDNU a progressivement changé l'âge de la collecte des échantillons qui était au 5<sup>e</sup> jour de vie au début du programme, puis au 14<sup>e</sup> jour entre 1973 et 1981, pour être établi au 21<sup>e</sup> jour de vie depuis, afin de réduire le nombre de faux positifs et négatifs. Cette décision pourrait avoir des conséquences cliniques puisque des maladies graves comme la PA et la MMA peuvent se manifester bien avant le 21<sup>e</sup> jour de vie. En effet, des chercheurs britanniques ont constaté qu'un peu plus de 50 % des cas de PA et de 30 % des cas de MMA étaient déjà symptomatiques à six jours de vie [Leonard *et al.*, 2003]. Ces résultats laissent donc entrevoir des avantages à utiliser une technique comme la MS/MS à partir d'échantillons de sang effectuée plus tôt qu'à 21 jours, soit entre 48 et 72 heures après la naissance, afin de dépister ces maladies. Il s'agit là évidemment d'une hypothèse qui nécessiterait des études comparatives entre les programmes de dépistage qui utilisent l'une ou l'autre de ces technologies.

Pour ce qui est de la performance relative de la MS/MS et de la CCM, en l'absence d'études comparant directement ces technologies, rappelons qu'un précédent rapport de l'AETMIS s'était intéressé à la performance de la MS/MS pour le dépistage de groupes d'erreurs innées du métabolisme [Makni *et al.*, 2007]. Lors de cette revue exhaustive des études, les auteurs ont constaté une spécificité de dépistage allant de 99,43 à 99,99 %, de même que des valeurs prédictives presque parfaites (avoisinant 100 %). D'autre part, bien que la sensibilité variait de 91,66 à 100 %, les résultats des valeurs prédictives positives affichaient une grande variabilité, allant de 2,02 à 59,76 % [Feuchtbaum *et al.*, 2006b; Frazier *et al.*, 2006; Schulze *et al.*, 2003a; Wilcken *et al.*, 2003; Shigematsu *et al.*, 2002; Zytковicz *et al.*, 2001 (tous dans Makni *et al.*, 2007)]. Les auteurs ont souligné dans leur analyse d'importantes limites pour ce qui est de la qualité des plans d'étude, au titre de la sélection des sujets, de même que pour la durée des suivis. On a constaté entre autres l'absence fréquente de signalement de cas faux négatifs dans la plupart des études examinées. Ces faiblesses auraient pu favoriser une surestimation systématique de la performance réelle de cette technologie de dépistage.

Une autre limite technique de la performance de la MS/MS soulevée dans le rapport de l'AETMIS sur cette technologie est celle du choix de la valeur seuil de dosage des marqueurs métaboliques pour dépister la PA et la MMA, notamment. Lorsqu'on abaisse ce seuil, la proportion de résultats faux positifs pourra se trouver artificiellement augmentée. Des processus de validation des résultats par les laboratoires de biochimie

---

27. En Ontario, l'échantillon de sang initial est non conforme dans 0,7 % des cas. On demande alors un deuxième échantillon (M<sup>me</sup> Clouthier, conseillère en génétique agréée, Université d'Ottawa, communication personnelle, 30 septembre 2008).

permettront habituellement de modifier les seuils afin de minimiser le nombre de résultats faux positifs [Makni *et al.*, 2007].

### 5.3 Résumé

Nous avons constaté l'absence d'études portant sur le dépistage populationnel à l'aide de la chromatographie sur couche mince effectuée à partir d'échantillons d'urine prélevés sur papier buvard, ou comparant la CCM à diverses technologies de dépistage populationnel dont la MS/MS. Quelques études diagnostiques, de qualité parfois médiocre, menées sur des sujets de tous âges ont montré des résultats de sensibilité variant de 54,4 à 100 %, selon la maladie étudiée. Ces études ne nous permettent pas de conclure quoi que ce soit sur la performance de la CCM dans le contexte d'un programme de dépistage des erreurs innées du métabolisme. Nous savons par contre que plusieurs facteurs peuvent influencer cette performance, soit l'âge au moment du prélèvement, la qualité de celui-ci, de même que la reproductibilité de la lecture des plaques de chromatographie. En l'absence d'études cliniques, il nous est par contre impossible de quantifier les conséquences de ces difficultés techniques quant à la proportion de résultats vraiment et faussement positifs. Les résultats décrits dans les études sur la MS/MS confirment que la sensibilité de cette technique dépasse les 90 % pour dépister plusieurs des maladies couvertes par le PQDNU. Bien que ces résultats puissent aussi être influencés par des facteurs techniques comme le choix du seuil de dosage ou des faiblesses méthodologiques en lien avec les plans d'étude, la MS/MS présente l'avantage indéniable de pouvoir détecter plus précocement que la méthode urinaire des maladies comme la PA et la MMA, pour lesquelles des traitements précoces peuvent améliorer le pronostic.

### 6.1 Efficience du dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme

Nous avons constaté, à la suite de notre recherche documentaire, l'absence d'études économiques portant sur l'efficience du dépistage néonatal urinaire des erreurs innées du métabolisme. Nous n'avons trouvé qu'une seule analyse coût-efficacité qui porte sur le diagnostic de ces maladies, comparant la chromatographie sur couche mince (CCM) et la chromatographie par échange d'ions, d'une part, et l'absence de manœuvre diagnostique, d'autre part [Durand-Zaleski *et al.*, 1992]. Cette étude, qui ne s'applique évidemment pas au dépistage populationnel, concluait à une meilleure efficience de la chromatographie sur couche mince (CCM) par rapport aux autres options de conduite diagnostique présentées.

L'analyse coût-efficacité relative au dépistage sanguin de plusieurs erreurs innées du métabolisme par spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) a été présentée dans le rapport de l'AETMIS portant sur cette technologie [Makni *et al.*, 2007]. Une étude en particulier, celle d'Insinga et ses collègues [2002], a démontré que l'ajout de 13 autres maladies à celui du dépistage de la MCADD, incluant des maladies actuellement dépistées dans le cadre du PQDNU, soit l'acidurie glutarique de type I (GA), les aciduries méthylmalonique (MMA) et propionique (PA) et la 3-méthylcrotonylglycinurie de type I (3-MCG), se situerait dans les normes d'efficience acceptées, soit 15 252 \$ US/AVAQ (année de vie ajustée par la qualité).

Depuis la publication de ce rapport, une autre étude portant sur l'efficience de la MS/MS dans le dépistage de la phénylcétonurie (PCU) seule ou en association avec d'autres erreurs innées du métabolisme a démontré qu'il était plus avantageux d'effectuer un dépistage de plusieurs maladies simultanément [Cipriano *et al.*, 2007]. En effet, dans cette étude canadienne de grande qualité méthodologique, on constate que sur une base individuelle, le dépistage de maladies innées du métabolisme (dont plusieurs acidémies organiques et des désordres du cycle de l'urée) n'est pas coût-efficace pour toutes les maladies. Par exemple, les rapports coût-efficacité différentiels (RCED)<sup>28</sup> obtenus variaient de 253 927 \$ CA/AVG (année de vie gagnée) pour la MMA à 3 979 167 \$ CA/AVG pour l'hyperarginémie, lorsqu'on inclut le coût d'acquisition de la technologie de dépistage. Par ailleurs, en ajoutant au dépistage de la PCU toute maladie dont la combinaison se traduisait par un RCED inférieur à 100 000 \$ CA/AVG, on a constitué un ensemble total de 15 maladies (14, plus la PCU).

Les auteurs ont conclu que le scénario le plus coût-efficace (RCED égal à 65 373 \$) était celui qui retient, en plus de la PCU, neuf autres maladies, parmi lesquelles on compte la MMA, la PA, et la GA, maladies actuellement dépistées dans le cadre du PQDNU. Dans cette analyse, on constate que le dépistage de trois maladies reliées au cycle de l'urée (l'hyperarginémie, l'acidurie argininosuccinique et la citrullinémie) actuellement dépistées dans l'urine n'est pas coût-efficace, puisque les RCED obtenus étaient tous au-dessus de 2 000 000 \$ CA/AVG. Ces résultats sont attribuables, selon les auteurs, au faible gain en nombre d'années de vie gagnées que procure le dépistage et au coût différentiel élevé du traitement.

---

28. En anglais : Incremental cost-effectiveness ratio (ICER).

## 6.2 Estimation des coûts reliés à la technologie de dépistage

Les responsables du PQDNU ont effectué et publié un exercice d'estimation des coûts, en 2007 [Auray-Blais *et al.*, 2007]. Les chercheurs ont conclu que le coût unitaire par échantillon analysé était de 4,50 \$ CA. L'article ne fournit aucun détail quant à l'estimation des coûts. Récemment, la responsable du programme au CHUS a refait cet exercice et nous a fait parvenir les informations lui permettant de calculer le coût unitaire, qui était alors estimé à 4,07 \$ CA. Cet exercice semble par contre sous-estimer plusieurs coûts en lien avec les infrastructures et la main-d'œuvre, de même que ceux attribuables à l'utilisation des technologies de confirmation quantitative des résultats obtenus par CCM.

Nous n'avons pas réalisé d'estimation des coûts différentiels relatifs au dépistage urinaire par CCM au même titre que l'estimation du coût unitaire effectuée pour le dépistage néonatal par MS/MS dans le cadre du rapport de l'AETMIS portant sur cette technologie. À titre de comparaison, il a été conclu, dans ce dernier rapport, que dans un contexte québécois, en tenant compte du coût d'acquisition des deux spectromètres nécessaires au fonctionnement du programme, le coût unitaire estimé serait d'environ 3,40 \$ CA (2006) [Makni *et al.*, 2007].

## 6.3 Résumé

Nous n'avons pas trouvé d'études qui s'intéressent de façon particulière à l'efficacité d'un programme de dépistage urinaire des erreurs innées du métabolisme par CCM. Une étude récente qui porte sur le dépistage de groupes de maladies par MS/MS [Cipriano *et al.*, 2007] ainsi que certaines études examinées dans le cadre du rapport précédent de l'AETMIS qui traitent de cette technologie ont conclu qu'il apparaît efficace de dépister plusieurs maladies à la fois sur un même échantillon sanguin, et ce, à un coût unitaire comparable au dépistage urinaire par CCM.

# ENJEUX ÉTHIQUES, PSYCHOSOCIAUX ET ORGANISATIONNELS DU DÉPISTAGE NÉONATAL

Le rapport de l'AETMIS qui porte sur l'utilisation de la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) pour le dépistage néonatal sanguin [Makni *et al.*, 2007] décrit divers enjeux éthiques, psychosociaux et organisationnels soulevés sur le sujet dans la littérature. La plupart d'entre eux sont pertinents, quelle que soit la technologie utilisée pour le dépistage néonatal. Nous présenterons donc, en premier lieu, un résumé des enjeux décrits dans ce rapport, y compris une mise à jour des articles publiés depuis 2006. En deuxième lieu, nous intégrerons et comparerons les enjeux particuliers au dépistage néonatal urinaire lorsque ceux-ci présenteront des différences entre les deux techniques (sanguine et urinaire).

## 7.1 Répercussions de l'incertitude

L'incertitude liée au temps d'attente des résultats et à leur signification affecte les parents, tant pour ce qui est des résultats du test de dépistage que pour ceux du test de confirmation diagnostique (qui peut distinguer les résultats faux positifs des vrais positifs) [Tran *et al.*, 2006 dans Makni *et al.*, 2007]. Les parents, en plus d'éprouver un stress en raison d'un résultat positif au dépistage, doivent souvent s'absenter du travail et se déplacer jusqu'au centre de référence (parfois éloigné) pour que leur enfant subisse les tests diagnostiques. Certaines études démontrent, par contre, que le diagnostic reçu dans le cadre d'un programme de dépistage néonatal engendre un niveau de stress moins élevé que celui obtenu sur la base de signes cliniques [Waisbren *et al.*, 2003 dans Makni *et al.*, 2007].

Il est impossible d'apaiser totalement le stress parental découlant de cette incertitude. L'objectif est donc de maintenir celui-ci à un niveau approprié, puis de faire en sorte de diminuer l'anxiété parentale lorsqu'on confirme que l'enfant n'est pas réellement atteint [Green *et al.*, 2004; Pandor *et al.*, 2004; McCabe *et al.*, 2002 (tous dans Makni *et al.*, 2007)]. Ce stress peut donc être qualifié de passager et ne peut être comparé aux épreuves que traversent les familles qui passent une vie entière à prendre soin d'un enfant gravement malade [Hinman *et al.*, 2001; Howse et Katz, 2000 (tous dans Makni *et al.*, 2007)]. D'ailleurs, certaines études indiquent que le niveau de stress parental éprouvé à la suite d'un résultat faussement positif n'est pas considérablement plus élevé, au bout de six mois, que celui de parents d'enfants qui ont reçu un résultat de dépistage normal [Waisbren *et al.*, 2003 dans Makni *et al.*, 2007].

Dans de rares cas, il peut arriver que les résultats soient faussement négatifs (attribuables à une sensibilité imparfaite des tests ou à une erreur humaine dans les procédures de laboratoire, la tenue des dossiers ou la communication des résultats). Ainsi, il est possible que les parents soient rassurés à tort et que les enfants présentent ultérieurement des symptômes cliniques, et ce, malgré un résultat de dépistage négatif [Tran *et al.*, 2006 dans Makni *et al.*, 2007].

À l'opposé, certains enfants atteints d'EIM ne présenteront jamais de manifestations cliniques (certaines maladies ont un large spectre phénotypique qui inclut des formes

bénignes). Ainsi, dans certains cas, l'incertitude quant au pronostic associé au résultat positif entraîne un suivi à court, moyen, ou long terme et un traitement préventif. Donc, en plus de causer un stress parental, le suivi et le traitement médical non justifié entraînent des coûts pour le système de santé et pour la famille. En outre, certains parents ont de la difficulté à accepter le diagnostic de maladie qu'a reçu leur nouveau-né, en l'absence de symptômes. Une telle situation peut mener au déni et au non-respect du traitement proposé pour le nourrisson [Sewell *et al.*, 2004 dans Makni *et al.*, 2007]. Ainsi, l'observance du suivi et du traitement de l'enfant peut varier selon la perception que les parents ont de l'importance du traitement par rapport à l'incertitude pronostique.

Par ailleurs, les programmes de dépistage urinaire engendrent un problème majeur : plusieurs patients atteints d'une maladie dont la gravité est considérée modérée ou bénigne sont dépistés et traités sans nécessité [Leonard *et al.*, 2003]. Au Québec, Sniderman et ses collaborateurs [1999] ont suivi 143 patients dont le test était positif au dépistage. Seulement 31 souffraient réellement de MMA, tandis que les autres patients étaient atteints de formes transitoires de la maladie (guérison spontanée ou réponse à des suppléments de vitamine B<sub>12</sub>) ou asymptomatiques. Puisque les patients asymptomatiques persistants sont eux aussi suivis et traités, on pourrait considérer la grande proportion de résultats faussement positifs (~ 80 %) observée dans cette dernière étude comme inacceptable. Le traitement et le suivi entraînent des risques pour l'enfant et génèrent de façon injustifiée un stress pour les familles. Par contre, un tel stress devient acceptable dans la mesure où il existe un avantage réel pour 20 % des enfants chez qui la maladie a été dépistée et qui sont réellement atteints.

Somme toute, il est possible de diminuer certains des inconvénients mentionnés, d'une part grâce au perfectionnement des techniques de laboratoire et à l'emploi de marqueurs plus spécifiques, et d'autre part, en transmettant une information de meilleure qualité aux familles [Green *et al.*, 2004; Kwon et Farrell, 2000; Pollitt *et al.*, 1997 (tous dans Makni *et al.*, 2007)].

## 7.2 Répercussions de l'information

Malgré le choc psychologique que comporte l'annonce de la maladie d'un enfant, le diagnostic précoce présente certains avantages. En effet, un diagnostic en période néonatale obtenu dans le cadre d'un dépistage permet d'éviter le stress qu'engendrent de longues investigations cliniques et hospitalisations pour arriver à connaître les conséquences en matière de morbidité et de mortalité [Potter *et al.*, 2008; Green *et al.*, 2006; Tran *et al.*, 2006; Lloyd-Puryear et Forsman, 2002 (tous, sauf Potter, dans Makni *et al.*, 2007)]. De plus, il permet une meilleure planification et une consultation génétique auprès des parents qui peuvent alors se renseigner sur les thérapies reconnues et expérimentales et sur les modalités de prise en charge complémentaires ainsi que sur les complications d'un traitement préventif chez leur enfant. Il convient cependant d'ajouter à cela une mise en garde contre les risques potentiels du recours à des thérapies préjudiciables ou non éprouvées [Campbell et Ross, 2003 dans Makni *et al.*, 2007].

L'annonce d'un résultat positif peut comporter, en plus du traumatisme émotionnel causé aux parents, le risque de traiter l'enfant en malade et de le surprotéger avant même que n'apparaissent les symptômes de la maladie (syndrome de l'enfant vulnérable) [Makni *et al.*, 2007].

La nature de la maladie décelée ainsi que le type et la disponibilité d'un traitement influenceront, entre autres, le niveau de stress parental [Makni *et al.*, 2007]. Il se peut qu'un traitement efficace soit connu et que son application avant la survenue des

symptômes cliniques favorise de meilleurs résultats d'intervention chez le patient [Potter *et al.*, 2008]. En revanche, il se peut également que le traitement soit inexistant ou peu efficace.

Il existe une controverse quant à la légitimité d'un dépistage qui comporterait uniquement des avantages pour la famille, sans intérêt pour la santé de l'enfant. Dans ces conditions, l'Institute of Medicine soutient qu'il serait inapproprié d'avoir recours au dépistage de maladies incurables chez les enfants [Campbell et Ross, 2003 dans Makni *et al.*, 2007]. Toutefois, d'autres auteurs mentionnent qu'un diagnostic précoce (même s'il n'y a aucune façon de prévenir la morbidité ou la mortalité) peut permettre aux parents de bénéficier d'informations utiles qui leur permettront de prendre des décisions mieux éclairées en matière de reproduction (par exemple, l'adoption et le diagnostic prénatal, si disponibles) pour éviter que leur prochain enfant ne soit atteint [Tran *et al.*, 2006; Pandor *et al.*, 2004; Wilcken, 2003 (tous dans Makni *et al.*, 2007)].

Ainsi, lorsqu'il n'existe aucun traitement efficace, le droit à l'information devrait reposer sur celui de la responsabilité parentale, selon des résultats de groupes de discussion portant sur cette question [Campbell et Ross, 2003 dans Makni *et al.*, 2007]. Les auteurs ont cependant ajouté une mise en garde, car la décision et le désir des parents d'effectuer le dépistage pourraient être motivés par le besoin d'être rassurés.

Quoi qu'il en soit, les informations qui découlent du dépistage néonatal ont un effet psychologique non négligeable sur les parents, et ceux-ci pourraient nécessiter un soutien à long terme pour mieux gérer ces répercussions [Makni *et al.*, 2007]. Qui plus est, le dépistage peut parfois mener à l'identification fortuite d'un statut de porteur ou d'une paternité faussement attribuée [McCabe et McCabe, 2002 dans Makni *et al.*, 2007)]. Notons ici que les parents qui apprennent leur statut de porteur ne semblent cependant pas souffrir de conséquences à long terme et que l'effet psychologique s'estompe avec le temps. Il faut aussi préciser que la révélation d'une paternité faussement attribuée survient à la suite de tests de confirmation du diagnostic lors du suivi et non à la suite du test de dépistage [Read, 2004 dans Makni *et al.*, 2007].

### 7.3 Stigmatisation

L'enjeu de la stigmatisation, qui vise plus largement les tests génétiques, renvoie notamment au risque que l'information génétique dérivée du dépistage néonatal entraîne une discrimination par des tiers (par exemple, pour ce qui est de l'assurance-vie, de l'assurance-maladie, de l'emploi ou de transactions avec les institutions financières) [Tran *et al.*, 2006; Green *et al.*, 2004; Carlson, 2004; McCabe et McCabe, 2002 (tous dans Makni *et al.*, 2007)].

### 7.4 Consentement

Alors que les pratiques actuelles de dépistage néonatal tendent, la plupart du temps, à se passer de consentement parental explicite dans le cas du dépistage sanguin [Grosse *et al.*, 2006a; Laflamme *et al.*, 2006; Kenner et Moran, 2005 (tous dans Makni *et al.*, 2007)], il en est tout autrement pour le dépistage urinaire. L'envoi de l'échantillon urinaire par les parents est considéré comme un consentement implicite en soi. Cependant, une question se pose, à savoir si les parents reçoivent toute l'information nécessaire pour être en mesure de prendre une décision éclairée sur le sujet. En ce sens, les questionnements sont sensiblement les mêmes que ceux que soulève le dépistage par MS/MS et réfèrent, entre autres, à des renseignements appropriés sur les risques et les avantages du dépistage, le moment le plus propice pour informer les parents et l'obtention du consentement pour recueillir les échantillons et les entreposer pour utilisation ultérieure à des fins de

recherche, par exemple [Makni *et al.*, 2007]. Ainsi, avec l'arrivée possible de la MS/MS et l'inclusion du dépistage d'EIM pour lesquelles l'équilibre entre les avantages et les inconvénients est moins évident, la tendance actuelle est plutôt de privilégier un meilleur encadrement de la demande de consentement afin que les parents fournissent celui-ci de façon explicite.

En général, on observe de faibles taux de refus en ce qui a trait aux programmes actuels de dépistage néonatal. Dans le cadre d'un projet pilote exigeant un consentement éclairé (explicite) et mené sur 18 mois, en Californie, aux États-Unis, le taux de participation à un dépistage néonatal élargi sur 755 698 naissances a atteint 90 % [Feuchtbaum *et al.*, 2006]. Un tel taux de participation est semblable à ceux obtenus actuellement au sein du programme québécois de dépistage néonatal urinaire [Auray-Blais *et al.*, 2007].

## 7.5 Connaissances professionnelles

Les patients et les professionnels de la santé requièrent des connaissances appropriées pour comprendre les options de prise en charge disponibles lorsqu'un résultat est positif [Alexander et van Dyck, 2006; Kenner et Moran, 2005; Therrell, 2003 (tous dans Makni *et al.*, 2007)]. Comme les professionnels formés en génétique sont plutôt rares, ce sont d'autres professionnels de la santé qui assument nécessairement la transmission de renseignements sur les programmes de dépistage néonatal, que celui-ci soit sanguin ou urinaire. D'après des sondages récents, ces professionnels n'auraient peut-être pas suffisamment de connaissances sur le sujet [Faulkner *et al.*, 2006; Feuchtbaum *et al.*, 2006b; Gennaccaro *et al.*, 2005; McCabe et McCabe, 2004, Farrell *et al.*, 2001 (tous dans Makni *et al.*, 2007)]. Ainsi, le manque de formation des professionnels pourrait influencer sur l'efficacité de futurs programmes de dépistage élargis.

## 7.6 Répercussions sociétales

Les programmes de dépistage néonatal sont, en général, des programmes de santé publique aux ramifications sociétales multiples, qui concernent plusieurs parties prenantes, autant lors de la planification des programmes eux-mêmes que de la recherche qui peut en résulter. L'accessibilité et l'équité au dépistage, de même que les coûts et les aspects juridiques font aussi partie des enjeux sociétaux en lien avec ces interventions [Makni *et al.*, 2007].

Les principes de Wilson et Jungner [1968], desquels découlent les critères énoncés par l'UK National Screening Committee ainsi que ceux élaborés par l'American College of Medical Genetics, sont devenus une base fondamentale pour les discussions à propos des politiques de dépistage, de la planification et de l'implantation des programmes. Leur nature qualitative favorise cependant une subjectivité dans l'interprétation et l'adaptation de ces principes, permettant de définir l'inclusion ou non des maladies dans un programme de dépistage [Pollitt, 2007]. Jusqu'à maintenant, on n'est arrivé à aucun consensus sur les critères et principes de sélection des maladies à inclure dans le dépistage néonatal. Plusieurs auteurs ont appuyé l'idée qu'il serait judicieux de consulter différents acteurs dans la prise de telles décisions, de sorte que diverses pratiques et différentes visions des enjeux soient représentées (comme le public en général [McCabe et McCabe, 2004 dans Makni *et al.*, 2007] et les médecins de première ligne [Kim *et al.*, 2003 dans Makni *et al.*, 2007]). Potter et ses collaborateurs [2008] ont récemment exploré le rôle des différentes parties (les organisations gouvernementales, les associations professionnelles et les associations de consommateurs et de patients) dans la prise de décision de quatre pays (Australie, Canada, États-Unis et Royaume-Uni).

Les auteurs mentionnent que, dans un contexte où l'on manque de preuves empiriques, le processus décisionnel devient complexe mais d'autant plus important pour assurer l'équité dans le choix des maladies à dépister et l'accessibilité au dépistage. Ainsi, l'approche inclusive, qui considère la perspective de plusieurs parties concernées (par exemple, les personnes atteintes, les familles, les associations professionnelles), apporterait une solution possible, facilitant l'équité.

Le moment du prélèvement est une question cruciale. Le dépistage néonatal urinaire effectué au 21<sup>e</sup> jour de vie soulève un problème majeur, celui du nombre de patients qui deviennent symptomatiques avant que les résultats du test de dépistage ne soient disponibles. En effet, bien que les parents prélèvent l'échantillon urinaire au 21<sup>e</sup> jour de vie du nourrisson, les délais postaux et de manipulation de laboratoire rendent les résultats du dépistage disponibles, dans le meilleur des scénarios, autour du 30<sup>e</sup> jour de vie. En théorie, si on se fie aux données présentées au chapitre 4, pendant cette période de 30 jours, une proportion appréciable d'enfants deviennent symptomatiques, certains d'entre eux présenteront des séquelles permanentes graves de leur maladie et d'autres pourront même en mourir. Une telle situation peut survenir entre autres chez les patients qui souffrent d'aciduries organiques (rapportée dans l'étude de Leonard et ses collègues [2003]). Ces chercheurs ont répertorié 64 cas de MMA et 28 cas de PA survenant au cours du premier mois de vie. Environ 50 % des patients atteints de MMA sont symptomatiques à 30 jours de vie et un peu plus de 30 %, à 6 jours de vie. Quant à la PA, environ 70 % des patients sont symptomatiques à 30 jours de vie et 50 % le sont à 6 jours. Puisque l'on procède au dépistage de ces deux maladies à l'aide de la MS/MS et que cet examen peut être réalisé plus précocement chez les nouveau-nés (au cours de la première semaine de vie), cela pourrait signifier qu'environ 20 % des cas de MMA et de PA pouvant être manqués dans le cadre d'un programme de dépistage urinaire effectué à 21 jours de vie pourraient être détectés grâce à un programme sanguin. Il pourrait donc être justifié d'utiliser la MS/MS de 48 à 72 heures après la naissance plutôt qu'un dépistage urinaire à 21 jours pour ces maladies. Par conséquent, on pourrait traiter les enfants atteints plus rapidement, si on sait qu'il existe des traitements efficaces qui permettent d'améliorer le taux de survie chez certains nouveau-nés.

En plus de l'efficacité clinique, la prise en compte des coûts d'implantation et de fonctionnement fait partie des critères essentiels à la mise en œuvre du programme, plus particulièrement dans le contexte d'un système universel de soins de santé. Parmi ces avantages potentiels, le dépistage réduirait les coûts en permettant de rationaliser le processus diagnostique pour un enfant malade [Green *et al.*, 2006 dans Makni *et al.*, 2007]. Certains estiment que les tests de dépistage devraient être réalisés chez tous les nouveau-nés, peu importe leur coût, à condition que le dépistage et le diagnostic précoce présentent des avantages pour l'enfant atteint [Howse et Katz, 2000 dans Makni *et al.*, 2007], alors que d'autres maintiennent qu'il ne faut pas négliger la question des coûts en matière de santé publique [Hinman *et al.*, 2001 dans Makni *et al.*, 2007]. Comme l'indiquent la section sur les aspects économiques et le rapport de l'AETMIS sur la MS/MS, la littérature économique conclut à l'efficacité du dépistage néonatal par MS/MS pour ce qui est des regroupements d'erreurs innées du métabolisme. Un tel dépistage pourrait permettre entre autres de réduire les coûts de santé en lien avec le traitement des complications évitées grâce à l'identification précoce des patients atteints [Cipriano *et al.*, 2007].

## 7.7 Recherche et évaluation

Le manque de données probantes venant appuyer les décisions constitue l'un des principaux obstacles à la mise en œuvre des programmes de dépistage néonatal ou à la sélection des maladies à inclure dans le programme. Étant donné la rareté des maladies dont il est question ici, il peut s'avérer plus difficile de mener des projets de recherche qui évaluent rigoureusement les résultats à long terme du dépistage. Cependant, on peut obtenir de nombreuses données à partir des programmes actuels de dépistage néonatal élargis [Liebl *et al.*, 2003 dans Makni *et al.*, 2007]. On a ainsi déjà beaucoup appris, *a posteriori*, sur l'hétérogénéité génétique et clinique des maladies définies dans les programmes existants de dépistage néonatal [Seashore et Seashore, 2005 dans Makni *et al.*, 2007].

Le dépistage peut aussi permettre de trouver des sujets qui pourraient être intéressés à participer à d'éventuels essais cliniques portant sur de nouvelles interventions [Green *et al.*, 2006 dans Makni *et al.*, 2007]. Ces recherches peuvent générer des données probantes justifiant les choix de poursuite ou d'arrêter le dépistage de certaines maladies [Makni *et al.*, 2007], et pourraient s'avérer primordiales pour étudier la qualité et l'efficacité des nouvelles technologies de dépistage néonatal, à mesure qu'elles évoluent [Farrell *et al.*, 2001 dans Makni *et al.*, 2007].

Qui plus est, il est nécessaire d'ajouter la dimension d'évaluation de l'efficacité du programme. Il est actuellement difficile de faire un suivi de l'efficacité réelle du programme en matière de réduction de la morbidité à long terme puisque les données nécessaires à l'évaluation se retrouvent dans plusieurs registres, banques de données ainsi que dans les dossiers médicaux des patients.

## 7.8 Enjeux organisationnels

Dans la présente section, nous soulèverons quelques enjeux organisationnels à propos des programmes de dépistage néonatal, sans toutefois aborder les questions propres à l'élargissement des programmes de dépistage par l'usage de la MS/MS. Ces enjeux ont été abordés dans un précédent rapport [Makni *et al.*, 2007] et ne font pas partie du présent mandat.

Rapportons que les principales difficultés auxquelles font face, aux États-Unis, certains États qui envisagent d'introduire la MS/MS comprennent, entre autres, des problèmes de financement attribuables aux coûts élevés de l'équipement et des réactifs, des obstacles organisationnels et un manque de spécialistes pour confirmer les diagnostics et assurer le suivi et les traitements des patients [Feuchtbaum *et al.*, 2006a dans Makni *et al.*, 2007]. Certains États ne sont pas en mesure de pouvoir garantir la prise en charge des enfants qui ont obtenu des résultats positifs. Il faut dire qu'au Québec, la situation est quelque peu différente sur ce dernier point, car les quatre centres de référence du programme de dépistage en place assurent déjà le suivi des patients.

L'utilisation d'un échantillon de sang unique pour effectuer le dépistage de l'ensemble des maladies métaboliques ou endocriniennes retenues, y compris l'hypothyroïdie congénitale, permettrait de consolider les programmes québécois de dépistage néonatal. Un échantillon sanguin unique présente aussi peu d'inconvénients pour les parents, qui n'auraient plus à prélever eux-mêmes d'échantillon d'urine et à s'occuper de l'envoi postal. Une telle méthode devrait permettre d'éviter les oublis et les délais de prélèvement associés à l'envoi des échantillons par la poste. Par contre, d'après la documentation actuelle, il semblerait qu'un prélèvement sanguin ne permettrait pas

de détecter les maladies liées au transport des acides aminés qui affectent les reins (par exemple la cystinurie, la maladie de Hartnup, l'aminoacidurie dicarboxylique et le syndrome de Fanconi-Bickel). De plus, le prélèvement sanguin est une méthode d'échantillonnage considérée efficace et peut entraîner des refus de la part des parents pour des raisons d'ordre religieux, ethnique ou pour tout autre motif personnel. En revanche, le niveau de stress associé au prélèvement sanguin reste faible et de courte durée, à la fois pour le nouveau-né et pour les parents. De plus, un programme bien encadré comprenant une composante d'enseignement intégrée peut sans doute favoriser la confiance et rassurer les parents.

Il est aussi nécessaire d'évaluer le moment opportun pour effectuer les prélèvements et les délais d'exécution des tests [Makni *et al.*, 2007] puisque ces éléments opérationnels ont un effet primordial sur la performance de la CCM et de la MS/MS à détecter les maladies en phase préclinique.

Par conséquent, le dépistage néonatal devrait être conçu comme un système global et intégré qui comprend le dépistage initial, le suivi à court terme des tests avérés positifs, la confirmation diagnostique, la prise en charge clinique initiale et à long terme, ainsi que l'évaluation de toutes les composantes du système [Kim *et al.*, 2003; Roschinger *et al.*, 2003; Elliman *et al.*, 2002; Lloyd-Puryear et Forsman, 2002; McCabe et McCabe, 2002; McCabe *et al.*, 2002 (tous dans Makni *et al.*, 2007)]. Puisque le dépistage des EIM, autant par CCM que par MS/MS, conduit parfois à la découverte de maladies ou d'anomalies non ciblées ou bénignes (par exemple, l'histidinémie), des décisions devraient être prises quant au traitement de tels résultats.

Les défis associés aux systèmes intégrés de dépistage néonatal, qu'il soit sanguin ou urinaire, comptent, entre autres, les contraintes juridiques, le financement, l'entretien des installations à long terme et le besoin de personnel qualifié. On devra également répondre au manque de protocoles ou de procédures opérationnelles standardisées pour les différentes composantes du système intégré afin d'assurer la qualité et la bonne gestion des résultats et des échantillons. Entre autres, il est nécessaire d'adapter les valeurs seuils à la population visée et d'établir des lignes directrices relatives aux examens de confirmation diagnostique [Feuchtbau *et al.*, 2006a dans Makni *et al.*, 2007].

De tels tests de confirmation doivent être effectués, que ce soit dans le cadre d'un programme de dépistage néonatal sanguin ou urinaire. Il nous est cependant impossible d'évaluer avec certitude si l'une ou l'autre des techniques de dépistage aurait l'avantage de réduire le nombre de tests de confirmation nécessaires. Par contre, la littérature porte à croire que la MS/MS demanderait moins de tests de confirmation que le dépistage par CCM puisqu'elle produirait une plus faible proportion de résultats faux positifs.

La gestion des résultats et des échantillons demeure aussi très importante pour garantir qu'aucun échantillon, ni élément d'information ne soit perdu. De plus, il est capital d'assurer la protection et la confidentialité des informations [Makni *et al.*, 2007].

Finalement, le programme de dépistage néonatal, qu'il soit urinaire ou sanguin, comprend de nombreux défis de coordination et de communication. L'implantation d'un système informatisé centralisé de gestion des résultats pourrait assurer une meilleure communication des résultats entre les laboratoires concernés et les différents milieux cliniques. Plusieurs auteurs insistent sur les avantages de l'informatisation des programmes de dépistage néonatal en ce qui a trait au stockage des données, à la classification des résultats, à la rédaction des rapports d'analyse et des lettres de suivi,

à la tenue de registres des maladies, à la production de rapports sur la performance du programme (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives, coûts, délais d'exécution, assurance-qualité, etc.) ainsi qu'à l'accès aux données par les professionnels de la santé qui ont un rôle primordial à jouer [Frazier *et al.*, 2006; Kim *et al.*, 2003; Wiley *et al.*, 2003 (tous dans Makni *et al.*, 2007)]. En plus d'améliorer la communication entre les laboratoires et les milieux cliniques, il faut assurer un bon échange avec les parents afin de bien les informer et les rassurer. Une plus grande communication permettra de les diriger vers les bonnes ressources cliniques et de les soutenir afin de réduire, dans la mesure du possible, l'anxiété que génèrent les résultats des tests et la confirmation d'un diagnostic, comme nous l'avons souligné dans le présent chapitre.

Le programme québécois de dépistage néonatal urinaire (PQDNU) vise actuellement le dépistage de plus de 25 erreurs innées du métabolisme (EIM) des acides aminés et des acides organiques, dont 18 pour lesquelles au moins un cas d'enfant a été recensé depuis le début des activités, en 1973.

### Application des critères de dépistage

L'évaluation de la pertinence scientifique du dépistage néonatal urinaire offert au Québec, selon la demande faite à l'AETMIS, a nécessité, tout d'abord, 1) l'évaluation de la pertinence clinique de dépister chacune des 18 maladies retenues et 2) l'examen de l'efficacité et de l'efficience des techniques de dépistages disponibles.

#### 1) Évaluation de la pertinence clinique de dépister les 18 maladies retenues

Nous avons évalué la pertinence clinique selon les critères du NSC, adaptés par l'INSPQ, sur l'importance du problème de santé (gravité et fréquence) et sur la disponibilité d'un traitement efficace en phase préclinique<sup>29</sup>. Ainsi, les anomalies du cycle de l'urée, le syndrome du triple H, les aciduries méthylmalonique, propionique et glutarique de type I ainsi que la 3-méthylcrotonylglycinurie de type I (malgré une divergence d'opinions chez les experts) sont des maladies dépistables qui peuvent s'avérer graves, voire mortelles chez le nouveau-né. Malgré le nombre limité d'études descriptives généralement utilisées pour évaluer les interventions thérapeutiques ou diététiques propres à ces maladies et la faiblesse méthodologique de telles études, il est possible de conclure qu'il existe des traitements vraisemblablement efficaces pour ces conditions. Lorsqu'administrés de façon précoce, de tels traitements améliorent le pronostic vital et l'état clinique des patients.

La littérature décrit quatre des maladies retenues dans le présent rapport (cystathioninurie, hypersarcosinémie, hyperhistidinémie et maladie de Hartnup) comme étant bénignes ou n'ayant que peu (ou rarement) de conséquences graves sur la santé des patients.

Actuellement, la littérature qui porte sur le syndrome de Fanconi-Bickel (pour lequel il semblerait que les traitements soient seulement palliatifs) et l'aminocidurie dicarboxylique demeure très limitée.

La cystinurie constitue la maladie la plus fréquente de toutes les maladies dépistées grâce au PQDNU puisqu'on a décelé 1 132 cas<sup>30</sup> depuis 1973. Plusieurs des patients atteints développeront au moins une urolithiase contenant de la cystine. En temps normal, l'urolithiase est une affection qui n'a pas de conséquences graves sur la santé des patients. Cependant, les complications liées à cette maladie peuvent s'avérer relativement graves si le diagnostic est retardé : infections urinaires récidivantes et obstruction des voies urinaires. L'urolithiase peut rarement conduire à une insuffisance rénale chronique, mais la littérature ne décrit pas la proportion de patients chez qui se développe cette complication. Les traitements sont simples et efficaces lorsque les

29. L'efficacité des traitements s'appuie sur des observations et non sur des études comparatives entre un traitement administré en phase précoce et un traitement après la survenue des symptômes.

30. Ces cas ne sont pas tous confirmés. La confirmation se fait après l'âge d'un an puisqu'on peut confondre la maladie avec un résultat d'immaturation du tubule rénal chez le nouveau-né.

patients sont observants. Ils permettent de réduire la fréquence des urolithiases et la morbidité qui y est associée.

La déficience en prolidase et l'acidurie pyroglutamique sont des maladies pour lesquelles on retrouve, parmi leur large spectre phénotypique, des manifestations bénignes, mais aussi des formes pouvant être graves, voire parfois mortelles. L'efficacité des traitements est encore moins bien établie que pour les premières maladies, plus particulièrement en ce qui concerne la déficience en prolidase. Bien qu'il existe peu de littérature sur le pronostic des patients atteints d'acidurie pyroglutamique, il en ressort que des traitements disponibles actuellement améliorent les issues à long terme en protégeant les patients contre les dommages du système nerveux central.

## 2) Examen de la performance des techniques de dépistage

Sans permettre de poser un diagnostic, les tests de dépistage visent à départager, chez les personnes apparemment en bonne santé, les individus qui sont probablement atteints d'une maladie donnée de ceux qui en sont probablement exempts [Wilson et Jungner, 1968]. La capacité à atteindre cet objectif de façon précise et fiable dépend de la performance en matière de sensibilité, de spécificité et de reproductibilité du test utilisé. Les tests de dépistage doivent en plus répondre à d'autres critères comme être relativement peu coûteux, simples et sécuritaires.

Lors de l'examen de la validité de la technique de dépistage urinaire par chromatographie sur couche mince (CCM), nous avons constaté l'absence d'études nous permettant de comparer cette technologie actuelle à d'autres technologies de dépistage populationnel telles que la spectrométrie de masse en tandem. De plus, les différences importantes dans les pratiques de dépistage à l'échelle internationale ne nous permettent pas de comparer les valeurs de performance des tests utilisés pour dépister une même maladie ou un groupe de maladies d'un pays à l'autre [Pollitt, 2007].

Toutefois, quelques études diagnostiques menées sur des sujets de tous âges, de qualité parfois médiocre, ont montré des résultats de sensibilité variant de 54,4 à 100 %, selon la condition étudiée. Ces études ne nous permettent pas de conclure quoi que ce soit sur la performance de la chromatographie sur couche mince dans le contexte d'un programme de dépistage des erreurs innées du métabolisme. Nous savons par contre que plusieurs facteurs peuvent affecter la performance, soit l'âge au moment du prélèvement, la qualité du prélèvement, de même que la reproductibilité de la lecture des plaques de chromatographie. En l'absence d'études cliniques, il nous est impossible de quantifier les conséquences de tels facteurs pour ce qui est du taux d'exactitude des résultats. Les résultats décrits dans les études qui portent sur la MS/MS confirment que la sensibilité de la technique pour dépister plusieurs des maladies ciblées par le PQDNU dépasse les 90 % [Cipriano *et al.*, 2007; Makni *et al.*, 2007]. Bien que des facteurs techniques (comme le choix du marqueur et de la valeur seuil de dosage) et la faiblesse méthodologique des études puissent influencer les résultats, la MS/MS présente l'avantage indéniable de pouvoir détecter plus précocement que la méthode urinaire des conditions comme la PA et la MMA, maladies pour lesquelles des traitements rapides peuvent améliorer le pronostic.

## Comparaison des programmes de dépistage à l'échelle internationale

Actuellement, le dépistage néonatal est très hétéroclite à l'échelle nationale et internationale. Par exemple, on recommande de détecter 29 maladies (cibles primaires qui comprennent le dépistage de la surdité) dans le cadre du dépistage populationnel aux  tats-Unis et en Ontario, alors que le dépistage offert au Royaume-Uni inclut seulement trois maladies d'emblée. Ceci étant dit, il est clair qu'il n'existe pas de consensus fondé sur les preuves scientifiques, ni sur l'importance qu'il faut accorder aux avantages par rapport aux risques potentiels associés aux résultats faux positifs et à la découverte de maladies dont on ne connaît pas l'issue, ou pour lesquelles aucun traitement efficace n'est disponible.

## Interprétation des critères et points controversés

Les principes de Wilson et Jungner [1968] ainsi que les critères qui s'en sont inspirés (par exemple, les critères du NSC) favorisent, de par leur nature qualitative, une subjectivité dans l'interprétation et l'adaptation qui permet de définir l'inclusion ou non de maladies dans un programme de dépistage [Pollitt, 2007].

En conséquence, certains auteurs interprètent ces critères de façon étroite, en concluant que les maladies rares, comme les erreurs innées du métabolisme, ne devraient pas faire l'objet d'un dépistage populationnel. Selon eux, on devrait automatiquement les exclure puisqu'elles ne répondent pas au critère de problème de santé important quant à leur fréquence, et ce, sans considération pour le fait que, prises collectivement, leur incidence est relativement  lev e.

D'autres auteurs sont d'avis que la précocité de la symptomatologie de la plupart de ces maladies cause problème, entravant leur dépistage. On a critiqué ce point de vue, car malgré la précocité des symptômes graves, le dépistage a permis de réduire de façon considérable la mortalité et la morbidité associ es à certaines erreurs innées du métabolisme (les formes plus tardives, par exemple) [Pollitt, 2006]. Cette dernière position s'appuie sur le fait que les phénotypes de certaines maladies, par exemple les aciduries propionique et méthylmalonique, sont très variables d'un individu à l'autre et que le traitement précoce peut améliorer l'état de santé de certains, tandis qu'il n'aura que peu d'effets pour d'autres.

La question de l'efficacité des traitements comme étant un préalable essentiel à l'inclusion d'une maladie au sein d'un programme de dépistage est aussi très discut e. Selon Alexander et Van Dyck [2006], ce critère d'inclusion néglige l'importance des autres avantages pour l'enfant (par exemple, l'accès aux thérapies et aux programmes d'intervention), sa famille (par exemple, la réduction du stress lié au diagnostic clinique avant la survenue d'épisodes aigus) et la société. Les auteurs ajoutent qu'il y a là une opportunité pour la recherche et le développement et que l'espoir de concevoir et d'évaluer de nouveaux traitements repose sur la possibilité de dépister un grand nombre de patients présymptomatiques. De plus, Campbell et Ross [2003], à la suite de groupes de discussion, estiment que lorsqu'il est question du dépistage néonatal de maladies pour lesquelles il n'existe aucun traitement efficace, les parents devraient être les seuls arbitres en ce qui concerne le droit à l'information. Les auteurs s'inquiètent, par contre, que le désir des parents de connaître l'état de leur enfant ne soit motivé que par leur besoin d'être rassurés.

## Évaluation des coûts de programme et des tests de dépistage

Il n'y a pas d'études qui s'intéressent, de façon particulière, à l'efficacité du programme de dépistage urinaire des erreurs innées du métabolisme par CCM. Une étude récente qui porte sur le dépistage de groupes de maladies par MS/MS [Cipriano *et al.*, 2007] ainsi que certaines études examinées dans le cadre du rapport de l'AETMIS qui traitent de cette technologie ont conclu qu'il peut être efficace de dépister plusieurs maladies à la fois à partir d'un même échantillon sanguin, et ce, à un coût unitaire comparable à celui du dépistage urinaire par CCM.

## Résumé

En définitive, compte tenu de l'absence (ou la faiblesse) de données probantes sur les issues de santé et sur la performance des tests utilisés pour le dépistage de plusieurs des maladies examinées dans ce rapport, on retiendra que les décisions relatives à la mise en place d'un programme de dépistage dépendront de la façon dont sera abordé l'équilibre entre les avantages (associés, entre autres, aux vrais positifs et négatifs) et les effets non souhaités, sur la base des valeurs sociétales et de la disponibilité des ressources du système de santé.

Ainsi, si nous intégrons cet équilibre dans notre processus de raisonnement, les résultats de l'évaluation de la pertinence du dépistage peuvent se résumer comme suit :

- Avec les données actuellement disponibles, et ce, malgré leurs limites, l'équilibre des avantages (par exemple, réduction de la morbidité et de la mortalité en présence d'un traitement précoce) et des inconvénients (anxiété parentale relative aux faux positifs et faux négatifs) penchent en faveur du dépistage néonatal pour les maladies du cycle de l'urée, le syndrome du triple H, les aciduries méthylmalonique, propionique et glutarique de type I, de même que la 3-méthylcrotonylglycinurie de type I.
- Avec les données actuellement disponibles, il ne serait pas opportun de continuer à effectuer le dépistage populationnel de la cystathioninurie, de l'hypersarcosinémie, de l'hyperhistidinémie et de la maladie de Hartnup, maladies généralement bénignes, sauf dans quelques cas exceptionnels. L'étiquetage des individus et des familles comme porteurs d'une maladie, même si celle-ci est bénigne, peut entraîner des inconvénients qui dépassent les avantages liés au dépistage.
- Il existe peu de littérature sur la cystinurie qui permet de documenter les avantages d'un diagnostic et d'un traitement précoces grâce au dépistage. Cependant, la littérature tend à démontrer que les complications qui surviennent lorsque le diagnostic est tardif peuvent avoir des conséquences graves chez les patients souffrant d'urolithiases et que des traitements réduisent efficacement la fréquence de leur survenue.
- Il existe peu de littérature sur le syndrome de Fanconi-Bickel, la déficience en prolidase et l'acidurie pyroglutamique qui permettent de documenter la disponibilité des traitements préventifs ainsi que les avantages d'un diagnostic et d'un traitement à un stade néonatal précoce grâce au dépistage, par rapport aux interventions diagnostiques en l'absence de dépistage. En fait, on traite le syndrome de Fanconi-Bickel de façon non spécifique, afin de diminuer les symptômes. Dans le cas de la déficience en prolidase et de l'acidurie pyroglutamique, les traitements expérimentaux semblent toutefois prometteurs.

Le dépistage d'une maladie pour laquelle il n'existe pas de traitement est très controversé. Certains auteurs mentionnent que lorsqu'aucun traitement n'est

disponible, le dépistage devrait être considéré comme inapproprié. D'autres auteurs affirment, même si cela va à l'encontre des critères de pertinence, que le droit à l'information et la décision de dépister une maladie reposent sur le choix des parents. Le dépistage des nouveau-nés atteints d'EIM graves, même en l'absence de traitement, évite les investigations diagnostiques multiples et dispense les parents d'une anxiété importante. De plus, il permet à l'enfant d'avoir un accès rapide aux avancées thérapeutiques et aux parents d'être mieux renseignés en matière de reproduction, s'ils envisagent une nouvelle grossesse.

- Le peu de littérature disponible sur l'acidosurie dicarboxylique qui provient de suivis de patients ayant bénéficié d'un diagnostic clinique ne nous permet pas de tirer des conclusions fermes quant aux avantages du dépistage.

Lors de l'examen des techniques de dépistage effectué dans le cadre du présent rapport, nous avons constaté l'absence d'études portant sur le dépistage populationnel à l'aide de la CCM effectuée à partir d'échantillons d'urine prélevés sur papier buvard et l'absence d'études comparant la CCM à diverses technologies de dépistage populationnel dont la spectrométrie de masse en tandem. Au-delà de leur validité à titre de tests de dépistage, ces deux technologies possèdent des avantages : elles sont simples et sécuritaires.

Sur le plan opérationnel, l'élément primordial à considérer dans l'examen de la question du choix de la technologie à utiliser repose sur l'âge du patient au moment du prélèvement. En raison d'abord de la nécessité de traiter rapidement certaines maladies et ensuite, du stress parental lié à l'attente des résultats, il est essentiel de maintenir des délais d'intervention courts. Alors que l'on prélève l'échantillon d'urine à 21 jours de vie (analyse à environ un mois en comptant le délai de poste et de manipulation des échantillons), on prélève idéalement l'échantillon sanguin utilisé pour la spectrométrie de masse de 48 à 72 heures après la naissance (analyse à environ une semaine). Il est connu que certains cas de maladies (dont les plus graves) se manifestent parfois très tôt après la naissance ou dans les premières semaines de vie. Ainsi, il est certain que pour ces enfants, le test de dépistage, peu importe la technique utilisée, ne peut être réalisé assez tôt pour que l'on puisse intervenir avant l'apparition des symptômes cliniques. Cependant, plusieurs cas (surtout de MMA, de PA et de citrullinémie classique) se manifestent dans le créneau temporel de trois semaines environ qui sépare le dépistage urinaire du dépistage sanguin. C'est pourquoi le dépistage urinaire, tel qu'il est appliqué actuellement, ne permet pas de détecter des cas qui pourraient être dépistés au moyen de la spectrométrie de masse en tandem. Parmi ces cas, certains se présentent à l'hôpital en décompensation métabolique, ce qui aura parfois des conséquences irréversibles sur un ou plusieurs organes vitaux.

L'utilisation d'un seul échantillon de sang pour effectuer le dépistage de l'ensemble des maladies métaboliques retenues a l'avantage de présenter peu d'inconvénients pour les parents, qui n'auraient plus à effectuer eux-mêmes le prélèvement d'urine et à l'envoyer par la poste, ce qui devrait permettre de diminuer les oublis et d'écourter les délais de prélèvement et d'envoi des échantillons. De plus, le prélèvement sanguin peut servir à dépister d'autres maladies métaboliques ou endocriniennes telles que l'hypothyroïdie congénitale, et permettre de regrouper les divers programmes de dépistage néonatal en un seul. Par contre, bien qu'une méthode d'échantillonnage dite effractive, comme un prélèvement sanguin, s'accompagne d'un niveau de stress faible et de courte durée, elle peut entraîner un refus de la part des parents pour des raisons d'ordre religieux, ethnique ou pour tout autre motif personnel. L'utilisation d'un échantillon de sang a aussi l'inconvénient, contrairement à un échantillon d'urine, de ne pas pouvoir détecter les maladies liées au transport des métabolites qui affectent les reins, soit la maladie de

Hartnup, l'acidosurie dicarboxylique, la cystinurie et le syndrome de Fanconi-Bickel. Cependant, nous avons constaté que plusieurs anomalies liées au transport sont bénignes ou n'ont habituellement pas de conséquences considérées comme graves (c'est-à-dire des troubles neurologiques et des décès) sur la santé des nourrissons.

D'après les taux de participation enregistrés depuis les années 1990 (environ 90 %) [Auray-Blais *et al.*, 2007], nous pouvons affirmer que la population québécoise accepte bien le programme de dépistage néonatal urinaire. Cependant, un tel taux de participation est légèrement inférieur à celui recueilli dans le cadre du programme québécois de dépistage néonatal sanguin, ce dernier se situant à environ 99 %. Cette différence s'expliquerait, en partie, par la divergence relative au consentement parental. Alors que les pratiques actuelles de dépistage néonatal sanguin tendent à se passer de consentement parental, il est généralement reconnu que l'envoi de l'échantillon urinaire par les parents s'avère un consentement implicite en soi. Les résultats du projet pilote effectué en Californie sur 755 698 naissances montrent que lorsque le consentement des parents se fait de façon libre et éclairée, le taux de dépistage sur prélèvement sanguin est un peu moins élevé [Feuchtbaum *et al.*, 2006]. Dans le même sens, la différence dans les taux de participation pourrait aussi être attribuable au fait que les parents participent activement au dépistage urinaire (c'est-à-dire qu'ils doivent faire la collecte de l'échantillon urinaire et le poster), alors qu'ils ont un rôle passif dans le dépistage sanguin (collecte de l'échantillon effectuée par un professionnel d'un établissement de santé).

Les taux de participation au dépistage néonatal consignés depuis les dernières années laissent à penser qu'au Québec, l'acceptabilité du dépistage néonatal (urinaire ou sanguin) de plusieurs maladies est le reflet d'une norme sociale (informelle) bien ancrée qui traduit les valeurs et les idéaux de la société québécoise. Cette hypothèse reste par contre à confirmer. Cependant, avec l'arrivée possible de la MS/MS qui permettra d'étendre le spectre des maladies visées au-delà de celles qui répondent à tous les critères de dépistage, la tendance se dirige vers un meilleur encadrement de la demande de consentement afin que celle-ci devienne explicite.

## Limites de l'évaluation

Ce rapport ne concerne que les 18 maladies dont on a dépisté au moins un cas au Québec, depuis 1973. Cette sélection fait donc fi des maladies graves, voire mortelles, pour lesquelles nous n'avons pas à nous prononcer (puisque elles n'ont pas été dépistées au Québec). Le fait que certaines d'entre elles n'aient pas été dépistées dans le cadre du PQDNU n'exclut cependant pas qu'il puisse y avoir eu des cas diagnostiqués cliniquement. Un examen approfondi des données médico-administratives provenant des centres hospitaliers pédiatriques et de la Régie de l'assurance maladie du Québec pourrait peut-être permettre de repérer les patients que le programme de dépistage n'a pas considérés (soit en raison de résultats faussement négatifs ou parce que ceux-ci présentaient des symptômes avant l'échantillonnage urinaire), et remettre en question la performance réelle du présent programme urinaire.

De plus, nous avons en grande partie fondé notre évaluation sur des études secondaires, soit sur des rapports et des revues systématiques récents issus de revues scientifiques ou de manuels spécialisés. Il est possible que nous n'ayons pas considéré certaines informations provenant d'études originales encore non répertoriées dans ces revues aux fins de la présente évaluation, et ce, malgré nos efforts de mise à jour au moyen de la recherche d'études primaires récentes dans diverses bases de données. L'exhaustivité de la recherche était limitée, car elle excluait, entre autres, la littérature grise. Ainsi, il est

possible que certaines études portant sur l'une ou l'autre des maladies examinées aient été omises.

Par ailleurs, la littérature repose surtout sur des études de faible niveau de preuve, ce qui constitue une limite incontournable dans le cas de maladies rares. En effet, la plupart des données cliniques décrites dans ce rapport s'appuient sur des séries de cas, dont les plans d'étude descriptifs, le plus souvent rétrospectifs sur de petits nombres de sujets, ne permettent pas d'établir de liens de causalité fermes de même que des profils pronostiques détaillés pour chacune des maladies.

De plus, il y a peu de données disponibles sur la pertinence de dépister les EIM ciblées et sur l'efficacité des traitements et des programmes de dépistage néonatal, selon des critères d'évaluation, ce qui amène un problème important dans le débat sur les programmes de dépistage néonatal. De ce fait, plusieurs données fournies dans le présent rapport proviennent du rapport de l'ACMG [Watson *et al.*, 2006], qui comporte ses propres limites et qui a fait l'objet de plusieurs critiques de la part des milieux étatsuniens de la santé communautaire et de la médecine factuelle. Certains auteurs mentionnent, entre autres, que ce rapport fondé sur des opinions d'experts présente un niveau de preuve scientifique insuffisant pour déterminer les pratiques de santé publique, et ce, même si l'on tient compte du fait que ces maladies rares se distinguent par le faible niveau de preuve qui justifie leur dépistage. Selon ces mêmes auteurs, le niveau de preuve ne devrait pas être aussi élevé que celui nécessaire pour justifier le dépistage d'autres maladies chroniques beaucoup plus fréquentes, telles que le cancer et le diabète. En effet, la rareté de ces maladies réduit généralement la possibilité de réaliser des essais cliniques randomisés permettant de déterminer l'efficacité des approches diagnostiques ou thérapeutiques couramment utilisées en clinique. Les séries de cas qui démontrent l'efficacité des interventions sur de petits nombres d'enfants affectés sont le plus souvent les seules données disponibles pour évaluer l'efficacité des traitements, d'où l'importance de mener des projets d'évaluation des programmes de dépistage qui permettent d'évaluer l'efficacité des interventions sur de plus grands nombres d'individus (tels les projets actuellement en cours aux États-Unis). De tels projets devraient en théorie permettre de déterminer l'efficacité pratique du dépistage des EIM, à l'échelle populationnelle [Lin et Fleischman, 2008].

## CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

Le présent rapport a évalué la pertinence de dépister les EIM, maladies rares pour lesquelles les données probantes sont souvent insuffisantes (ou les études publiées sont de faible qualité méthodologique) et ne permettent donc pas de tirer des conclusions définitives. Puisqu'on a procédé à l'évaluation de la pertinence de dépister des EIM sur la base de celles dépistées dans le cadre du PQDNU, il est difficile, selon la présente analyse, de déterminer l'ensemble des EIM à dépister. Ainsi, le choix des EIM à introduire ou non dans le programme de dépistage néonatal n'est qu'une proposition d'établissement de priorités.

Malgré ces limites, il a été possible de constater que pour les maladies du cycle de l'urée, le syndrome du triple H, l'acidurie méthylmalonique, l'acidurie propionique, la 3-méthylcrotonylglycinurie de type I et l'acidurie glutarique de type I, l'équilibre entre les avantages (par exemple, la réduction de la morbidité et de la mortalité en présence d'un traitement précoce) et les inconvénients (par exemple, l'angoisse parentale engendrée par des résultats faussement positifs ou faussement négatifs) penche en faveur du dépistage néonatal de masse.

D'autres anomalies actuellement dépistées dans le cadre du PQDNU, comme la cystathioninurie, l'hypersarcosinémie, l'hyperhistidinémie et la maladie de Hartnup, semblent généralement bénignes. Il n'apparaît donc pas justifié d'avoir recours au dépistage populationnel de ces maladies puisque les inconvénients pour le patient et sa famille ainsi que pour le système de santé, principalement liés aux investigations diagnostiques, aux suivis médicaux et aux traitements des patients, dépassent les avantages.

Entre ces deux extrêmes existe une zone grise dans laquelle se retrouvent des maladies dont les avantages du dépistage précoce demeurent controversés, et ce, entre autres à cause du manque de données probantes. Il s'agit de la cystinurie, de l'aminocidurie dicarboxylique, du syndrome de Fanconi-Bickel, de la déficience en prolidase et de l'acidurie pyroglutamique.

L'absence de données comparatives entre les différentes techniques de dépistage ainsi que sur la performance du dépistage actuel par CCM au Québec ne nous permet pas de nous prononcer sur la performance réelle de la CCM. Cependant, nous sommes en mesure de constater que le délai du prélèvement effectué à 21 jours de vie peut nuire considérablement à la performance du dépistage. D'abord, pour certaines EIM, une proportion importante de cas graves se manifestent cliniquement avant 21 jours de vie. Ensuite, la nature même des maladies et les résultats faussement positifs peuvent étiqueter à tort certains nouveau-nés qui ne développeront aucun symptôme associé à ces maladies, en plus de présenter des inconvénients liés aux investigations diagnostiques et aux suivis médicaux ainsi qu'un stress inutile. De plus, la CCM, dont la lecture des résultats est de nature qualitative, nécessite une grande expertise clinique quant à la reconnaissance des anomalies de même que des analyses supplémentaires au moyen d'autres techniques pour quantifier les acides aminés et organiques. En tenant compte de ces considérations, la MS/MS semble avantageuse par rapport à la CCM; elle peut être effectuée dans les premiers jours de vie, elle présente un excellent niveau d'exactitude diagnostique et constitue une méthode quantitative en soi, qui ne dépend pas autant de l'expertise du lecteur.

À la lumière de ces constats, l'AETMIS recommande que :

- 1) le dépistage néonatal soit maintenu pour les EIM suivantes : la citrullinémie classique, l'acidurie argininosuccinique, l'hyperarginémie, la citrullinémie de type II, le syndrome du triple H, l'acidurie méthylmalonique, l'acidurie propionique, la 3-méthylcrotonylglycinurie de type I et l'acidurie glutarique de type I, et qu'il soit effectué par MS/MS à partir d'un prélèvement sanguin;
- 2) les quatre anomalies jugées bénignes (cystathioninurie, hypersarcosinémie, hyperhistidinémie et maladie de Hartnup) soient retirées du programme de dépistage néonatal;
- 3) la pertinence de dépister la cystinurie, le syndrome de Fanconi-Bickel, l'acidoacidurie dicarboxylique, la déficience en prolidase et l'acidurie pyroglutamique (maladies pour lesquelles les avantages du dépistage précoce demeurent controversés à cause du manque de données probantes) soit évaluée par consensus entre les experts cliniques et les autres professionnels de la santé concernés ainsi qu'avec les personnes atteintes et leur famille avant de décider de leur inclusion dans un programme de dépistage néonatal;
- 4) la pertinence d'ajouter d'autres EIM à dépister chez le nouveau-né soit évaluée de façon planifiée selon les preuves scientifiques disponibles et indépendamment des EIM dépistés actuellement;
- 5) la performance et la viabilité du PQDNU soient évaluées en ce qui a trait aux anomalies de transport des métabolites : la cystinurie, le syndrome de Fanconi-Bickel et l'acidoacidurie dicarboxylique. Une évaluation plus exhaustive qui comprend les résultats cliniques de ce programme devra être envisagée afin d'appuyer toute décision concernant le maintien de la structure actuelle de dépistage urinaire pour ces anomalies et de décider, entre autres, du moment du prélèvement de l'échantillon d'urine en tenant compte du processus de maturation de la fonction rénale chez l'enfant;
- 6) dans la mesure du possible, une étude rétrospective soit planifiée à partir des données épidémiologiques et cliniques existantes au Québec, afin de déterminer plus précisément l'incidence des EIM de même que leur évolution clinique en fonction du moment du début des interventions thérapeutiques;
- 7) le MSSS élabore un cadre de référence complet pour un éventuel programme de dépistage néonatal provincial, incluant la mise en place d'un registre informatisé, pour compiler toutes les données diagnostiques, épidémiologiques et cliniques, y compris celles du suivi des cas afin d'assurer l'évaluation continue du programme.

# ANNEXE A

## LISTE DES ERREURS INNÉES DU MÉTABOLISME

TABLEAU A-1

<b>Erreurs innées du métabolisme dépistées dans le cadre du programme de dépistage néonatal urinaire</b>		
CATÉGORIES	ERREURS INNÉES DU MÉTABOLISME	N° OMIM (ANNÉE DE LA DERNIÈRE MISE À JOUR)
<b>Erreurs innées du métabolisme nécessitant un traitement urgent*</b>		
Aminoaciduries	Citrullinémie classique <sup>(1,2)</sup>	215700 (2005)
	Citrullinémie de type II <sup>(1,2)</sup>	603471 (2008) 605814 (2005)
	Hyperarginémie <sup>(1,2)†</sup>	207800 (2005)
	Acidurie argininosuccinique <sup>(1,2)</sup>	207900 (2007)
	Syndrome du triple H (1, 2)	238970 (2003)
	Hyperglycémie cétosique (acidurie propionique) <sup>(1,2)‡</sup>	606054 (2007)
Aciduries organiques	Acidurie méthylmalonique de type <i>mut</i> <sup>(1,2)</sup> et <i>cblA</i> <sup>(1,2)</sup>	251000 (2007; 2003)
	Acidurie méthylmalonique de type <i>cblF</i> <sup>(1,2)</sup>	277380 (1992)
	Acidurie glutarique de type I <sup>(1,2)</sup>	231670 (2008)
	3-méthylcrotonylglycinurie de type I <sup>(1,2)</sup>	210200 (2008)
<b>Erreurs innées du métabolisme nécessitant une surveillance et une consultation génétique*</b>		
Troubles du métabolisme des acides aminés	Cystathioninurie <sup>(1,2)</sup>	219500 (2005)
	Déficiencia en prolidase <sup>(1,2)</sup>	170100 (2006)
	Hyperhistidinémie <sup>(1,2)</sup>	235800 (2005)
	Hypersarcosinémie <sup>(1,2)</sup>	268900 (1998)
Troubles du transport des acides aminés ou des glucides	Syndrome de Fanconi-Bickel <sup>(1,2)</sup>	227810 (2006)
	Cystinurie <sup>(1,2)</sup>	220100 (2007)
	Maladie de Hartnup <sup>(1,2)</sup>	234500 (2004)
	Aminoacidurie dicarboxylique <sup>(1,2)</sup>	222730 (1989)

TABLEAU A-1 (SUITE)

Erreurs innées du métabolisme dépistées dans le cadre du programme de dépistage néonatal urinaire		
CATÉGORIES	ERREURS INNÉES DU MÉTABOLISME	N° OMIM (ANNÉE DE LA DERNIÈRE MISE À JOUR)
<b>Erreurs innées du métabolisme pour lesquelles aucun cas n'a été dépisté au Québec*§</b>		
Aciduries organiques	Acidurie pyroglutamique <sup>(2)¶</sup>	266130 (2005)
	Déficience en 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA lyase <sup>(3)</sup>	246450 (2000)
	Acidémie isovalérique <sup>(3)</sup>	243500 (2004)
	Acidurie méthylmalonique de type <i>cblB</i> <sup>(3)</sup>	251110 (2003)
	Acidurie méthylmalonique de type <i>cblC</i> <sup>(3)</sup>	277400 (2008)
	Acidurie méthylmalonique de type <i>cblD</i> <sup>(3)</sup>	277410 (2008)
	Déficience multiple en acyl-CoC déshydrogénase <sup>(2)</sup>	231680 (2005)
	Acidurie lactique <sup>(2)¶</sup>	245450 (1986) 245400 (2007)
	Déficience en pyruvate déhydrogénase <sup>(2)</sup>	312170 (2004)
	Alcaptonurie <sup>(2)</sup>	203500 (2003)
	Maladie de Canavan <sup>(4)</sup>	271900 (2008)
Aminoaciduries	Iminoglycinurie <sup>(2)</sup>	242600 (1989)
	Hyperprolinémie de type I <sup>(2)</sup>	239500 (2003)
	Hyperprolinémie de type II <sup>(2)</sup>	239510 (1999)

Références : <sup>(1)</sup>Auray-Blais *et al.*, 2007; <sup>(2)</sup>Auray-Blais *et al.*, 2003; <sup>(3)</sup>CORD, 2007; <sup>(4)</sup>Auray-Blais, communication personnelle, octobre 2007.

\* Classification selon l'article d'Auray-Blais *et al.*, 2007.

† Certains considèrent cette maladie comme une affection qui ne nécessite pas forcément de traitement urgent, dans la plupart des cas.

‡ L'hyperglycémie cétosique correspond à l'acidurie propionique, qui compte parmi les aciduries organiques.

§ Les informations dont nous disposons actuellement ne nous permettent pas encore de classer ces maladies parmi celles qui requièrent un traitement urgent ou celles qui nécessitent un suivi et une consultation génétique.

¶ D'après M<sup>me</sup> Auray-Blais, on aurait dépisté un cas d'enfant atteint de cette maladie après la publication de l'article d'Auray-Blais *et al.*, 2007.

¶ Plusieurs maladies sont responsables de l'acidurie lactique.

# ANNEXE B

## STRATÉGIES DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE POUR LE VOLET *PERTINENCE CLINIQUE* DU DÉPISTAGE NÉONATAL URINAIRE

### MEDLINE à partir de l'interface de PubMed

Recherche effectuée le 3 mars 2008 (veilles documentaires mensuelles jusqu'en août 2008)

Limites : anglais, français

#### Citrullinémie classique

- #1 argininosuccinate synthase/deficiency[mh:noexp] OR citrullinemia[mh:noexp] OR citrullinaemi\*[tiab] OR citrullinemi\*[tiab] OR citrullinuri\*[tiab] OR ass deficien\*[tiab]
- #2 (argininosuccin\*[tiab] OR arginosuccin\*[tiab] OR ((arginino[tiab] OR argino[tiab]) AND succin\*[tiab])
- #3 synthase\*[tiab] OR synthetase\*[tiab]
- #4 deficien\*[tiab]
- #5 #1 OR (#2 AND #3 AND #4)

#### Citrullinémie de type II

- #1 (citrullinemia[mh:noexp] OR citrullinaemi\*[tiab] OR citrullinemi\*[tiab] OR citrullinuri\*[tiab]) AND (type ii[tiab] OR type 2[tiab])
- #2 citrin[tiab] AND deficien\*[tiab]
- #3 #1 OR #2

#### Hyperarginémie

- #1 arginase/deficiency[mh:noexp] OR hyperargininemia[mh:noexp] OR argininaemi\*[tiab] OR argininemi\*[tiab] OR hyperargininaemi\*[tiab] OR hyperargininemi\*[tiab]
- #2 (arginase[tiab] OR arg1[tiab]) AND deficien\*[tiab]
- #3 #1 OR #2

### Acidurie argininosuccinique

- #1 argininosuccinate lyase/deficiency[mh:noexp] OR argininosuccinicaciduri\*[tiab] OR asl deficien\*[tiab]
- #2 (asal[tiab] OR argininosuccinase\*[tiab] OR arginosuccinase\*[tiab]) AND deficien\*[tiab]
- #3 argininosuccin\*[tiab] OR arginosuccin\*[tiab] OR ((arginino[tiab] OR argino[tiab]) AND succin\*[tiab])
- #4 (aciduri\*[tiab] OR acidaemi\*[tiab] OR acidemi\*[tiab] OR (lyase\*[tiab] AND deficien\*[tiab]))
- #5 #1 OR #2 OR (#3 AND #4)

### Syndrome du triple H

- #1 (hhh[tw] AND syndrome\*[tw] AND ornithine[tw]) OR “hhh syndrome”[tw] OR (hyperornithin\*[tw] AND hyperammon\*[tw] AND homocitrullinuri\*[tw])
- #2 “ornithine transporter”[sn] OR ornithine translocase[tw] OR “ornithine transporter”[tiab]
- #3 deficiency[sh] OR deficienc\*[tw]
- #4 #1 OR (#2 AND #3)

### Hyperglycémie cétosique (acidurie propionique)

- #1 ketotic[tw] AND (hyperglycin\*[tw] OR glycin\*[tw])
- #2 nonketotic[tw] OR “non ketotic”[tw]
- #3 #1 NOT #2
- #4 (hyperglycin\*[tw] OR glycin\*[tw]) AND ketoacid\*[tw] AND leukopeni\*[tw]
- #5 ((carboxyla\*[tiab] AND deficien\*[tiab]) OR acidaemi\*[tiab] OR acidemi\*[tiab] OR aciduri\*[tiab]) AND (propionic[tiab] OR propionyl\*[tiab])
- #6 (propionyl coa carboxylase atp-hydrolyzing[nm] AND carbon-carbon ligases/deficiency[mh:noexp]) OR propionicacidaemi\*[tiab] OR propionicacidemi\*[tiab] OR pa deficien\*[tiab]
- #7 #3 OR #4 OR #5 OR #6

### Acidurie méthylmalonique

- #1 methylmalonyl-coa mutase/deficiency[mh:noexp] OR methylmalonicaciduri\*[tiab] OR mcm deficien\*[tiab]
- #2 (methyl[tiab] AND (malonic[tiab] OR malonyl\*[tiab])) OR methylmalonic[tiab] OR methylmalonyl\*[tiab]
- #3 deficien\*[tiab] AND (mutase\*[tiab] OR isomerase\*[tiab])
- #4 acidaemi\*[tiab] OR acidemi\*[tiab] OR aciduri\*[tiab]
- #5 #1 OR (#2 AND (#3 OR #4))

### Acidurie glutarique de type 1

- #1 glutaricacidaemi\*[tiab] OR glutaricacidemi\*[tiab] OR glutaricaciduri\*[tiab]
- #2 (oxidoreductases acting on CH-CH group donors/deficiency[mh:noexp] OR oxidoreductases/deficiency[mh:noexp]) AND glutaryl-coa dehydrogenase[nm]
- #3 (acidaemi\*[tiab] OR acidemi\*[tiab] OR aciduri\*[tiab]) AND glutaric[tiab]
- #4 multiple[tiab]
- #5 (acyl co a[tiab] OR acylco\*[tiab] OR acyl coa[tiab] OR acyl coenzyme[tiab]) AND dehydrogena\*[tw] AND deficien\*[tiab]
- #6 acyl-coa dehydrogenases/deficiency[mh:noexp] OR acyl-coa dehydrogenase/deficiency[mh:noexp] OR (acyl-coa dehydrogenase\*[nm] AND fatty acid desaturases/deficiency[mh:noexp])
- #7 ga1[tiab] OR ga2[tiab] OR gai[tiab] OR gaii[tiab] OR ga 1[tiab] OR ga 2[tiab] OR ga i[tiab] OR ga ii[tiab]
- #8 glutaryl\*[tw] AND dehydrogena\*[tw]
- #9 (glutaryl\*[tw] AND dehydrogena\*[tw]) OR gcdh[tiab] OR mad[tiab]
- #10 deficien\*[tiab]
- #11 #1 OR #2 OR #3
- #12 #4 AND (#5 OR #6)
- #13 ((#7 AND #8) OR #9) AND #10
- #14 #11 OR #12 OR #13

### 3-méthylcrotonylglycinurie de type 1

- #1 methylcrotonoyl-coa carboxylase[nm] AND (carbon-carbon ligases/deficiency[mh:noexp] OR ligases/deficiency[mh:noexp])
- #2 mcc deficien\*[tiab] OR methylcrotonylglycinuri\*[tiab]
- #3 methylcrotonoyl\*[tiab] OR methylcrotonyl\*[tiab] OR (methyl[tiab] AND (crotonoyl\*[tiab] OR crotonyl\*[tiab]))
- #4 (carboxyla\*[tiab] AND deficien\*[tiab]) OR glycinuri\*[tiab]
- #5 #1 OR #2 OR (#3 AND #4)

### Cystathioninurie

- #1 cystathioninuri\*[tw] OR cystathionine gamma lyase/deficiency[mh]
- #2 cystathionine gamma-lyase[mh] OR cystathionine gamma lyase[tw] OR cystathionine gamma-lyase[tw]
- #3 homoserine[tiab] AND (deaminase[tiab] OR hydratase[tiab])
- #4 cystathionase[tw] OR ((cystine[tiab] OR cysteine[tiab]) AND (desulfhydrase[tiab] OR desulfohydrolase[tiab]))
- #5 deficien\*[tw] OR deficien\*[sh]
- #6 #1 OR ((#2 OR #3 OR #4) AND #5)

**Déficience en prolidase**

- #1 dipeptidases/deficiency[mh] OR “prolidase deficiency”[tw]
- #2 pepd[tw] OR “PepQ protein”[tw] OR “proline dipeptidase”[nm] OR imidodipeptidase[tw] OR prolidase[tw] OR “peptidase D”[tw]
- #3 deficien\*[tw] OR deficien\*[sh]
- #4 #1 OR (#2 AND #3)

**Hyperhistidinémie**

- #1 histidinemi\*[tiab] OR histidinaemi\*[tiab] OR “hal deficiency”[tiab] OR “his deficiency”[tiab] OR histidine ammonia lyase/deficiency[mh]
- #2 histidine ammonia-lyase[mh] OR histidine ammonia-lyase[tw] OR histidine ammonialyase[tw] OR histidase[tw]
- #3 histidine[tiab] AND (ammonialyase[tiab] OR “ammonia-lyase”[tiab])
- #4 deficienc\*[sh] OR deficien\*[tw]
- #5 #1 OR ((#2 OR #3) AND #4)

**Hypersarcosinémie**

- #1 sarcosinemi\*[tw] OR sarcosinaemi\*[tw] OR hypersarcosinemi\*[tw] OR hypersarcosinaemi\*[tw]
- #2 sarcosine dehydrogenase[mh]
- #3 (SAR[tw] OR SARD[tw] OR SARDH[tw]) AND sarcosine
- #4 deficienc\*[sh] OR deficien\*[tw]
- #5 #1 OR ((#2 OR #3) AND #4)

**Syndrome de Fanconi-Bickel**

- #1 “fanconi-bickel syndrome”[tw] OR fanconi syndrome[mh] OR “fanconi syndrome”[tw]

**Cystinurie**

- #1 cystinuria[mh] OR cystinuri\*[tw]

**Maladie de Hartnup**

- #1 hartnup disease[mh] OR hartnup[tiab] OR HND[tiab]
- #2 “neutral amino acid transport”[tw] AND (defect\*[tiab] OR disorder\*[tiab])
- #3 #1 OR #2

**Aminoacidurie dicarboxylique**

- #1 “dicarboxylic aminoaciduria”[tw] OR “dicarboxylic amino aciduria”[tw] OR (dicarboxylic[tw] AND aminoaciduria[tw]) OR (dicarboxylic\*[tiab] AND aciduri\*[tiab] AND amino[tiab])
- #2 (dicarboxylicamino[tw] OR “dicarboxylic-amino”[tw]) AND aciduria[tw]
- #3 (“glutamate-aspartate”[tw] OR “glutamate aspartate”[tw]) AND transport[tw] AND defect\*[tw]
- #4 #1 OR #2 OR #3

## Acidurie pyroglutamique

- #1 glutathione synthase/deficiency[mh:noexp] OR pyrrolidonecarboxylic acid[mh]
- #2 glutathione synthase[nm] AND deficien\*[tiab]
- #3 glutathione[tiab] AND (synthetase[tiab] OR synthase[tiab]) AND deficien\*[tiab]
- #4 “5 oxoprolinuria”[tw]
- #5 pyrrolidone[tw] AND carboxyli\*[tw] AND acid[tw]
- #6 (pyroglutamic[tiab] OR (pyro[tiab] AND glutami\*[tiab])) AND (acid[tiab] OR acidaemi\*[tiab] OR acidemi\*[tiab] OR aciduri\*[tiab])
- #7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

## Filtres appliqués aux stratégies de recherche

### Traitement

Horizon de temps :

Janvier 2002 à août 2008 (citrullinémie classique, argininémie, acidurie argininosuccinique, hyperglycémie cétosique, acidurie méthylmalonique, acidurie glutarique de type I, 3-méthylcrotonylglycinurie de type I)

Janvier 1995 à août 2008 (citrullinémie de type II, syndrome du triple H, cystathioninurie, déficience en prolidase, hyperhistidinémie, hypersarcosinémie, syndrome de Fanconi-Bickel, cystinurie, maladie de Hartnup, aminoacidurie dicarboxylique, acidurie pyroglutamique)

- #1 therapeutic use[sh:noexp] OR therapy[sh] OR treatment outcome[mh] OR diet[tw] OR dietary[tw] OR dietetic\*[tw] OR diets[ti] OR nutrition\*[tw] OR surger\*[ti] OR surgic\*[ti] OR management[ti] OR transplant\*[ti] OR therap\*[ti] OR treat\*[ti]
- #2 consensus development conferences[mh] OR consensus development conference[pt] OR guidelines[mh] OR guideline[pt] OR review[pt] OR consensus[ti] OR guid\*[ti] OR recommend\*[ti] OR statement\*[ti]
- #3 #1 AND #2

### Dépistage

Horizon de temps : janvier 1995 à août 2008

- #1 genetic screening[mh] OR mass screening[mh:noexp] OR multiphasic screening[mh] OR neonatal screening[mh] OR screen\*[ti] OR diagnostic use[sh] OR diagnos\*[ti] OR diagnostic errors[mh:noexp] OR reproducibility of results[mh] OR sensitivity and specificity[mh:noexp] OR false negative[tw] OR false positive[tw] OR predictive value\*[tw] OR (diagnosis[sh:noexp] AND metabolism, inborn errors/diagnosis[majr])
- #2 diagnos\*[tw] AND (accura\*[tiab] OR error\*[tiab] OR reliabilit\*[tiab] OR reproducib\*[tiab] OR sensitiv\*[tiab] OR specificit\*[tiab] OR validit\*[tiab])
- #3 #1 OR #2
- #4 consensus development conferences[mh] OR consensus development conference[pt] OR guidelines[mh] OR guideline[pt] OR review[pt] OR consensus[ti] OR guid\*[ti] OR recommend\*[ti] OR statement\*[ti]
- #5 #3 AND #4

## Épidémiologie

Horizon de temps : janvier 1995 à août 2008

- #1 epidemiology[sh] OR survival[mh] OR survival analysis[mh] OR survival rate[mh] OR death rate\*[tiab] OR epidemiolog\*[tiab] OR morbidit\*[tw] OR mortalit\*[tw] OR surviv\*[ti]
- #2 consensus development conferences[mh] OR consensus development conference[pt] OR guidelines[mh] OR guideline[pt] OR review[pt] OR consensus[ti] OR guid\*[ti] OR recommend\*[ti] OR statement\*[ti]
- #3 #1 AND #2

## Incidence-prévalence

Horizon de temps : janvier 1995 à août 2008

- #1 (incidence[tw] OR prevalen\*[tw]) AND (“canada”[mh] OR canada[tw] OR ontario[tw] OR quebec[tw] OR alberta[tw] OR “british columbia”[tw] OR manitoba[tw] OR saskatchewan[tw] OR “nova scotia”[tw] OR “new brunswick”[tw])
- #2 consensus development conferences[mh] OR consensus development conference[pt] OR guidelines[mh] OR guideline[pt] OR review[pt] OR consensus[ti] OR guid\*[ti] OR recommend\*[ti] OR statement\*[ti]
- #3 #1 AND #2

## The Cochrane Library, issue 4, 2007

Recherche effectuée le 17 décembre 2007

Limites : 1995 à 2007

## Citrullinémie classique

- #1 argininosuccinate synthase[kw] OR argininosuccinate synthase/deficiency[mh:noexp] OR citrullinemia[mh:noexp] OR citrullinemia[kw] OR citrullinaemi\*[ti,ab,kw] OR citrullinemi\*[ti,ab,kw] OR citrullinuri\*[ti,ab,kw] OR ass deficien\*[ti,ab,kw]
- #2 argininosuccin\*[ti,ab,kw] OR arginosuccin\*[ti,ab,kw] OR ((arginino[ti,ab,kw] OR argino[ti,ab,kw]) AND succin\*[ti,ab,kw])
- #3 synthase\*[ti,ab,kw] OR synthetase\*[ti,ab,kw]
- #4 deficien\*[ti,ab,kw]
- #5 #1 OR (#2 AND #3 AND #4)

### **Citrullinémie de type II**

- #1 citrullinaemi\*[ti,ab,kw] OR citrullinemi\*[ti,ab,kw] OR citrullinuri\*[ti,ab,kw] OR ass deficien\*[ti,ab,kw]
- #2 cholestasis[ti,ab,kw] OR neonatal-onset[ti,ab,kw] OR (neonatal[ti,ab,kw] AND (onset[ti,ab,kw] OR intrahepatic[ti,ab,kw]))
- #3 argininosuccin\*[ti,ab,kw] OR arginosuccin\*[ti,ab,kw] OR ((arginino[ti,ab,kw] OR argino[ti,ab,kw]) AND succin\*[ti,ab,kw])
- #4 synthase\*[ti,ab,kw] OR synthetase\*[ti,ab,kw]
- #5 citrin[ti,ab,kw]
- #6 deficien\*[ti,ab,kw]
- #7 #1 AND #2
- #8 #3 AND #4
- #9 (#5 OR #8) AND #6
- #10 neonatal[ti,ab,kw] AND intrahepatic[ti,ab,kw] AND cholestasis[ti,ab,kw]
- #11 #7 OR #9 OR #10

### **Hyperarginémie**

- #1 arginase[kw] OR arginase/deficiency[mh:noexp] OR hyperargininemia[kw] OR hyperargininemia[mh:noexp] OR argininaemi\*[ti,ab,kw] OR argininemi\*[ti,ab,kw] OR hyperargininaemi\*[ti,ab,kw] OR hyperargininemi\*[ti,ab,kw]
- #2 (arginase[ti,ab,kw] OR arg1[ti,ab,kw]) AND deficien\*[ti,ab,kw]
- #3 #1 OR #2

### **Acidurie argininosuccinique**

- #1 argininosuccinate lyase[kw] OR argininosuccinate lyase/deficiency[mh:noexp] OR argininosuccinic aciduri\*[ti,ab,kw] OR asl deficien\*[ti,ab,kw]
- #2 (argininosuccin\*[ti,ab,kw] OR arginosuccin\*[ti,ab,kw]) AND (aciduri\*[ti,ab,kw] OR acidaemi\*[ti,ab,kw] OR acidemi\*[ti,ab,kw])
- #3 (arginino[ti,ab,kw] OR argino[ti,ab,kw]) AND succin\*[ti,ab,kw] AND lyase\*[ti,ab,kw]
- #4 asal[ti,ab,kw] OR argininosuccinase\*[ti,ab,kw] OR arginosuccinase\*[ti,ab,kw]
- #5 deficien\*[ti,ab,kw]
- #6 (#3 OR #4) AND #5
- #7 #1 OR #2 OR #6

### **Syndrome du triple H**

- #1 (hhh[af] AND syndrome\*[af]) OR “hhh syndrome”[af] OR (hyperornithin\*[af] AND hyperammon\*[af] AND homocitrullinuri\*[af])
- #2 ornithine translocase[af] OR “ornithine transporter”[ti,ab]
- #3 deficienc\*[ti,ab,kw]
- #4 #1 OR (#2 AND #3)

### **Hyperglycémie cétosique (acidurie propionique)**

- #1 ketotic[ti,ab,kw] AND (hyperglycin\*[ti,ab,kw] OR glycin\*[ti,ab,kw])
- #2 nonketotic[af] OR non ADJ1 ketotic[af]
- #3 #1 NOT #2
- #4 (hyperglycin\*[ti,ab,kw] OR glycin\*[ti,ab,kw]) AND ketoacid\*[ti,ab,kw] AND leukopeni\*[ti,ab,kw]
- #5 (carboxyla\*[ti,ab,kw] AND deficien\*[ti,ab,kw]) OR acidaemi\*[ti,ab,kw] OR acidemi\*[ti,ab,kw] OR aciduri\*[ti,ab,kw]
- #6 propionic[ti,ab,kw] OR propionyl\*[ti,ab,kw]
- #7 (#4 OR #5) AND #6
- #8 (propionyl coa carboxylase atp-hydrolyzing[af] AND carbon-carbon ligases/deficiency[mh:noexp]) OR propionicaacidaemi\*[ti,ab,kw] OR propionicaacidemi\*[ti,ab,kw] OR pa deficien\*[ti,ab,kw]
- #9 #3 OR #7 OR #8

### **Acidurie méthylmalonique**

- #1 methylmalonyl-coa mutase[kw] OR methylmalonicaciduri\*[ti,ab,kw] OR mcm deficien\*[ti,ab,kw]
- #2 (methyl[ti,ab,kw] AND (malonic[ti,ab,kw] OR malonyl\*[ti,ab,kw])) OR methylmalonic[ti,ab,kw] OR methylmalonyl\*[ti,ab,kw]
- #3 deficien\*[ti,ab,kw] AND (mutase\*[ti,ab,kw] OR isomerase\*[ti,ab,kw])
- #4 acidaemi\*[ti,ab,kw] OR acidemi\*[ti,ab,kw] OR aciduri\*[ti,ab,kw]
- #5 #1 OR (#2 AND (#3 OR #4))

### Acidurie glutarique de type 1

- #1 glutaricacidaemi\*[ti,ab,kw] OR glutaricacidemi\*[ti,ab,kw] OR glutaricaciduri\*[ti,ab,kw]
- #2 (oxidoreductases acting on CH-CH group donors[kw] OR oxidoreductases[kw]) AND glutaryl-coa dehydrogenase[af]
- #3 (acidaemi\*[ti,ab,kw] OR acidemi\*[ti,ab,kw] OR aciduri\*[ti,ab,kw]) AND glutaric[ti,ab,kw]
- #4 multiple[ti,ab,kw]
- #5 ((acyl co a[ti,ab,kw] OR acylco\*[ti,ab,kw] OR acyl coa[ti,ab,kw] OR acyl coenzyme[ti,ab,kw]) AND dehydrogena\*[ti,ab,kw] AND deficien\*[ti,ab,kw])
- #6 acyl-coa dehydrogenases[kw] OR acyl-coa dehydrogenase[kw] OR (acyl-coa dehydrogenase\*[af] AND fatty acid desaturases[kw])
- #7 ga1[ti,ab,kw] OR ga2[ti,ab,kw] OR gai[ti,ab,kw] OR gaii[ti,ab,kw] OR ga 1[ti,ab,kw] OR ga 2[ti,ab,kw] OR ga i[ti,ab,kw] OR ga ii[ti,ab,kw]
- #8 glutaryl\*[ti,ab,kw] AND dehydrogena\*[ti,ab,kw]
- #9 (glutaryl\*[ti,ab,kw] AND dehydrogena\*[ti,ab,kw]) OR gcdh[ti,ab,kw] OR mad[ti,ab,kw]
- #10 deficien\*[ti,ab,kw]
- #11 #1 OR #2 OR #3
- #12 #4 AND (#5 OR #6)
- #13 ((#7 AND #8) OR #9) AND #10
- #14 #11 OR #12 OR #13

### 3-méthylcrotonylglycinurie de type 1

- #1 methylcrotonoyl-coa carboxylase[af] AND (carbon-carbon ligases/deficiency[mh:noexp] OR ligases[kw])
- #2 mcc deficien\*[ti,ab,kw]) OR methylcrotonylglycinuri\*[ti,ab,kw]
- #3 methylcrotonoyl\*[ti,ab,kw] OR methylcrotonyl\*[ti,ab,kw] OR (methyl[ti,ab,kw] AND (crotonoyl\*[ti,ab,kw] OR crotonyl\*[ti,ab,kw]))
- #4 (carboxyla\*[ti,ab,kw] AND deficien\*[ti,ab,kw]) OR glycinuri\*[ti,ab,kw]
- #5 #1 OR #2 OR (#3 AND #4)

### Cystathioninurie

- #1 cystathioninuri\*[ti,ab,kw] OR cystathionine gamma lyase/deficiency[mh]
- #2 cystathionine gamma-lyase[mh] OR cystathionine gamma lyase[af] OR cystathionine gamma-lyase[af]
- #3 homoserine[ti,ab,kw] AND (deaminase[ti,ab,kw] OR dehydratase[ti,ab,kw])
- #4 cystathionase[ti,ab,kw] OR ((cystine[ti,ab,kw] OR cysteine[ti,ab,kw]) AND (desulfhydrase[ti,ab,kw] OR desulfhydrase[ti,ab,kw]))
- #5 deficien\*[ti,ab,kw]
- #6 #1 OR ((#2 OR #3 OR #4) AND #5)

### Déficience en prolidase

- #1 dipeptidases[kw] OR “prolidase deficiency”[af]
- #2 pepd[ti,ab,kw] OR “PepQ protein”[ti,ab,kw] OR “proline dipeptidase”[ti,ab,kw] OR imidodipeptidase[ti,ab,kw] OR prolidase[ti,ab,kw] OR “peptidase D”[ti,ab,kw]
- #3 deficien\*[ti,ab,kw]
- #4 #1 OR (#2 AND #3)

### Hyperhistidinémie

- #1 histidinemi\*[ti,ab,kw] OR histidinaemi\*[ti,ab,kw] OR “hal deficiency”[ti,ab,kw] OR “his deficiency”[ti,ab,kw] OR histidine ammonia lyase/deficiency[mh]
- #2 histidine ammonia-lyase[mh] OR histidine ammonia-lyase[ti,ab,kw] OR histidine ammonialyase[ti,ab,kw] OR histidase[ti,ab,kw]
- #3 histidine[ti,ab,kw] AND (ammonialyase[ti,ab,kw] OR “ammonia-lyase”[ti,ab,kw])
- #4 deficienc\*[ti,ab,kw]
- #5 #1 OR ((#2 OR #3) AND #4)

### Hypersarcosinémie

- #1 sarcosinemi\*[ti,ab,kw] OR sarcosinaemi\*[ti,ab,kw] OR hypersarcosinemi\*[ti,ab,kw] OR hypersarcosinaemi\*[ti,ab,kw]
- #2 sarcosine dehydrogenase[kw]
- #3 (SAR[ti,ab,kw] OR SARD[ti,ab,kw] OR SARDH[ti,ab,kw]) AND sarcosine[af]
- #4 deficienc\*[ti,ab,kw]
- #5 hyper\*[ti,ab,kw] AND sarcosi\*[ti,ab,kw]
- #6 #1 OR ((#2 OR #3) AND #4) OR #5

### Syndrome de Fanconi-Bickel

- #1 fanconi-bickel syndrome[af] OR fanconi syndrome[mh] OR (fanconi[ti,ab,kw] AND syndrome[ti,ab,kw])

### Cystinurie

- #1 cystinuria[kw] OR cystinuri\*[ti,ab,kw]

### Maladie de Hartnup

- #1 hartnup disease[mh] OR hartnup[ti,ab,kw]
- #2 neutral amino acid transport[af] AND (defect\*[ti,ab,kw] OR disorder\*[ti,ab,kw])
- #3 #1 OR #2

### **Aminoacidurie dicarboxylique**

- #1 dicarboxylic aminoaciduria[ti,ab,kw] OR dicarboxylic amino aciduria[ti,ab,kw] OR (dicarboxylic[ti,ab,kw] AND aminoaciduria[ti,ab,kw]) OR (dicarboxylic\*[ti,ab,kw] AND aciduri\*[ti,ab,kw] AND amino[ti,ab,kw])
- #2 (dicarboxylicamino[ti,ab,kw] OR “dicarboxylic-amino”[ti,ab,kw]) AND aciduria[ti,ab,kw]
- #3 (glutamate-aspartate[ti,ab,kw] OR glutamate aspartate[ti,ab,kw]) AND transport[ti,ab,kw] AND defect\*[ti,ab,kw]
- #4 #1 OR #2 OR #3

### **Acidurie pyroglutamique**

- #1 glutathione synthase/deficiency[mh:noexp] OR pyrrolidonecarboxylic acid[ti,ab,kw]
- #2 glutathione synthase[ti,ab,kw] AND deficien\*[ti,ab,kw]
- #3 glutathione[ti,ab,kw] AND (synthetase[ti,ab,kw] OR synthase[ti,ab,kw]) AND deficien\*[ti,ab,kw]
- #4 “5 oxoprolinuria”[af]
- #5 pyrrolidone[af] AND carboxyli\*[af] AND acid[af]
- #6 (pyroglutamic[ti,ab,kw] OR (pyro[ti,ab,kw] AND glutami\*[ti,ab,kw])) AND (acid[ti,ab,kw] OR acidaeми\*[ti,ab,kw] OR acidemi\*[ti,ab,kw] OR aciduri\*[ti,ab,kw])
- #7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

## **EMBASE à partir de l’interface de Ovid**

Recherche effectuée le 28 décembre 2007

Limites : anglais, français

### **Citrullinémie classique**

- #1 argininosuccinate synthase/ OR citrullinemia/ OR (citrullinaemi\$ OR citrullinemi\$ OR citrullinuri\$ OR ass deficien\$).ti,ab.
- #2 ((argininosuccin\$ OR arginosuccin\$ OR ((arginino OR argino) AND succin\$)) AND (synthase\$ OR synthetase\$) AND deficien\$).ti,ab.
- #3 #1 OR #2

### **Citrullinémie de type II**

- #1 (citrullinemia/ OR citrullinaemi\$ OR citrullinemi\$ OR citrullinuri\$) AND (type ii OR type 2 OR type II).ti,ab.
- #2 (neonatal AND intrahepatic AND cholestasis).ti,ab.
- #3 (citrin AND deficien\$).ti,ab.
- #4 #1 OR #2 OR #3

### **Hyperarginémie**

- #1 arginase/ AND deficien\$.mp.
- #2 hyperargininemia/
- #3 (argininaemi\$ OR argininemi\$ OR hyperargininaemi\$ OR hyperargininemi\$).ti,ab.
- #4 ((arginase OR arg1) AND deficien\$).ti,ab.
- #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4

### **Acidurie argininosuccinique**

- #1 (argininosuccinate lyase/ AND deficien\$.mp.) OR (argininosuccinicaciduri\$ OR asl deficien\$).ti,ab.
- #2 ((asal OR argininosuccinase\$ OR arginosuccinase\$) AND deficien\$).ti,ab.
- #3 (argininosuccin\$ OR arginosuccin\$ OR ((arginino OR argino) AND succin\$)).ti,ab.
- #4 (aciduri\$ OR acidaemi\$ OR acidemi\$ OR (lyase\$ AND deficien\$)).ti,ab.
- #4 #1 OR #2 OR (#3 AND #4)

### **Syndrome du triple H**

- #1 ((hhh AND syndrome\$ AND ornithine) OR “hhh syndrome”).tw.
- #2 (hyperornithin\$ AND hyperammon\$ AND homocitrullinuri\$).tw.
- #3 (ornithine transporter.mp. OR ornithine translocase.tw.) AND deficien\$.mp.
- #4 (hhh ADJ2 syndrom\$).mp.
- #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4

### **Hyperglycémie cétosique (acidurie propionique)**

- #1 ((ketotic AND (hyperglycin\$ OR glycin\$)) NOT (“non-ketotic” OR nonketotic OR “non ketotic”)).tw.
- #2 ((hyperglycin\$ OR glycin\$) AND ketoacid\$ AND leukopeni\$).tw.
- #3 (((carboxyla\$ AND deficien\$) OR acidaemi\$ OR acidemi\$ OR aciduri\$) AND (propionic OR propionyl\$)).ti,ab.
- #4 propionyl coa carboxylase atp-hydrolyzing.mp. AND carbon-carbon ligases/ AND deficien\$.mp.
- #5 (propionicacidaemi\$ or propionicacidemi\$ or pa deficien\$).ti,ab.
- #6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5

### **Acidurie méthylmalonique**

- #1 (methylmalonyl-coa mutase/ AND deficien\$.mp.) OR (methylmalonicaciduri\$ OR mcm deficien\$).ti,ab.
- #2 ((methyl AND (malonic OR malonyl\$)) OR methylmalonic OR methylmalonyl\$).mp.
- #3 ((deficien\$ AND (mutase\$ OR isomerase\$)) OR acidaemi\$ OR acidemi\$ OR aciduri\$).ti,ab.
- #4 #1 OR (#2 AND #3)

### Acidurie glutarique de type 1

- #1 (glutaricacidaemi\$ OR glutaricacide\$ OR glutaricaciduri\$).ti,ab.
- #2 oxidoreductase/ AND deficien\$.mp. AND glutaryl coenzyme a dehydrogenase/
- #3 ((acidaemi\$ OR acide\$ OR aciduri\$) AND glutaric).ti,ab.
- #4 (acyl co a OR acylco\$ OR acyl coa OR acyl coenzyme).ti,ab.
- #5 dehydrogena\$.tw. AND deficien\$.ti,ab.
- #6 acyl coenzyme a dehydrogenase/ AND deficien\$.mp.
- #7 acyl-coa dehydrogenase.mp. AND acyl coenzyme a desaturase/ AND deficien\$.mp.
- #8 #4 AND #5
- #9 multiple.ti,ab. AND (#6 OR #7 OR #8)
- #10 (ga1 OR ga2 OR gai OR gaa OR ga 1 OR ga 2 OR ga i OR ga ii).ti,ab. AND (glutaryl\$ AND dehydrogena\$).tw.
- #11 ((glutaryl\$ AND dehydrogena\$).tw. OR (gcdh OR mad).ti,ab.) AND deficien\$.ti,ab.
- #12 #1 OR #2 OR #3 OR #9 OR #10 OR #11

### 3-méthylcrotonylglycinurie de type 1

- #1 methylcrotonoyl coenzyme a carboxylase/ AND ligase/ AND deficien\$.mp.
- #2 (mcc deficien\$ OR methylcrotonylglycinuri\$).ti,ab.
- #3 (methylcrotonoyl\$ OR methylcrotonyl\$ OR (methyl AND (crotonoyl\$ OR crotonyl\$))).ti,ab.
- #4 ((carboxyla\$ AND deficien\$) OR glycinuri\$).ti,ab.
- #5 #1 OR #2 OR (#3 AND #4)

### Cystathioninurie

- #1 cystathioninuri\$.tw. OR (cystathionine gamma lyase/ AND deficien\$.mp.)
- #2 cystathionine gamma lyase/ OR cystathionine gamma lyase.tw.
- #3 (homoserine AND (deaminase OR dehydratase)).ti,ab.
- #4 cystathionase.tw. OR ((cystine OR cysteine) AND (desulfhydrase OR desulfohydrolase)).ti,ab.
- #5 (#2 OR #3 OR #4) AND deficien\$.tw.
- #6 #1 OR #5

### Déficience en prolidase

- #1 (dipeptidase/ AND deficien\$.mp.) OR prolidase deficiency.tw.
- #2 (proline dipeptidase/ OR (pepd OR PepQ protein OR imidodipeptidase OR prolidase OR peptidase D).tw.) AND deficien\$.tw.
- #3 #1 OR #2

### **Hyperhistidinémie**

- #1 (histidinemi\$ OR histidinaemi\$ OR “hal deficiency” OR “his deficiency”).ti,ab. OR (histidine ammonialyase/ AND deficien\$.mp.)
- #2 histidine ammonialyase/ OR (histidine ammonia-lyase OR histidine ammonialyase OR histidase).tw.
- #3 (histidine AND (ammonialyase OR ammonia-lyase)).ti,ab.
- #4 (#2 OR #3) AND deficien\$.mp.
- #5 #1 OR #4

### **Hypersarcosinémie**

- #1 (sarcosinemi\$ OR sarcosinaemi\$ OR hypersarcosinemi\$ OR hypersarcosinaemi\$.tw.
- #2 (sarcosine dehydrogenase/ OR ((SAR OR SARD OR SARDH).tw. AND sarcosine.mp.)) AND deficien\$.tw.
- #3 #1 OR #2

### **Syndrome de Fanconi-Bickel**

- #1 (fanconi AND (bickel OR glycogenosis) AND syndrome).mp.

### **Cystinurie**

- #1 cystinuria/ OR cystinuri\$.tw.

### **Maladie de Hartnup**

- #1 hartnup disease/ OR hartnup.ti,ab.
- #2 neutral amino acid transport.tw. AND (defect\$ OR disorder\$).ti,ab.
- #3 #1 OR #2

### **Aminoacidurie dicarboxylique**

- #1 (“dicarboxylic aminoaciduria” OR “dicarboxylic amino aciduria” OR (dicarboxylic AND aminoaciduria)).tw.
- #2 (dicarboxyli\$ AND aciduri\$ AND amino).ti,ab.
- #3 ((dicarboxylicamino OR “dicarboxylic-amino”) AND aciduria).tw.
- #4 (“glutamate aspartate” AND transport AND defect\$).tw.
- #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4

## Acidurie pyroglutamique

- #1 glutathione synthase/ AND deficien\$.mp.
- #2 (glutathione AND (synthetase OR synthase) AND deficien\$.ti,ab.
- #3 “5 oxoprolinuria”.mp.
- #4 pyroglutamic acid/ OR ((pyroglutamic OR (pyro AND glutami\$)) AND (acid OR acidaemi\$ OR acidemi\$ OR aciduri\$)).ti,ab.
- #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4

## Filtres appliqués aux stratégies de recherche

### Traitement

Horizon de temps :

Janvier 2002 à décembre 2007 (citrullinémie classique, argininémie, acidurie argininosuccinique, hyperglycémie cétosique, acidurie méthylmalonique, acidurie glutarique de type I, 3-méthylcrotonylglycinurie de type I)

Janvier 1995 à décembre 2007 (citrullinémie de type II, syndrome du triple H, cystathioninurie, déficience en prolidase, hyperhistidinémie, hypersarcosinémie, syndrome de Fanconi-Bickel, cystinurie, maladie de Hartnup, aminoacidurie dicarboxylique, acidurie pyroglutamique)

- #1 (th OR tu OR dt OR su OR dm).fs. OR exp treatment outcome/ OR (diet OR dietary OR dietetic\$ OR diets OR nutrition\$).mp. OR (surger\$ OR surgic\$ OR management OR transplant\$ OR therap\$ OR treat\$).ti.
- #2 (consensus development\$ OR guideline\$).hw. OR review.pt. OR (consensus OR guid\$ OR recommend\$ OR statement\$).ti.
- #3 #1 AND #2

### Dépistage

Horizon de temps : janvier 1995 à décembre 2007

- #1 screen\$.ti,hw. OR du.fs. OR diagnos\$.ti. OR (diagnostic error\$ OR “sensitivity and specificity”).sh. OR (reproducibility OR accuracy OR reliability).hw. OR (false negative OR false positive OR predictive value\$).mp. OR exp metabolism, inborn errors/di
- #2 (di.fs. OR diagnos\$.mp.) AND (accura\$ OR error\$ OR reliabilit\$ OR reproducib\$ OR sensitiv\$ OR specificit\$ OR validit\$).tw.
- #3 #1 OR #2
- #4 (consensus development\$ OR guideline\$).hw. OR review.pt. OR (consensus OR guid\$ OR recommend\$ OR statement\$).ti.
- #5 #3 AND #4

## **Épidémiologie**

Horizon de temps : janvier 1995 à décembre 2007

- #1 ep.fs. OR (survival OR survival rate).sh. OR exp survival analysis OR (death rate\$ OR epidemiolog\$).tw. OR (morbidity\$ OR mortality\$).mp. OR surviv\$.ti.
- #2 (consensus development\$ OR guideline\$).hw. OR review.pt. OR (consensus OR guid\$ OR recommend\$ OR statement\$).ti.
- #3 #1 AND #2

## **Incidence-prévalence**

Horizon de temps : janvier 1995 à décembre 2007

- #1 (incidence OR prevalen\$).tw. AND (canada/ OR (canada OR ontario OR quebec OR alberta OR "british columbia" OR manitoba OR saskatchewan OR "nova scotia" OR "new brunswick").tw.)
- #2 (consensus development\$ OR guideline\$).hw. OR review.pt. OR (consensus OR guid\$ OR recommend\$ OR statement\$).ti.
- #3 #1 AND #2

# ANNEXE C

## STRATÉGIES DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE POUR LE VOLET *PERFORMANCE DES TECHNIQUES* DE DÉPISTAGE NÉONATAL URINAIRE

### MEDLINE à partir de l'interface de PubMed

#### Performance de la chromatographie sur couche mince

Recherche effectuée le 7 avril 2008 (veilles documentaires mensuelles jusqu'en août 2008)

Limites : anglais, français; études sur les humains

Horizon de temps : avant août 2008

- #1 infant, newborn[mh] OR neo nat\*[tiab] OR neonat\*[tiab] OR new born\*[tiab] OR newborn\*[tiab]
- #2 genetic screening[mh:noexp] OR mass screening[mh:noexp] OR multiphasic screening[mh:noexp] OR screen\*[tiab]
- #3 neonatal screening[mh:noexp] OR metabolism, inborn errors[mh] OR genetic diseases, inborn[mh:noexp] OR metabolic diseases[mh:noexp] OR (inborn\*[tiab] AND error\*[tiab])
- #4 (chromatograph\*[tw] AND (“thin layer”[tw] OR thin-layer[tw])) OR tlc[tw] OR chromatography, thin layer[mh]
- #5 blood NOT (urine\* OR urinary)
- #6 (#1 AND #2) OR #3
- #7 #6 AND #4
- #8 #7 NOT #5
- #9 sensitiv\*[tiab] OR sensitivity and specificity[mh] OR diagnos\*[tiab] OR diagnosis[mh:noexp] OR diagnostic[mh:noexp] OR diagnosis[sh:noexp] OR diagnostic errors[mh] OR specificity[tiab] OR predictive value\* OR likelihood ratio\* OR false negative\* OR false positive\* OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trial[pt] OR double blind method[mh] OR single blind method[mh] OR practice guideline[pt] OR consensus development conference[pt] OR random\*[tiab] OR random allocation[mh] OR single blind\*[tiab] OR double blind\*[tiab] OR triple blind\*[tiab] OR likelihood functions[mh] OR area under curve[mh] OR reproducibility of results[mh] OR performance
- #10 #8 AND #9

## Spectrométrie de masse en tandem

Recherche effectuée le 7 avril 2008 (veilles documentaires mensuelles jusqu'en août 2008)

Limites : anglais, français; études sur les humains

Horizon de temps : avant août 2008

- #1 ((infant, newborn[mh] OR neo nat\*[tiab] OR neonat\*[tiab] OR new born\*[tiab] OR newborn\*[tiab]) AND (genetic screening[mh:noexp] OR mass screening[mh:noexp] OR multiphasic screening[mh:noexp] OR screen\*[tiab])) OR neonatal screening[mh:noexp]
- #2 metabolism, inborn errors[mh] OR genetic diseases, inborn[mh:noexp] OR metabolic diseases[mh:noexp] OR (inborn\*[tiab] AND error\*[tiab])
- #3 ((esims[tiab] OR fabms[tiab] OR maldims[tiab] OR ms[tiab] OR sims[tiab] OR spectrum analysis, mass[mh] OR mass[tiab]) AND tandem[tiab]) OR (ms ms[tiab] OR msms[tiab] OR ms2[tiab] OR tms[tiab] OR tandem mass spectrometry[mh])
- #4 (esims[tiab] OR fabms[tiab] OR maldims[tiab] OR ms[tiab] OR sims[tiab] OR spectrum analysis, mass[mh]) OR (mass[tiab] AND (spectra\*[tiab] OR spectro\*[tiab] OR spectru\*[tiab])) OR ms ms[tiab] OR msms[tiab] OR ms2[tiab] OR tms[tiab] OR tandem mass spectrometry[mh]
- #5 ((#1 OR #2) AND #3) OR (#1 AND #2 AND #4)
- #6 #5 NOT tandem repeat sequences[mh:noexp]
- #7 (urine\* OR urinary) NOT blood
- #8 #6 NOT #7

## The Cochrane Library, issue 4, 2007

### Chromatographie sur couche mince

Recherche effectuée le 6 décembre 2007

Limite : aucune

Horizon de temps : avant décembre 2007

- #1 (infant, newborn[mh] OR neo NEXT nat\*[ti,ab,kw] OR neonat\*[ti,ab,kw] OR new NEXT born\*[ti,ab,kw] OR newborn\*[ti,ab,kw]) AND screen\*[ti,ab,kw]
- #2 metabolism, inborn errors[mh] OR genetic diseases, inborn[mh:noexp] OR metabolic diseases[mh:noexp] OR ((genetic\*[ti,ab,kw] OR error\*[ti,ab,kw]) AND (inborn\*[ti,ab,kw] OR metaboli\*[ti,ab,kw]))
- #3 (chromatograph\* AND "thin layer") OR tlc OR chromatography, thin layer[mh]
- #4 #1 AND #2 AND #3

### **Spectrométrie de masse en tandem**

Recherche effectuée le 5 décembre 2007

Limite : aucune

Horizon de temps : janvier 1995 à décembre 2007

- #1 (infant, newborn[mh] OR neo NEXT nat\*[ti,ab,kw] OR neonat\*[ti,ab,kw] OR new NEXT born\*[ti,ab,kw] OR newborn\*[ti,ab,kw]) AND screen\*[ti,ab,kw]
- #2 metabolism, inborn errors[mh] OR genetic diseases, inborn[mh:noexp] OR metabolic diseases[mh:noexp] OR ((genetic\*[ti,ab,kw] OR error\*[ti,ab,kw]) AND (inborn\*[ti,ab,kw] OR metaboli\*[ti,ab,kw]))
- #3 esims[ti,ab,kw] OR fabms[ti,ab,kw] OR maldims[ti,ab,kw] OR ms[ti,ab,kw] OR sims[ti,ab,kw] OR spectrum analysis, mass[mh] OR (mass[ti,ab,kw] AND (spectr\*[ti,ab,kw] OR tandem[ti,ab,kw])) OR ms NEXT ms[ti,ab,kw] OR msms[ti,ab,kw] OR ms NEXT 2[ti,ab,kw] OR ms2[ti,ab,kw] OR t-ms[ti,ab,kw] OR tms [ti,ab,kw] OR tandem mass spectrometry[mh]
- #4 (#1 AND #2) OR ((#1 OR #2) AND #3)

### **EMBASE à partir de l'interface de Ovid**

#### **Chromatographie sur couche mince**

Recherche effectuée le 28 décembre 2007

Limites : anglais, français; études sur les humains

Horizon de temps : janvier 1995 à décembre 2007

- #1 ((newborn/ OR neo nat\$.tw. OR neonat\$.tw. OR new born\$.tw. OR newborn\$.tw.) AND (genetic screening/ OR mass screening/ OR screen\$.tw.)) OR newborn screening/
- #2 inborn errors of metabolism/ OR genetic disorder/ OR metabolic disorder/ OR (inborn\$ AND error\$).tw.
- #3 ((chromatograph\$ AND "thin layer") or tlc).tw. OR thin layer chromatography/
- #4 (#1 OR #2) AND #3
- #5 blood NOT (urine\$ OR urinary)
- #6 #4 NOT #5

## Spectrométrie de masse en tandem

Recherche effectuée le 28 décembre 2007

Limites : anglais, français; études sur les humains

Horizon de temps : janvier 2006 à décembre 2007

- #1 ((newborn/ OR (neo nat\$ OR neonat\$ OR new born\$ OR newborn\$.tw.) AND (genetic screening/ OR mass screening/ OR screen\$.tw.)) OR newborn screening/
- #2 inborn errors of metabolism/ OR genetic disorder/ OR metabolic disorder/ OR (inborn\$ AND error\$.tw.
- #3 (((esims OR fabms OR maldims OR ms OR sims OR mass).tw. OR mass spectrometry/) AND tandem.tw.) OR (ms ms OR msms OR ms2 OR tms).tw. OR tandem mass spectrometry/
- #4 (esims OR fabms OR maldims OR ms OR sims).tw. OR mass spectrometry/ OR (mass AND (spectra\$ OR spectro\$ OR spectru\$.tw.) OR (ms ms OR msms OR ms2 OR tms).tw. OR tandem mass spectrometry/
- #5 ((#1 OR #2) AND #3) OR (#1 AND #2 AND #4)
- #6 #5 NOT tandem repeat/
- #7 (urine\$ OR urinary) NOT blood
- #8 #6 NOT #7

# ANNEXE D

## STRATÉGIES DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE POUR LE VOLET *ASPECTS ÉCONOMIQUES* DU DÉPISTAGE NÉONATAL URINAIRE

Nous avons combiné la stratégie de recherche qui suit avec celle utilisée pour la performance de la chromatographie sur couche mince et de la spectrométrie de masse en tandem (Annexe C).

### **MEDLINE à partir de l'interface de PubMed**

Recherche effectuée le 6 février 2008

Limites : anglais, français

Horizon de temps: janvier 1975 à février 2008

#1 economics OR value of life OR economics, medical OR economics OR health economics OR economic evaluation OR economic aspect OR quality-adjusted life year OR quality of life OR economic value OR economic impact OR economic analysis OR cost OR costs

### **The Cochrane Library, issue 4, 2007**

Recherche effectuée le 6 février 2008

Limites : anglais, français

Horizon de temps : janvier 1995 à février 2008

#1 (economics OR value of life OR economic evaluation OR economic aspect OR quality-adjusted life year OR quality of life OR economic value OR economic impact OR economic analysis OR cost OR costs)[ti,ab,kw]

### **EMBASE à partir de l'interface de Ovid**

Recherche effectuée le 6 février 2008

Limites : anglais, français

Horizon de temps : janvier 1995 à février 2008

#1 cost/ OR socioeconomics/ OR health economics/ OR economic evaluation/ OR quality adjusted life year/ OR quality of life/ OR health care cost/ OR cost benefit analysis/ OR cost effectiveness analysis/ OR economic aspect/ OR hospital cost/

#2 economics OR value of life OR economic evaluation OR economic aspect OR quality-adjusted life year OR quality of life OR economic value OR economic impact OR economic analysis OR cost OR costs

#3 #1 OR #2

# ANNEXE E

## STRATÉGIES DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE POUR LE VOLET *ENJEUX* DU DÉPISTAGE NÉONATAL URINAIRE

### MEDLINE à partir de l'interface de PubMed

Recherche effectuée le 18 avril 2008 (veilles documentaires mensuelles jusqu'en août 2008)

Limites : anglais, français; études sur les humains

Horizon de temps : janvier 2003 à août 2008

- #1 ((infant, newborn[mh] OR neo nat\*[tiab] OR neonat\*[tiab] OR new born\*[tiab] OR newborn\*[tiab]) AND (genetic screening[mh:noexp] OR mass screening[mh:noexp] OR multiphasic screening[mh:noexp] OR screen\*[tiab])) OR neonatal screening[mh:noexp]
- #2 metabolism, inborn errors[mh] OR genetic diseases, inborn[mh:noexp] OR metabolic diseases[mh:noexp] OR (inborn\*[tiab] AND error\*[tiab])
- #3 bioethics[sb] OR bioethic\*[tiab] OR moral[tiab] OR acceptability[tiab] OR ethics[sh] OR ethics[mh] OR ethic\*[tw]
- #4 (#1 OR #2) AND #3

# ANNEXE F

## CRITÈRES DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE

TABLEAU F-1

Critères appliqués pour la recherche documentaire						
THÈMES	CRITÈRES D'INCLUSION					
	HORIZON DE TEMPS	PAYS	TYPES D'ÉTUDES	SUJETS	TYPES D'INTERVENTION	ISSUES
Problèmes de santé, traitements, épidémiologie						
Description des erreurs innées du métabolisme (EIM)	≥ 1995	Aucune limite	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revues narratives et (ou) systématiques</li> <li>• Manuels</li> <li>• Études primaires ciblées selon les EIM</li> <li>• Rapports d'évaluation fondés sur une revue systématique de la littérature</li> </ul>	Adultes ou nouveau-nés atteints	Sans objet	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présentation clinique et paraclinique</li> <li>• Histoire naturelle des maladies</li> <li>• Diagnostic</li> </ul>
Traitement des erreurs innées du métabolisme	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 2002 pour les EIM à intervention urgente, sauf la citrullinémie de type II et le syndrome du triple H</li> <li>• ≥ 1995 pour les autres EIM</li> </ul>	Aucune limite	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Revues narratives et (ou) systématiques</li> <li>- Manuels</li> <li>- Études primaires ciblées selon les EIM</li> <li>- Rapports d'évaluation fondés sur une revue systématique de la littérature</li> </ul>	Adultes ou nouveau-nés atteints	Thérapies principales pour la prévention des complications et des décès, selon la revue narrative	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Type de traitements</li> <li>• Pronostic et efficacité des traitements sur la morbidité et la mortalité des EIM</li> </ul>
Pronostic associé à un dépistage et à un traitement précoces	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 2002 pour les EIM à intervention urgente, sauf la citrullinémie de type II et le syndrome du triple H</li> <li>• ≥ 1995 pour les autres EIM</li> </ul>	Aucune limite	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revues narratives et (ou) systématiques</li> <li>• Manuels</li> <li>• Études primaires ciblées selon les maladies</li> <li>• Rapports d'évaluation fondés sur une revue systématique de la littérature</li> </ul>	Adultes ou nouveau-nés atteints	Sans objet	Efficacité des traitements sur la morbidité et la mortalité des EIM lorsqu'ils sont administrés en phase précoce (par rapport à leur administration en phase tardive)

TABLEAU F-1 (SUITE)

<b>Critères appliqués pour la recherche documentaire</b>						
THÈMES	CRITÈRES D'INCLUSION					
	HORIZON DE TEMPS	PAYS	TYPES D'ÉTUDES	SUJETS	TYPES D'INTERVENTION	ISSUES
Incidence ou prévalence des erreurs innées du métabolisme (EIM)	≥ 1995	Aucune limite	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revues narratives et (ou) systématiques</li> <li>• Manuels</li> </ul>	Nouveau-nés	Sans objet	Incidence, prévalence ou données permettant de les calculer
<b>Techniques de dépistage</b>						
Décripition des techniques de dépistage	≥ 1995	Québec	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revues narratives et (ou) systématiques</li> <li>• Manuels</li> <li>• Études primaires descriptives</li> </ul>	Sans objet	CCM à partir d'un échantillon d'urine	Sans objet
Performance des techniques de dépistage	Aucune limite	Aucune limite	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revues systématiques de la littérature</li> <li>• Études primaires, à l'exception des études de cas</li> </ul>	Nouveau-nés	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CCM à partir d'un échantillon d'urine</li> <li>• MS/MS à partir d'un échantillon de sang</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiabilité</li> <li>• Validité (sensibilité et spécificité)</li> </ul>
<b>Aspects économiques</b>						
Aspects économiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 1995 pour la CCM</li> <li>• ≥ 2007 pour la MS/MS</li> </ul>	Aucune limite	Études économiques primaires	Nouveau-nés	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CCM à partir d'un échantillon d'urine</li> <li>• MS/MS à partir d'un échantillon de sang</li> </ul>	Coût-efficacité, coût-utilité, coût-bénéfice ou analyse de coûts
<b>Enjeux éthiques, psychosociaux et organisationnels</b>						
Enjeux	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mise à jour du rapport précédent : ≥ 2003</li> <li>• Enjeux particuliers au dépistage urinaire : aucune limite</li> </ul>	Aucune limite	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Articles de revue</li> <li>• Articles sur les programmes de dépistage urinaire</li> <li>• Commentaires et (ou) opinions</li> </ul>	Nouveau-nés; parents/famille; société	Sans objet	Enjeux éthiques, psychosociaux et organisationnels

# ANNEXE G

## DIAGRAMMES DE SÉLECTION DES ARTICLES

FIGURE G-1

### Sélection des articles primaires sur la performance de la chromatographie sur couche mince pour le dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme

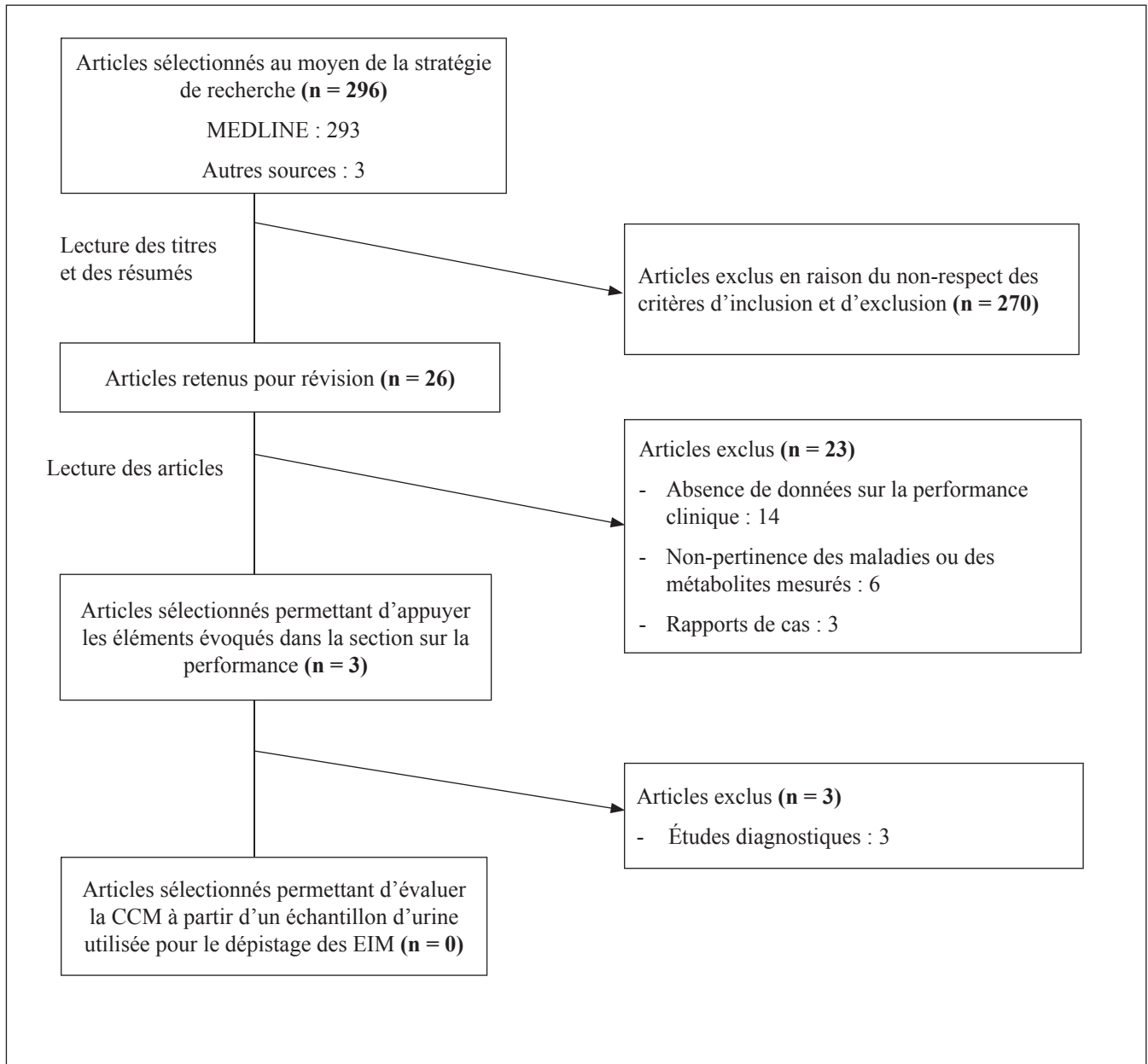
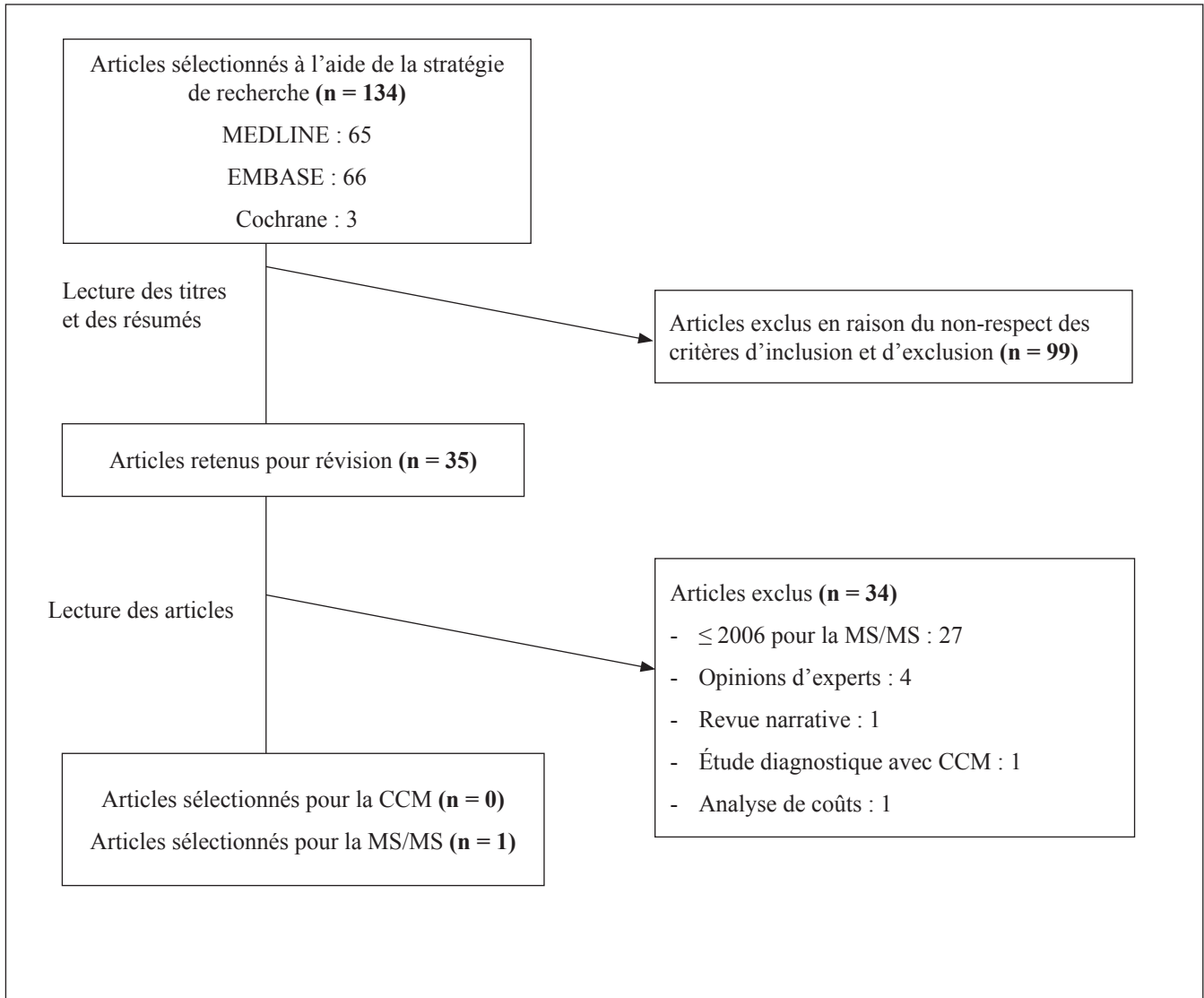


FIGURE G-2

**Sélection des articles primaires sur les aspects économiques de la chromatographie sur couche mince et de la spectrométrie de masse en tandem pour le dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme**



# ANNEXE H

## CRITÈRES ET INDICATEURS CLINIQUES

TABLEAU H-1

<b>Critères du NSC et indicateurs cliniques utilisés pour l'analyse de la pertinence du dépistage néonatal urinaire au Québec</b>	
<b>CRITÈRES DU NSC MODIFIÉS*</b> (ÉVALUATION DE LA PERTINENCE)	<b>PRÉCISIONS DES DÉTERMINANTS RETENUS POUR L'ANALYSE/PRÉCISIONS CONCEPTUELLES</b>
<b>1. Problème de santé</b>	
1.1 La maladie à dépister doit être un problème de santé important.	Par « problème de santé important », on entend : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladie mortelle</li> <li>- Séquelles neurologiques graves permanentes</li> <li>- Conditions neurologiques graves récidivantes (coma, épilepsie, etc.)</li> <li>- Atteintes hépatiques graves irréversibles</li> <li>- Retards de développement graves permanents</li> <li>- Atteintes permanentes graves du système digestif</li> <li>- Atteintes permanentes graves du système urinaire</li> <li>- Atteintes permanentes graves du système digestif</li> <li>- Atteintes permanentes graves du système cardio-vasculaire</li> <li>- Atteintes permanentes graves du système immunitaire</li> </ul> [Fernandes <i>et al.</i> , 2006]
1.2 L'épidémiologie et l'histoire naturelle du problème de santé, incluant 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.	1.2a Bonne compréhension de l'histoire naturelle de la maladie. 1.2b Classification des variantes de la maladie; formes à manifestation néonatale en comparaison avec des maladies apparaissant chez l'adulte. 1.2c Existence d'un stade de maladie détectable au cours du premier mois de vie (le dépistage urinaire ayant lieu à la 3 <sup>e</sup> semaine après la naissance).
1.3 Toutes les interventions préventives primaires praticables et efficaces ont été mises sur pied.	Sans objet
<b>2. Test de dépistage</b>	
2.1 Le test de dépistage doit être simple, sécuritaire, précis et valide (sensible et spécifique à l'anomalie recherchée, applicable à de grands nombres).	Performance (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives) de la CCM et de la MS/MS pour chacune des maladies ou des catégories de maladies.
2.2 Les fréquences d'apparition des différentes valeurs du test pour la population cible doivent être connues et une valeur seuil pour déterminer un résultat positif doit être définie et acceptée.	Valeurs seuils de positivité connues pour la CCM et la MS/MS pour chacune des maladies ou des catégories de maladies.
2.3 Le test est acceptable par la population.	Taux de participation au programme urinaire de dépistage néonatal. Taux de participation au programme de dépistage néonatal par MS/MS.

TABLEAU H-1 (SUITE)

<b>Critères du NSC et indicateurs cliniques utilisés pour l'analyse de la pertinence du dépistage néonatal urinaire au Québec</b>	
<b>CRITÈRES DU NSC MODIFIÉS* (ÉVALUATION DE LA PERTINENCE)</b>	<b>PRÉCISIONS DES DÉTERMINANTS RETENUS POUR L'ANALYSE/PRÉCISIONS CONCEPTUELLES</b>
2.4 Il existe un guide convenu sur l'investigation clinique additionnelle pour les individus dont le résultat du dépistage est positif et sur les options offertes à ces individus.	Nécessité de tests de confirmation diagnostique pour les patients détectés par CCM à partir d'un échantillon d'urine et par MS/MS à partir d'un échantillon de sang.
<b>3. Traitement</b>	
3.1 Il existe un traitement ou une intervention efficace pour les patients dépistés, avec preuves à l'appui que le traitement précoce procure de meilleurs résultats que celui tardif.	Interventions diététiques précoces ou tardives Interventions pharmacologiques Dialyse péritonéale ou hémodialyse Transplantation hépatique
3.2 Des lignes directrices fondées sur les données probantes existent pour déterminer les patients à traiter et les traitements qui leur sont appropriés.	Existe-t-il des lignes directrices qui s'appuient sur les preuves scientifiques pour le traitement de la maladie?
3.3 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).	Existe-t-il au Québec des ressources pour prendre en charge les patients dépistés? Quelle organisation de soins existe pour ces patients au Québec?
<b>4. Programme<sup>1</sup></b>	
4.1 L'efficacité du programme de dépistage à réduire la mortalité et (ou) la morbidité a été démontrée par des études de grande qualité (N.B. NSC mentionne des ECR).	Y a-t-il des études cliniques randomisées (ECR) pour soutenir l'efficacité d'un programme de dépistage? Des approches cliniques? S'il n'y a pas d'ECR, quel est le niveau de preuve disponible pour appuyer les interventions?
4.2 Il a été prouvé que l'ensemble du programme (test, procédures cliniques, traitement/intervention) est cliniquement, socialement et éthiquement acceptable pour les professionnels de la santé et le public.	Le programme est-il jugé éthiquement acceptable : - par les professionnels de la santé? - par les familles des patients? - par le public en général?
4.3 Les avantages du programme sont jugés supérieurs à des dommages physiques et psychologiques causés par des tests, procédures cliniques et traitements.	Cette question rejoint les enjeux éthiques mentionnés ci-dessus.
4.4 Le coût de renonciation du programme entier (incluant test, diagnostic, traitement, gestion, formation et assurance de la qualité) doit être jugé raisonnable par rapport aux dépenses globales pour les soins de santé requis (c.-à-d. valeur économique du programme).	<i>Cf.</i> revue des études économiques. Celles-ci n'examineront pas l'aspect « programme de dépistage », mais la comparaison entre les diverses technologies, comme mentionné ci-dessus. Il serait par contre pertinent d'examiner les coûts liés aux programmes de dépistage.

<sup>1</sup> Cette section n'a pas véritablement fait l'objet d'une demande de la part du ministère, mais certains points doivent malgré tout être abordés lorsqu'on parle de la pertinence du dépistage, selon les critères du NSC (et leur adaptation québécoise par l'INSPQ).

Abréviations : CCM : chromatographie sur couche mince; ECR : essais cliniques randomisés; MS/MS : spectrométrie de masse en tandem.

Source : NSC [2003], modifiés par l'INSPQ [Laflamme *et al.*, 2006, p. 29].

# ANNEXE I

## FICHE D'EXTRACTION DE DONNÉES RELATIVES AUX ASPECTS ÉCONOMIQUES DU DÉPISTAGE NÉONATAL URINAIRE

Mise à jour de la revue de la littérature portant sur la spectrométrie de masse en tandem (V. rapport de l'AETMIS portant sur cette technologie [Makni *et al.*, 2007])

TABLEAU I-1

Description des études économiques portant sur le dépistage néonatal sanguin par MS/MS			
AUTEURS PAYS	DESCRIPTION DE L'ÉTUDE ET MÉTHODOLOGIE	DÉTAILS CONSIDÉRÉS SUR LES COÛTS ET L'EFFICACITÉ	PRINCIPAUX RÉSULTATS
Insinga <i>et al.</i> , 2002  États-Unis	<p>- Efficience du dépistage néonatal par MS/MS de la MCADD, de certains déficits de l'oxydation et des aciduries organiques (GA, PA, MMA, IVA, 3-MCC, <math>\beta</math>-KT et HMG).</p> <p>- Analyse séquentielle par modélisation avec analyse de sensibilité (scénario de base reposant sur des hypothèses très conservatrices sur l'incidence, les coûts et les résultats en matière de santé, et scénario plus réaliste).</p> <p>- Cohorte hypothétique de 100 000 enfants dépistés à la naissance.</p> <p>- Seuil de rentabilité établi à 50 000 \$ US/AVAQ.</p> <p>- Perspective sociétale pour la durée de vie de la cohorte hypothétique.</p> <p>- Probabilités du modèle tirées de l'étude clinique de Pollitt et Leonard [1998] chez des enfants atteints de MCADD :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• décès (16 %)</li> <li>• incapacité neurologique (10 %)</li> <li>• épisode aigu avec récupération complète (49 %)</li> <li>• enfant asymptomatique (25 %)</li> </ul>	<p>- Les coûts différentiels exprimés en \$ US de 2001 comprennent l'équipement, les fournitures non durables, le personnel, les frais généraux (coûts communs), les frais de laboratoire (tests de confirmation, les suppléments de carnitine à l'âge de 18 ans) et de suivi, les coûts liés aux incapacités neurologiques et au décès.</p> <p>- Taux d'actualisation : 3 %</p> <p>- Cinq conséquences en matière de santé, selon les probabilités présentées dans la méthodologie.</p> <p>- L'ensemble des coûts retenus pour l'exercice ne représente pas une perspective sociétale, selon Venditti et ses collaborateurs [2003].</p>	<p>- Le dépistage de la MCADD seul génère, selon des hypothèses conservatrices, un RCED de 41 862 \$ US/AVAQ. Selon des hypothèses plus réalistes, le RCED est réduit à : 6 008 \$ US /AVAQ.</p> <p>- L'ajout des 13 autres erreurs innées du métabolisme tend à générer un rapport coût-efficacité qui se situe dans les normes d'efficience acceptées, soit 15 252 \$ US/AVAQ.</p>

TABLEAU I-1. (SUITE)

## Description des études économiques portant sur le dépistage néonatal sanguin par MS/MS

AUTEURS PAYS	DESCRIPTION DE L'ÉTUDE ET MÉTHODOLOGIE	DÉTAILS CONSIDÉRÉS SUR LES COÛTS ET L'EFFICACITÉ	PRINCIPAUX RÉSULTATS
Cipriano <i>et al.</i> , 2007  Canada	<p>- Étude de coûts différentiels, avantages pour la santé et rapport de coût-efficacité différentiel quant à l'élargissement du programme de dépistage offert en Ontario pour un nombre additionnel de 20 EIM (en plus de la PCU et de l'hypothyroïdie).</p> <p>- Analyse du rapport coût-efficacité avec modèle de décision arborescent et analyse de sensibilité univariée par modification de chaque paramètre du modèle.</p> <p>L'efficacité est mesurée en années de vie gagnées (AVG).</p> <p>- Perspective du système de santé</p> <p>- Hypothèses de départ :</p> <p>Le dépistage peut être effectué sur n'importe quelle combinaison des 21 maladies.</p> <p>Toutes les maladies ont été regroupées en trois catégories : (1) maladies néonatales à présentation classique, graves et d'apparition précoce; (2) maladies d'apparition plus tardive, chroniques, ou de forme moins grave; (3) formes légères de la maladie qui ne seraient pas détectées sans test de dépistage.</p> <p>Les formes (1) et (2) seraient éventuellement diagnostiquées cliniquement.</p> <p>Le troisième groupe aurait la même survie que la population générale.</p> <p>- Tous les tests positifs nécessitent une confirmation au moyen d'un second test par MS/MS</p> <p>- Confirmation des résultats par une autre technologie diagnostique.</p> <p>- En attente de confirmation diagnostique, prise en charge des patients pendant trois mois (équipe pluridisciplinaire).</p>	<p>- Estimation du coût (\$ CA de 2004) différentiel et du nombre d'années de vie gagnées.</p> <p>- Les coûts de fonctionnement initiaux et les coûts de fonctionnement des appareils de MS/MS proviennent de deux manufacturiers (financement sur 5 ans, avec taux d'intérêt annuel de 6,5 %).</p> <p>- L'estimation des coûts des tests de confirmation diagnostique provient du <i>Ministry of Health Schedule of Laboratory Fees</i>.</p> <p>- Coûts des traitements : comprennent les rendez-vous avec divers professionnels et les tests sanguins pour le suivi.</p> <p>- Les coûts en lien avec les hospitalisations ont été obtenus du <i>London Health Sciences Center</i>, London, Ontario. Regroupement des coûts fondé sur l'<i>International Classification of Diseases</i> (ICD-10).</p> <p>- Estimation des coûts annuels relatifs aux services sociaux (jusqu'à l'âge de 18 ans) et au soutien pédagogique (de 5 à 18 ans). Ces derniers coûts ont été ajustés selon les trois niveaux de gravité de maladie des hypothèses de départ.</p> <p>- Taux d'actualisation : 3 % pour les coûts et les années de vie gagnées.</p>	<p>- Sur une base individuelle, les RCED (<i>ICER</i>) du dépistage de plusieurs acidémies organiques et des anomalies du cycle de l'urée vont de : 253 927 \$ CA/AVG pour la MMA à 3 979 167 \$ CA/AVG pour l'ARG, si on inclut les coûts d'acquisition de la MS/MS.</p> <p>- Les coûts élevés du traitement de l'ARG et des autres anomalies du cycle de l'urée sont attribuables au coût élevé du traitement qui utilise le phénylbutyrate de sodium.</p> <p>- En ajoutant au dépistage de la PCU toute maladie dont la combinaison se traduirait par un RCED inférieur à 100 000 \$ CA/AVG, on a constitué un ensemble total de 15 maladies (14, plus la PCU).</p> <p>- Augmentation importante du RCED pour le scénario. PCU + 14 EIM à 173 100 \$ CA/AVG si la spécificité du MS/MS est réduite de 0,05 %.</p> <p>- Les auteurs concluent que, en plus de la PCU, il est possible d'ajouter jusqu'à neuf maladies en respectant le critère d'efficacité choisi, dont les maladies suivantes : MMA, PA, GAI.</p>

Abréviations :  $\beta$ -KT : déficience en bêta-cétothiolase; ARG : hyperarginémie; AVAQ : année de vie ajustée par la qualité; AVG : année de vie gagnée (*life-years gained*); EIM : erreurs innées du métabolisme; GA : acidurie glutarique de type I; HMG : déficience en 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA lyase; IVA : acidémie isovalérique; MCADD : *Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency*; 3-MCC : déficience en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase; MMA : acidurie méthylmalonique; MS/MS : spectrométrie de masse en tandem; PCU : phénylcétonurie; RCED : rapport coût-efficacité différentiel (*ICER* : *Incremental cost-effectiveness ratio*).

# ANNEXE J

## GRILLE D'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DES ÉTUDES DIAGNOSTIQUES

### Outil QUADAS

Item	Oui	Non	Incertain
1. Les patients de l'étude étaient-ils représentatifs de tous les patients susceptibles de subir le test en clinique ?	( )	( )	( )
2. Les critères de sélection étaient-ils suffisamment décrits ?	( )	( )	( )
3. Le test standard de référence permettra-t-il de classer correctement la maladie ciblée ?	( )	( )	( )
4. L'intervalle de temps entre l'application du test étudié et du test de référence était-il suffisamment court pour que la maladie n'ait pas évolué ?	( )	( )	( )
5. Tous les patients ou un échantillon sélectionné au hasard ont-ils subi le test diagnostique de référence ?	( )	( )	( )
6. Le test de référence a-t-il toujours été effectué, peu importe le résultat du test à l'étude ?	( )	( )	( )
7. Le test de référence a-t-il été effectué de façon indépendante du test à l'étude (le test étudié ne constituait pas une partie du test de référence) ?	( )	( )	( )
8. Les méthodes d'application du test à l'étude étaient-elles suffisamment détaillées pour en permettre la reproduction ?	( )	( )	( )
9. L'interprétation des résultats du test à l'étude a-t-elle été faite à l'insu des résultats du test de référence ?	( )	( )	( )
10. L'interprétation des résultats du test de référence a-t-elle été faite à l'insu des résultats du test à l'étude ?	( )	( )	( )
11. Les données cliniques disponibles pour interpréter les résultats des tests diagnostiques étaient-elles semblables aux données relevées en clinique ?	( )	( )	( )
12. Les résultats ininterprétables ou intermédiaires ont-ils été communiqués ?	( )	( )	( )
13. Les abandons en cours d'étude ont-ils été expliqués ?	( )	( )	( )

Source : Whiting *et al.*, 2003.

# ANNEXE K

## GRILLE D'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DES ÉTUDES ÉCONOMIQUES

### Grille de Drummond

#### Items :

- 1) A-t-on posé une question précise, à laquelle on puisse répondre?
- 2) Les options concurrentes ont-elles été décrites de façon exhaustive (c.-à-d. pouvez-vous dire qui a fait quoi, à qui, où, et à quelle fréquence)?
- 3) L'efficacité des programmes a-t-elle été établie?
- 4) Les coûts et les conséquences les plus importants de chaque option ont-ils été déterminés?
- 5) Les coûts et les conséquences ont-ils été mesurés correctement, en unités physiques appropriées?
- 6) Les coûts et les conséquences ont-ils été évalués de façon pertinente?
- 7) Les coûts et les conséquences ont-ils été ajustés en fonction du temps?
- 8) Une analyse différentielle des coûts et des conséquences des options concurrentes a-t-elle été réalisée?
- 9) A-t-on tenu compte de l'incertitude dans l'estimation des coûts et des conséquences?
- 10) La présentation et la discussion des résultats de l'étude englobent-elles toutes les préoccupations des utilisateurs?

Source : Drummond *et al.*, 2005.

# ANNEXE L

## TABLEAU DESCRIPTIF DES SYMPTÔMES LIÉS AUX ERREURS INNÉES DU MÉTABOLISME

TABEAU L-1

**Tableau clinique des erreurs innées du métabolisme ciblées et détectées dans le cadre du programme québécois de dépistage néonatal urinaire**

CATÉGORIES §	ERREURS INNÉES DU MÉTABOLISME	PHÉNOTYPES GÉNÉRAUX	
		FORME PRÉCOCE	FORME TARDIVE
Troubles du métabolisme des acides aminés			
Anomalies du cycle de l'urée	Citrullinémie classique <sup>1</sup>	Hyperammoniémie, refus de boire, vomissements, léthargie, hypothermie, troubles respiratoires, anomalies des cheveux ( <i>trichorexis nodosa</i> ) et hépatomégalie (ASS uniquement), retard mental et staturopondéral. Sans traitement : aggravation de l'encéphalopathie, coma et décès (hémorragie cérébrale ou pulmonaire). En cas de survie, le patient est généralement lourdement handicapé.	Encéphalopathie, changements épisodiques du statut mental, anorexie, vomissements, hypotonie, léthargie, somnolence, irritabilité, agitation, désorientation, ataxie, amblyopie, convulsions, hépatomégalie et anomalies des cheveux ( <i>trichorexis nodosa</i> ), crises d'épilepsie et retards de développement et de croissance.
	Acidurie arginosuccinique <sup>1</sup>		
	Hyperargininémie <sup>1</sup>	La plupart des patients sont asymptomatiques à la phase néonatale. Les manifestations cliniques sont d'installation progressive : diplégie spastique progressive, ataxie, dystonie, convulsions, retard mental et psychomoteur, hyperactivité et retard de croissance. Peut évoluer vers une encéphalopathie et un décès (moins fréquent que parmi les autres troubles du cycle de l'urée).	
Anomalies du métabolisme de l'ornithine	Citrullinémie de type II <sup>1</sup>	Retard staturopondéral, ictère, coagulopathie, cholestase intrahépatique, stéatose et fibrose hépatique, faible poids à la naissance, hypoprotéinémie, hépatomégalie, hypoglycémie.	Certains développeront graduellement une citrullinémie de type II grave présentant des symptômes neuropsychiatriques pouvant mener au coma et à la mort.
	Syndrome du triple H <sup>1</sup>	La maladie peut se déclarer pendant la période néonatale, l'enfance ou l'âge adulte. La gravité de l'affection peut varier entre un décès néonatal et un dysfonctionnement neurologique mineur à l'âge adulte. Principaux signes cliniques : retard mental, léthargie épisodique, ataxie, crises épileptiques, coagulopathie. Autres signes : intolérance aux protéines, vomissements, convulsions, hypotonie, retard de développement, épisodes de coma qui peuvent évoluer vers le décès. Complication à l'âge adulte : paraparésie spastique progressive.	

TABLEAU L-1 (SUITE)

## Tableau clinique des erreurs innées du métabolisme ciblées et détectées dans le cadre du programme québécois de dépistage néonatal urinaire

CATÉGORIES <sup>s</sup>	ERREURS INNÉES DU MÉTABOLISME	PHÉNOTYPES GÉNÉRAUX	
		FORME PRÉCOCE	FORME TARDIVE
Anomalies du métabolisme des acides aminés à chaîne ramifiée	Acidurie méthylmalonique <sup>1</sup> ( <i>mut</i> , <i>cbIA</i> , <i>cbIF</i> )	Intervalle asymptomatique d'une durée de quelques heures ou quelques semaines. Hyperammoniémie et encéphalopathie toxique avec cétose ou cétoacidose. Refus de téter, obnubilation, coma, œdème cérébral, déshydratation, hépatomégalie, retard staturo-pondéral, vomissements. Dérèglement neuro-végétatif, détresse respiratoire, hypotonie axiale, hypertension des membres, convulsions. Forme hémalogique : neutropénie et anémie.	Forme aiguë intermittente ( $\geq$ 1 an, adolescence ou adulte) : épisodes récurrents par suite d'un stress métabolique attribuable à une infection ou à une diète riche en protéines, ou sans cause apparente. Signes neurologiques, hématologiques, hépatiques et immunologiques. Forme chronique et progressive : anorexie, vomissements chroniques, ostéoporose, hypotonie, faiblesse musculaire, retards de développement.
	Acidurie propionique <sup>1</sup>		
	3-méthylcrotonylglycinurie de type I <sup>1</sup>	La plupart des patients sont asymptomatiques et ont un développement normal jusqu'à la survenue d'une crise aiguë en conséquence d'infections récurrentes. Signes occasionnels : retard mental et hypotonie, vomissements, léthargie, apnée, acidose, hypoglycémie, spasmes, crises épileptiques, coma.	Hypotonie musculaire, convulsions, retard de développement psychomoteur progressif, hémiparésie.
Troubles cérébraux des acides organiques et autres troubles du catabolisme de la lysine	Acidurie glutarique de type I <sup>1</sup>	Macrocéphalie, encéphalopathie aiguë (régression neurologique importante, hypotonie marquée, parfois dyskinésie et convulsions), dyskinésie et dystonie, choréo-athétose.	Céphalées à répétition, convulsions, ataxie, troubles du langage et éventuellement, démente progressive.
Anomalie du métabolisme des acides aminés soufrés	Cystathioninurie <sup>2</sup>	Considérée comme une anomalie bénigne. Pas de caractéristiques pathologiques frappantes, sauf quelques cas de : déficit intellectuel, convulsions, thrombocytopénie, urolithiase, pieds bots et déformations de l'oreille.	
Maladies du métabolisme de la choline et de l'histidine	Hypersarcosinémie <sup>2</sup>	Maladie rare et bénigne. Signes les plus fréquents : dyslexie, petite taille et hypertrophie du foie. Certains cas ont été observés : retard mental, retard de croissance, vomissements, hypertension, hypoactivité, synostose crânienne, syndactylie, cécité, syndrome de Usher et cardiomyopathie.	
	Hyperhistidinémie <sup>2</sup>	La maladie semble être sans conséquences cliniques, même en l'absence de traitement. Possible facteur de risque pour des troubles de développement ou une atteinte du système nerveux.	

**Tableau clinique des erreurs innées du métabolisme ciblées et détectées dans le cadre du programme québécois de dépistage néonatal urinaire**

CATÉGORIES <sup>s</sup>	ERREURS INNÉES DU MÉTABOLISME	PHÉNOTYPES GÉNÉRAUX	
		FORME PRÉCOCE	FORME TARDIVE
Troubles du transport des acides aminés et des carbohydrates			
Anomalies du transport des acides aminés au niveau de la membrane cellulaire	Cystinurie <sup>2</sup>	La seule manifestation clinique prouvée est l'uro lithiase. La cystinurie est responsable de 1 à 8 % des cas de lithiase rénale. Complications : infections urinaires récurrentes, obstruction urinaire et insuffisance rénale.	
	Maladie de Hartnup <sup>2</sup>	La plupart des patients sont asymptomatiques, mais peuvent développer des symptômes en présence de certains facteurs. Symptômes de type pellagre : lésions cutanées photosensitives, ataxie cérébrale intermittente, comportement psychotique. Problèmes neurologiques dans l'enfance, qui tendent à s'améliorer avec l'âge.	
	Aminoacidurie dicarboxylique <sup>2</sup>	Maladie rare présentant très peu de signes apparents. Pas de symptômes typiques. Quelques cas rapportés : retard mental, hypoglycémie.	
Anomalie du transport du glucose	Syndrome de Fanconi-Bickel <sup>2</sup>	Se manifeste typiquement vers l'âge de 3 à 10 mois avec une hépatomégalie présentant des symptômes non spécifiques (fièvre récurrente, vomissements, anorexie et diarrhée chronique, de même que retard staturο-pondéral) et une néphropathie. Le développement neurologique est normal, mais la croissance et la puberté sont retardées.	Avec l'âge, la présentation clinique est plus caractéristique : abdomen protubérant, faciès lunaire et petite taille.
		Troubles liés aux neurotransmetteurs et aux petits peptides	
Anomalies du métabolisme du glutathion et des dipeptides imidazoles	Acidurie pyroglutamique <sup>2</sup>	Forme classée selon la gravité de la maladie : légère (anémie hémolytique), modérée (anémie hémolytique, acidose métabolique, ictère), grave (dommages au système nerveux central dont une ataxie et un retard mental ainsi qu'une susceptibilité accrue aux infections bactériennes attribuable à un déficit dans la fonction des granulocytes). L'acidose métabolique et les infections reliées peuvent être mortelles.	
	Déficiencia en prolidase <sup>3</sup>	Lésions cutanées (mains et pieds), ulcération récalcitrante (particulièrement sur le bas des jambes). Retard mental dans 75 % des cas. Susceptibilité aux infections, dont certaines sont fatales. Visage caractéristique, détérioration du développement moteur et cognitif, infections récurrentes et splénomégalie. Épisodes récurrents d'otites, de sinusites et d'infections respiratoires. Facteur de risque pour le développement du lupus érythémateux systémique.	

<sup>s</sup> Classification inspirée de Fernandes *et al.*, 2006.

<sup>1</sup> Maladies nécessitant un traitement urgent, Auray-Blais *et al.*, 2007.

<sup>2</sup> Maladies nécessitant une surveillance et une consultation génétique, Auray-Blais *et al.*, 2007.

<sup>3</sup> On aurait dépisté un cas d'enfant atteint de cette maladie en 2007.

# RÉFÉRENCES

- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). La spectrométrie de masse en tandem et le dépistage néonatal sanguin au Québec : rapport sommaire. Rapport sommaire préparé par Héla Makni, Carole St-Hilaire, Laura Robb, Kathy Larouche et Ingeborg Blancaquart. ETMIS 2007;3(3):1-79.
- Alexander D et Van Dyck PC. A vision of the future of newborn screening. *Pediatrics* 2006;117(5 Pt 2): S350-4.
- Association canadienne de normalisation (CSA). Laboratoires d'analyses de biologie médicale – Exigences particulières concernant la qualité et la compétence. Norme nationale du Canada CAN/CSA-Z15189-03. Mississauga, ON : Association canadienne de normalisation / Canadian Standards Association (CSA); 2003.
- 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.
- Auray-Blais C, Giguère R, Lemieux B. Newborn urine screening programme in the province of Quebec: An update of 30 years' experience. *J Inherit Metab Dis* 2003;26(4):393-402.
- Auray-Blais C, Giguère R, Lemieux B. Thin layer chromatographic technique in a newborn urinary screening program [présentation à une conférence tenue à Tokyo, Japon en 1982]. Dans : Naruse H et Irie M, réd. Neonatal screening. International Congress Series no 606. Amsterdam, Pays-Bas : Excerpta Medica; 1983 : 418-9.
- Bachmann C. Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: A retrospective evaluation. *Eur J Pediatr* 2003a;162(6):410-6.
- Bachmann C. Long-term outcome of patients with urea cycle disorders and the question of neonatal screening. *Eur J Pediatr* 2003b;162(Suppl 1):S29-33.
- Byrd DJ, Lind M, Brodehl J. Diagnostic and genetic studies in 43 patients with classic cystinuria. *Clin Chem* 1991;37(1):68-73.
- Camacho JA, Obie C, Biery B, Goodman BK, Hu CA, Almashanu S, et al. Hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria syndrome is caused by mutations in a gene encoding a mitochondrial ornithine transporter. *Nat Genet* 1999;22(2):151-8.
- Camargo SM, Bockenhauer D, Kleta R. Aminoacidurias: Clinical and molecular aspects. *Kidney Int* 2008;73(8):918-25.
- Campbell E et Ross LF. Parental attitudes regarding newborn screening of PKU and DMD. *Am J Med Genet A* 2003;120(2):209-14.
- Canadian Organization for Rare Disorders (CORD). Newborn screening in Canada status report. Toronto, ON : CORD; 2007. Disponible à : [http://www.cord.ca/index.php/site/resources/newborn\\_screening](http://www.cord.ca/index.php/site/resources/newborn_screening) (consulté le 7 février 2008).
- Carlson MD. Recent advances in newborn screening for neurometabolic disorders. *Curr Opin Neurol* 2004;17(2):133-8 [cité dans Makni *et al.*, 2007].
- Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario (CHEO). Ontario newborn screening program. Conditions screened fact sheets [site Web]. Ottawa, ON : CHEO; 2006. Disponible à : [http://www.newbornscreening.on.ca/bins/content\\_page.asp?cid=3](http://www.newbornscreening.on.ca/bins/content_page.asp?cid=3) (consulté le 12 mai 2008).
- Century B, Vorkink WP, Natelson S. Thin-layer chromatographic screening of amino acids in plasma and urine of newborns. *Clin Chem* 1974;20(11):1446-50.
- Chakrabarti C, Sankar D, Patel U, Momin N. Newborn screening for inborn metabolic disorders. Ahmedabad, Inde : Indian Journal of Applied-Basic Medical Sciences [revue électronique]; 2006. Disponible à : <http://www.nhlmmcgym.com/indian-journal11.htm>.
- Cipriano LE, Rupar CA, Zaric GS. The cost-effectiveness of expanding newborn screening for up to 21 inherited metabolic disorders using tandem mass spectrometry: Results from a decision-analytic model. *Value Health* 2007;10(2):83-97.
- 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.
- Drummond M, Sculpher M, Torrance G, O'Brien B, Stoddart G. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3<sup>e</sup> éd. Oxford : Oxford University Press; 2005.

- Durand-Zaleski I, Saudubray JM, Kamoun PP, Blum-Boisgard C. Inborn errors of amino acid metabolism. The best strategy for their diagnosis. *Int J Technol Assess Health Care* 1992;8(3):471-8.
- Elliman DAC, Dezateux C, Bedford HE. Newborn and childhood screening programmes: Criteria, evidence, and current policy. *Arch Dis Child* 2002;87(1):6-9 [cité dans Makni *et al.*, 2007].
- Farrell MH, Certain LK, Farrell PM. Genetic counseling and risk communication services of newborn screening programs. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155(2):120-6 [cité dans Makni *et al.*, 2007].
- Faulkner LA, Feuchtbaum LB, Graham S, Bolstad JP, Cunningham GC. The newborn screening educational gap: What prenatal care providers do compared with what is expected. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(1):131-7 [cité dans Makni *et al.*, 2007].
- Feingold J. Quelques rappels de génétique médicale. Paris, France : Inserm; 2004. Disponible à : [http://www.ethique.inserm.fr/inserm/ethique.nsf/ViewAllDocumentsByUNID/BF37B36BDFBEF28BC12570A500515116/\\$File/texte.pdf](http://www.ethique.inserm.fr/inserm/ethique.nsf/ViewAllDocumentsByUNID/BF37B36BDFBEF28BC12570A500515116/$File/texte.pdf).
- Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter JH. Inborn metabolic diseases: Diagnosis and treatment. 4<sup>e</sup> éd. Heidelberg, Allemagne : Springer; 2006.
- Feuchtbaum L, Faulkner L, Verghese S. Tandem mass spectrometry program implementation challenges for state newborn screening programs: National survey of barriers and issues. *Pediatrics* 2006a;117(5 Pt 2):S253-60 [cité dans Makni *et al.*, 2007].
- 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* 2006b;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 [cité dans Makni *et al.*, 2007].
- Gennaccaro M, Waisbren SE, Marsden D. The knowledge gap in expanded newborn screening: Survey results from paediatricians in Massachusetts. *J Inherit Metab Dis* 2005;28(6):819-24 [cité dans Makni *et al.*, 2007].
- Giugliani R, Ferrari I, Greene LJ. An evaluation of four methods for the detection of heterozygous cystinuria. *Clin Chim Acta* 1987;164(2):227-33.
- Green JM, Hewison J, Bekker HL, Bryant LD, Cuckle HS. Psychosocial aspects of genetic screening of pregnant women and newborns: A systematic review. *Health Technol Assess* 2004;8(33):iii-87 [cité dans Makni *et al.*, 2007].
- Green NS, Dolan SM, Murray TH. Newborn screening: Complexities in universal genetic testing. *Am J Public Health* 2006;96(11):1955-9 [cité dans Makni *et al.*, 2007].
- Grosse SD, Boyle CA, Kenneson A, Khoury MJ, Wilfond BS. From public health emergency to public health service: The implications of evolving criteria for newborn screening panels. *Pediatrics* 2006a;117(3):923-9 [cité dans Makni *et al.*, 2007].
- Hinman AR, Howse J, Katz M. The importance of newborn screening. *Pediatrics* 2001;108(3):821 [cité dans Makni *et al.*, 2007].
- Howse JL et Katz M. The importance of newborn screening. *Pediatrics* 2000;106(3):595 [cité dans Makni *et al.*, 2007].
- Human Genetics Society of Australasia and Royal Australasian College of Physicians Newborn Screening Joint Subcommittee (HGSA-RACP). Newborn blood-spot screening. HGSA policy statement 2004. Alexandra, Australie : HGSA-RACP; 2004. Disponible à : <http://www.hgsa.com.au/images/UserFiles/Attachments/hgsapolicystatementnewbornscreening020418.03.pdf> (consulté le 1er avril 2008).
- Insinga RP, Laessig RH, Hoffman GL. Newborn screening with tandem mass spectrometry: Examining its cost-effectiveness in the Wisconsin Newborn Screening Panel. *J Pediatr* 2002;141(4):524-31.
- James PM et Levy HL. The clinical aspects of newborn screening: Importance of newborn screening follow-up. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2006;12(4):246-54.
- Kenner C et Moran M. Newborn screening and genetic testing. *J Midwifery Womens Health* 2005;50(3):219-26 [cité dans Makni *et al.*, 2007].
- Kim S, Lloyd-Puryear MA, Tonniges TF. Examination of the communication practices between state newborn screening programs and the medical home. *Pediatrics* 2003;111(2):E120-6 [cité dans Makni *et al.*, 2007].
- Kwon C et Farrell PM. The magnitude and challenge of false-positive newborn screening test results. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154(7):714-8 [cité dans Makni *et al.*, 2007].

- Laflamme N, Fortier M, Lindsey C, Turgeon J. Rapport d'évaluation du Programme québécois de dépistage sanguin des maladies génétiques chez le nouveau-né. Québec, Qc : Institut national de santé publique du Québec (INSPQ); 2006. Disponible à : <http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/484-RapportDepistageSanguin.pdf>.
- Lemieux B, Auray-Blais C, Giguère R, Shapcott D, Scriver CR. Newborn urine screening experience with over one million infants in the Quebec Network of Genetic Medicine. *J Inherit Metab Dis* 1988;11(1):45-55.
- Leonard JV, Vijayaraghavan S, Walter JH. The impact of screening for propionic and methylmalonic acidemia. *Eur J Pediatr* 2003;162(Suppl 1):S21-4.
- Levy HL. Newborn screening by tandem mass spectrometry: A new era. *Clin Chem* 1998;44(12):2401-2.
- Liebl B, Nennstiel-Ratzel U, Roscher A, von Kries R. Data required for the evaluation of newborn screening programmes. *Eur J Pediatr* 2003;162(Suppl 1):S57-61 [cité dans Makni *et al.*, 2007].
- Lin BK et Fleischman AR. Screening and caring for children with rare disorders. *Hastings Center Report* 2008;38(3):3. Disponible à : <http://www.thehastingscenter.org/publications/hcr/hcr.asp> (consulté le 22 mai 2008).
- Lloyd-Puryear MA et Forsman I. Newborn screening and genetic testing. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2002;31(2):200-7 [cité dans Makni *et al.*, 2007].
- Maestri NE, Hauser ER, Bartholomew D, Brusilow SW. Prospective treatment of urea cycle disorders. *J Pediatr* 1991;119(6):923-8.
- Matsui SM, Mahoney MJ, Rosenberg LE. The natural history of the inherited methylmalonic acidemias. *N Engl J Med* 1983;308(15):857-61.
- Makni H, St-Hilaire C, Robb L, Larouche K, Blancquaert I. Spectrométrie de masse en tandem et dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme : rapport technique. Montréal, Qc : AETMIS; 2007.
- McCabe LL et McCabe ER. Genetic screening: Carriers and affected individuals. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2004;5:57-69 [cité dans Makni *et al.*, 2007].
- McCabe LL et McCabe ER. Newborn screening as a model for population screening. *Mol Genet Metab* 2002;75(4):299-307 [cité dans Makni *et al.*, 2007].
- McCabe LL, Therrell Jr BL, McCabe ER. Newborn screening: Rationale for a comprehensive, fully integrated public health system. *Mol Genet Metab* 2002;77(4):267-73 [cité dans Makni *et al.*, 2007].
- 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; 2005a. Disponible à : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2005/05-917-01.pdf>.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Conformité des laboratoires de biologie médicale à la norme CAN/CSA-15189 « Laboratoire d'analyses de biologie médicale – Exigences particulières concernant la qualité et la compétence ». Normes et pratiques de gestion : Circulaire 2005-007. Québec, Qc : MSSS; 2005b. Disponible à : <http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/listNum?OpenView>.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Rapport du comité consultatif en génétique humaine [« rapport Pinsky »] Québec, Qc : MSSS; 1994.
- Msal M, Batshaw ML, Suss R, Brusilow SW, Mellits ED. Neurologic outcome in children with inborn errors of urea synthesis. Outcome of urea-cycle enzymopathies. *N Engl J Med* 1984;310(23):1500-5.
- Nassogne MC, Heron B, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Urea cycle defects: Management and outcome. *J Inherit Metab Dis* 2005;28(3):407-14.
- National Newborn Screening and Genetics Resource Center (NNSGRC). National newborn screening status report. Austin, TX : NNSGRC; 2008. Disponible à : <http://genes-r-us.uthscsa.edu/nbsdisorders.pdf>.
- National Public Health Partnership (NPHP). An overview of public health surveillance of genetic disorders and mapping of current genetic screening services in Australia. Melbourne, Australie : NPHP; 2002. Disponible à : [http://www.nphp.gov.au/publications/genetics/genetic\\_mapping.pdf](http://www.nphp.gov.au/publications/genetics/genetic_mapping.pdf) (consulté le 1<sup>er</sup> mai 2008).
- National Screening Committee (NSC). Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme. Londres, Angleterre : NSC; 2003. Disponible à : [http://www.nsc.nhs.uk/uk\\_nsc/uk\\_nsc\\_ind.htm](http://www.nsc.nhs.uk/uk_nsc/uk_nsc_ind.htm).
- Online Mendelian inheritance in man (OMIM) [ressource électronique]. Bethesda, MD : McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University et National Center for Biotechnology Information (NCBI). Disponible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?db=OMIM> (consulté à plusieurs reprises en 2008; voir l'annexe A).

- Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, Paisley S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: A systematic review. *Health Technol Assess* 2004;8(12):iii, 1-121 [cité dans Makni *et al.*, 2007].
- Parvy PR, Bardet JI, Rabier DM, Saudubray JM, Kamoun PP. Ion-exchange chromatography and clinical criteria in the screening of the aminoacidopathies. *Clin Chim Acta* 1988;176(3):269-77.
- Pollitt RJ. Introducing new screens: Why are we all doing different things? *J Inherit Metab Dis* 2007;30(4):423-9.
- Pollitt RJ. International perspectives on newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(2-3):390-6.
- Pollitt RJ et Leonard JV. Prospective surveillance study of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in the UK. *Arch Dis Child* 1998;79(2):116-9.
- Pollitt RJ, Green A, McCabe CJ, Booth A, Cooper NJ, Leonard JV, et al. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: Cost, yield and outcome. *Health Technol Assess* 1997;1(7):i-iv, 1-202 [cité dans Makni *et al.*, 2007].
- Potter BK, Avard D, Wilson BJ. Newborn blood spot screening in four countries: Stakeholder involvement. *J Public Health Policy* 2008;29(1):121-42.
- Read CY. Using the impact of event scale to evaluate psychological response to being a phenylketonuria gene carrier. *J Genet Couns* 2004;13(3):207-19 [cité dans Makni *et al.*, 2007].
- Roschinger W, Olgemoller B, Fingerhut R, Liebl B, Roscher AA. Advances in analytical mass spectrometry to improve screening for inherited metabolic diseases. *Eur J Pediatr* 2003;162(Suppl 1):S67-76 [cité dans Makni *et al.*, 2007].
- Scaglia F et Lee B. Clinical, biochemical, and molecular spectrum of hyperargininemia due to arginase I deficiency. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006;142C(2):113-20.
- Schulze A, Lindner M, Kohlmuller 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* 2003a;111(6 Pt 1):1399-406 [cité dans Makni *et al.*, 2007].
- Scriver CR, éd. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8<sup>e</sup> éd. New York, NY : McGraw-Hill; 2001.
- Seashore MR et Seashore CJ. Newborn screening and the pediatric practitioner. *Semin Perinatol* 2005;29(3):182-8 [cité dans Makni *et al.*, 2007].
- Sewell AC, Gebhardt B, Herwig J, Rauterberg EW. Acceptance of extended newborn screening: The problem of parental non-compliance. *Eur J Pediatr* 2004;163(12):755-6 [cité dans Makni *et al.*, 2007].
- 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 [cité dans Makni *et al.*, 2007].
- Shih VE. Alternative-pathway therapy for hyperammonemia. *N Engl J Med* 2007;356(22):2321-2.
- Sniderman LC, Lambert M, Giguère R, Auray-Blais C, Lemieux B, Laframboise R, et al. Outcome of individuals with low-moderate methylmalonic aciduria detected through a neonatal screening program. *J Pediatr* 1999;134(6):675-80.
- Therrell B, Lorey F, Eaton R, Frazier D, Hoffman G, Boyle C, et al. Impact of expanded newborn screening – United States, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57(37):1012-5.
- Therrell BL. Challenges and opportunities in establishing and maintaining newborn screening systems. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003;34(Suppl 3):6-12 [cité dans Makni *et al.*, 2007].
- Tran K, Banerjee S, Li H, Noorani HZ, Mensinkai S, Dooley K. Newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency using tandem mass spectrometry: clinical and cost-effectiveness. Technology report n° 62. Ottawa, ON : OCCETS; 2006. Disponible à : [http://www.cadth.ca/media/pdf/297\\_tandemmass\\_tr\\_e\\_no-appendices.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/297_tandemmass_tr_e_no-appendices.pdf) [cité dans Makni *et al.*, 2007].
- Tuchman M et Batshaw ML. Management of inherited disorders of ureagenesis. *Endocrinologist* 2002;12(2):99-109.
- Venditti LN, Venditti CP, Berry GT, Kaplan PB, Kaye EM, Glick H, Stanley CA. Newborn screening by tandem mass spectrometry for medium-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency: A cost-effectiveness analysis. *Pediatrics* 2003;112(5):1005-15.
- 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 [cité dans Makni *et al.*, 2007].
- Watson MS, Lloyd-Puryear MA, Mann MY, Rinaldo P, Howell RR. Newborn screening: Toward a uniform screening panel and system. *Genet Med* 2006;8(5 Suppl):12S-252S. Disponible à : [http://www.acmg.net/resources/policies/NBS/NBS\\_Main\\_Report\\_00.pdf](http://www.acmg.net/resources/policies/NBS/NBS_Main_Report_00.pdf).

- Wilcken B. Mini-Symposium: Newborn screening for inborn errors of metabolism—Clinical effectiveness. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(2-3):366-9 [cité dans Makni *et al.*, 2007].
- Wilcken B. Ethical issues in newborn screening and the impact of new technologies. *Eur J Pediatr* 2003;162(Suppl 1):S62-6 [cité dans Makni *et al.*, 2007].
- Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* 2003;348(23):2304-12
- Wiley V, Carpenter K, Bennetts B, Wilcken B. Information overload – new technologies, can we store the data? *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003;34(Suppl 3):59-62 [cité dans Makni *et al.*, 2007].
- Wilson JM et Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers, no. 34. Genève, Suisse : World Health Organization (WHO); 1968. [Ce document est aussi disponible en français : Principes et pratique du dépistage des maladies. Cahiers de santé publique, n° 34. Genève, Suisse : Organisation mondiale de la santé (OMS); 1970].
- Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: A tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003;3:25.
- 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 [cité dans Makni *et al.*, 2007].

*Agence d'évaluation  
des technologies  
et des modes  
d'intervention en santé*

Québec 