

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^e 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.