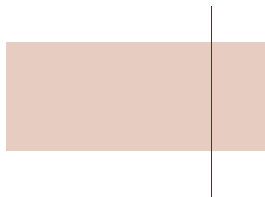


La spectrométrie de masse en tandem et le dépistage néonatal sanguin au Québec

Rapport sommaire

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



La spectrométrie de masse en tandem et le dépistage néonatal sanguin au Québec

Rapport sommaire

Rapport sommaire préparé pour l'AETMIS par

**Héla Makni, Carole St-Hilaire,
Laura Robb, Kathy Larouche et
Ingeborg Blancquaert**

Mars 2007

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 est également offert en format PDF dans le site Web de l'Agence.

RÉVISION SCIENTIFIQUE
D^{re} Ingeborg Blancquaert

RÉVISION LINGUISTIQUE
Suzie Toutant

MONTAGE
Sylvie Houle

CORRECTION D'ÉPREUVES
Suzie Toutant
Julie Paquette

VÉRIFICATION BIBLIOGRAPHIQUE
Denis Santerre

COORDINATION
Lise-Ann Davignon

COORDINATION DE LA LECTURE EXTERNE
Valérie Martin

BIBLIOTHÉCAIRES
Mathieu Plamondon
Fleurette Grégoire

COMMUNICATIONS ET DIFFUSION
Diane Guilbault
Richard Lavoie

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
www.aetmis.gouv.qc.ca

Comment citer ce document :

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 Blancquaert. (AETMIS 07-03). Montréal : AETMIS, 2007, xviii-79.

Dépôt légal
Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2007
Bibliothèque et Archives Canada, 2007
ISBN 978-2-550-48905-4 (version imprimée)
ISBN 978-2-550-48906-1 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2007.
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.

LE CONSEIL

D^r Jeffrey Barkun,
chirurgien, Hôpital Royal Victoria, CUSM, et directeur,
département de chirurgie générale, Faculté de médecine,
Université McGill, Montréal

D^{re} Marie-Dominique Beaulieu,
titulaire de la Chaire Docteur Sadok Besrouer en médecine
familiale, CHUM, professeure titulaire, Faculté de médecine,
Université de Montréal, et chercheure, Unité de recherche
évaluative, Hôpital Notre-Dame, CHUM, Montréal

D^{re} Sylvie Bernier,
directrice, Organisation des services médicaux et technologiques,
MSSS, Québec

D^{re} Suzanne Claveau,
spécialiste en microbiologie-infectiologie, Hôtel-Dieu de Québec,
CHUQ, et professeure agrégée de clinique, Faculté de médecine,
Université Laval, Québec (jusqu'au 19 décembre 2006)

D^r Serge Dubé,
chirurgien, directeur du programme de chirurgie, Hôpital
Maisonneuve-Rosemont, et vice-doyen aux affaires professorales,
Faculté de médecine, Université de Montréal

M. Roger Jacob,
ingénieur biomédical, coordonnateur, Immobilisations et
équipements médicaux, Agence de la santé et des services
sociaux de Montréal

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

LA DIRECTION

D^r Juan Roberto Iglesias,
président-directeur général

D^{re} Véronique Déry,
directrice générale et scientifique

D^r Reiner Banken,
directeur général adjoint au développement et aux partenariats

D^{re} Alicia Framarin,
directrice scientifique adjointe

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

D^{re} Ingeborg Blancaquaert,
conseillère scientifique et coordonnatrice du module de génétique

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

M^{me} Esther Leclerc,
infirmière, directrice des soins infirmiers, Hôpital Saint-Luc,
CHUM, Montréal

D^r Jean-Marie Moutquin,
spécialiste en gynéco-obstétrique, directeur de la recherche et
directeur du département d'obstétrique-gynécologie, CHUS,
Sherbrooke

D^r 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^{me} Johane Patenaude,
éthicienne, professeure agrégée, département de chirurgie,
Faculté de médecine, Université de Sherbrooke, et chercheure
boursière, FRSQ

D^r Simon Racine,
spécialiste en santé communautaire, directeur, Direction
régionale des affaires médicales, universitaires et de la santé
physique, Agence de la santé et des services sociaux de la
Capitale-Nationale, Québec

M. Lee Soderstrom,
économiste, professeur agrégé, département des sciences
économiques, Université McGill, Montréal

NOTE AUX LECTEURS

Ce rapport sommaire résume un rapport technique produit à la demande du ministère de la Santé et des Services sociaux. Les deux rapports découlent de la même revue de la littérature et contiennent les mêmes sections, qui sont toutefois beaucoup plus détaillées dans le rapport technique, surtout en ce qui a trait à la revue sur les maladies considérées, aux aspects techniques de la spectrométrie de masse en tandem et aux différents enjeux liés à l'utilisation de cette technologie.



La spectrométrie de masse en tandem et le dépistage néonatal sanguin au Québec

Le présent rapport a été réalisé à la demande du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) à la suite des débats soulevés dans la communauté scientifique et des pressions en faveur de l'adoption de la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) pour le dépistage néonatal sanguin des erreurs innées du métabolisme. En effet, la MS/MS permet le dépistage simultané de plus d'une trentaine d'erreurs innées du métabolisme en une étape analytique unique, avec un débit d'analyse élevé. La demande du MSSS invitait l'AETMIS à évaluer la pertinence de recourir à la MS/MS dans le cadre du programme québécois de dépistage néonatal sanguin. Après un examen des revues systématiques et un survol des données québécoises disponibles, il a été convenu que l'AETMIS : 1) examinerait la pertinence de remplacer par la MS/MS les méthodes actuellement en vigueur pour le dépistage de la phénylcétonurie (PCU) et de la tyrosinémie héréditaire de type 1 (TH1) et d'introduire le dépistage néonatal du déficit en *Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase* (MCADD); 2) analyserait les principaux enjeux éthiques, sociaux, économiques et organisationnels. L'élargissement du dépistage néonatal à d'autres maladies pourrait éventuellement faire l'objet d'un travail ultérieur.

Notre revue confirme l'importance d'une analyse au cas par cas pour chacune des maladies considérées, puisque les options envisageables dépendent des caractéristiques spécifiques de chacune, de l'état d'avancement des connaissances sur la maladie et de l'applicabilité des développements technologiques aux maladies d'intérêt. Même si les données comportent des lacunes, elles appuient l'utilité clinique du dépistage néonatal pour les trois maladies considérées. Quant à la pertinence d'implanter un dépistage par MS/MS au Québec, la situation diffère d'une maladie à l'autre : pour le MCADD, le dépistage néonatal passe obligatoirement par la MS/MS, dont la performance compte parmi les meilleures pour cette maladie; pour la PCU, la littérature semble indiquer que la MS/MS génère moins de faux positifs que la technologie actuelle, mais compte tenu des résultats notés au Québec, cet avantage ne serait pas substantiel. Toutefois, si la MS/MS est utilisée pour le dépistage du MCADD, le transfert technologique pour la PCU éviterait un dédoublement des étapes d'analyse et serait efficient d'après la littérature économique analysée. Pour la TH1, le dépistage néonatal par MS/MS sur la base du dosage de la tyrosine et de la succinylacétone semble prometteur, mais requiert des étapes de validation préalables. De plus, la pertinence du transfert technologique et le choix du moment le plus propice à sa réalisation dépendent, en plus des considérations scientifiques et techniques, d'un ensemble de facteurs d'ordre éthique, social, légal, économique et organisationnel. C'est pourquoi trois scénarios distincts sont proposés aux décideurs :

- 1) la réalisation d'une étude pilote;
- 2) le report de l'introduction de la MS/MS après la réalisation des études de validation nécessaires pour le dépistage de la TH1;
- 3) l'introduction de la MS/MS pour le dépistage de la PCU et du MCADD; ce dernier scénario prévoit, pour la TH1, soit le maintien des méthodes actuelles en attendant les résultats des études de validation, soit un remplacement technologique graduel.

Quel que soit le choix retenu, l'implantation de la MS/MS ne devra pas se faire de manière précipitée, d'autres questions d'ordre éthique, économique et organisationnel devant être résolues avant d'y procéder.

En remettant ce rapport, l'AETMIS souhaite contribuer à la prise de décision sur les politiques régissant le programme québécois de dépistage néonatal sanguin.

Dr Juan Roberto Iglesias, président-directeur général

REMERCIEMENTS

Le présent rapport a été préparé à la demande de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) par la D^{re} **Héla Makni**, M. Sc. (épidémiologie et biostatistiques), M^{mes} **Carole St-Hilaire**, économiste, Ph. D. (santé publique), **Laura Robb**, M. Sc. (conseil génétique), **Kathy Larouche**, M. Sc. (physiologie-endocrinologie) et la D^{re} **Ingeborg Blancquaert**, pédiatre, Ph. D. (épidémiologie), coordonnatrice du module de génétique et conseillère scientifique, toutes les cinq chercheuses consultantes à l'AETMIS.

L'AETMIS remercie vivement les lecteurs externes pour leurs précieuses suggestions et leur contribution à la qualité générale et à la rigueur de ce rapport d'évaluation :

M. Pierre Allard

Biochimiste, Service de génétique médicale, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec)

M^{me} Denise Avard

Chercheure, Centre de recherche en droit public, faculté de droit, Université de Montréal, Montréal (Québec)

D^{re} Ségolène Aymé

Directrice de recherche, Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), Paris (France)

D^r David Cheillan

Praticien hospitalier, Unité de dépistage néonatal, Service de biochimie pédiatrique, Hôpital Debrousse, Lyon (France)

D^r Régen Drouin

Généticien, Service de génétique, et professeur agrégé, département de pédiatrie, faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec)

Pr Jean-Pierre Farriaux

Médecin et professeur honoraire de pédiatrie génétique médicale, Centre hospitalo-universitaire de Lille, Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE), France

M. Scott Grosse

Senior Health Economist, National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA (États-Unis)

D^r Serge Melançon

Directeur, Clinique médicale en génétique, Hôpital de Montréal pour enfants, et directeur, Service de génétique biochimique, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec)

L'Agence tient également à exprimer sa gratitude aux experts suivants, dont la contribution a permis d'enrichir le contenu de ce document :

MM. **Jean-Marie Lance**, M. Sc. (sciences économiques), conseiller scientifique principal à l'AETMIS, et **Lee Soderström**, Ph. D. (économie), professeur agrégé au département des sciences économiques de l'Université McGill, qui ont validé le volet économique;

M^{me} **Ghislaine Cleret de Langavant**, Ph. D. (bioéthique), chercheure consultante à l'AETMIS, qui a contribué à l'écriture et à la révision de certaines parties de ce rapport;

La D^{re} **Bridget Wilcken**, professeure, NSW Biochemical Genetics and Newborn Screening Service du Children's Hospital à Westmead, Sydney, Australie, et le D^r **François Rousseau**, professeur titulaire au département de biologie médicale de la faculté de médecine de l'Université Laval à Québec, qui ont bien voulu nous transmettre des données non publiées;

MM. **Pierre Allard** et **Raymond Lepage**, du département de biochimie clinique du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, **Robert Giguère**, du Service génétique du Centre hospitalier de l'Université de Sherbrooke, et **Jean Ruel**, technicien de laboratoire, programme de dépistage du Centre hospitalier universitaire de Québec, qui nous ont transmis des informations sur la spectrométrie de masse en tandem et d'autres technologies utilisées pour le dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme.

DIVULGATION DE CONFLITS D'INTÉRÊTS

Aucun conflit à signaler.

RÉSUMÉ

Au Québec, trois maladies, soit la phénylcétonurie (PCU), la tyrosinémie héréditaire de type 1 (TH1) et l'hypothyroïdie congénitale font actuellement l'objet d'un dépistage néonatal. Avec le développement de la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) s'est ouvert un débat dans la communauté scientifique sur la pertinence d'élargir les programmes de dépistage néonatal pour y inclure nombre de maladies liées à des erreurs innées du métabolisme des acides aminés, des acides gras et des acides organiques. Des pressions en ce sens se font sentir des professionnels de la santé, des groupes de patients et de l'industrie. Cette technologie peut être utilisée de façon sélective pour dépister des erreurs innées du métabolisme particulières ou, en mode balayage, pour détecter tous les profils métaboliques liés à plus d'une trentaine de maladies de cette famille. L'enjeu décisionnel comporte deux facettes distinctes, soit le remplacement des technologies actuellement utilisées pour le dépistage néonatal de la PCU et de la TH1 par la MS/MS¹ et l'élargissement du dépistage à d'autres maladies. Pour ce dernier volet, l'utilité clinique et la pertinence doivent être rigoureusement évaluées pour chaque erreur innée du métabolisme. La maladie qui, d'après la littérature, vient au premier rang des candidats potentiels pour intégration au dépistage néonatal est le déficit en *Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase* (MCAD), ou MCADD².

Les avantages de la technologie MS/MS mis de l'avant par ses promoteurs sont : sa capacité de dépister un nombre élevé de maladies en une seule étape analytique; sa capacité de détecter des maladies non dépistables par d'autres techniques, comme le MCADD; le caractère automatisé de la technologie, qui est adaptée à un débit élevé; et une meilleure performance que d'autres techniques de dépistage (réduction du nombre de faux positifs pour la PCU, par exemple). Tout en reconnaissant les avantages théoriques de cette technologie, les auteurs des revues systématiques publiées à ce jour ont souligné plusieurs lacunes importantes dans les connaissances qui relativisent les présuppositions de ses promoteurs. Ils mentionnent en particulier que la performance de la MS/MS pour le dépistage néonatal a généralement été évaluée pour des groupes d'erreurs innées du métabolisme et rarement pour des maladies individuelles. Compte tenu des plans d'étude utilisés, l'estimation de la proportion de faux négatifs demeure aléatoire et dépend des modalités d'organisation des services cliniques pour les maladies métaboliques rares. En outre, pour nombre de maladies, les données épidémiologiques sont rares, l'évolution naturelle de la maladie est relativement mal connue, et les bénéfices cliniques du dépistage n'ont pas été établis de façon ferme. Certaines de ces limites tiennent à la difficulté de colliger des données sur des maladies rares dont le diagnostic clinique peut également être complexe.

Compte tenu de ces limites, les auteurs de revues systématiques se sont montrés prudents dans leurs recommandations. Les premières de ces revues systématiques, qui datent de 1997, concordaient pour souligner le potentiel de la technologie sans toutefois recommander le remplacement technologique. Plusieurs auteurs préconisaient la mise en place de projets pilotes de grande envergure sur le dépistage de la PCU et du MCADD³ pour en évaluer la performance, l'efficacité et les bénéfices pour la santé. La revue de

1. Le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale ne peut pas être réalisé par MS/MS.

2. La PCU et la TH1 sont des erreurs innées du métabolisme des acides aminés, alors que le MCADD est lié à un trouble du métabolisme des acides gras.

3. Un des deux rapports britanniques ajoute l'acidémie glutarique de type I à cette liste [Seymour *et al.*, 1997].

la littérature plus récente montre que davantage d'études présentent des données sur la performance de la MS/MS pour le dépistage de maladies individuelles. Toutefois, aucune nouvelle étude portant spécifiquement sur le dépistage du MCADD n'a été repérée. Même si des données préliminaires commencent à s'accumuler sur l'effet de la prise en charge précoce après dépistage du MCADD, cette littérature repose sur un nombre de cas et un recul limités, et aucune étude comparative prospective n'a été publiée. Pourtant, les revues systématiques plus récentes tendent à recommander l'implantation de programmes de dépistage pour la PCU et le MCADD, d'autant plus que plusieurs exercices de modélisation économique semblent indiquer que le remplacement technologique serait efficient à partir du moment où le dépistage porte sur au moins deux maladies, dont la PCU. Cette évolution des points de vue ne tient pas tant, semble-t-il, à l'accumulation de nouvelles connaissances qu'à la difficulté d'implanter les projets pilotes qui avaient été recommandés. Cette prudence, qui limite les recommandations à quelques maladies, est loin d'être généralisée, et nombre de revues non systématiques et de publications basées surtout sur des opinions d'experts se sont prononcées en faveur du remplacement technologique et d'un élargissement des indications du dépistage néonatal à une vaste gamme d'erreurs innées du métabolisme. Ces recommandations ont été suivies de décisions allant dans ce sens dans plusieurs États, mais ont également suscité un débat quant à la place des données probantes dans ce type de décision.

Le présent travail considère le remplacement technologique pour le dépistage néonatal de la PCU et de la TH1 au Québec et examine la pertinence d'y ajouter le MCADD. Il repose sur une revue de la littérature sur l'évolution naturelle des trois maladies considérées, leur épidémiologie et l'efficacité de leur traitement, la performance de la technologie MS/MS et les données sur le coût et l'efficacité. Une analyse des coûts ainsi que l'étude des enjeux éthiques, psychosociaux et organisationnels viennent compléter le rapport. Dans un deuxième temps, l'élargissement du dépistage à d'autres maladies pourrait être considéré, selon un ordre de priorité à définir et selon l'information disponible.

Notre revue des données scientifiques sur la performance de la MS/MS vient confirmer les réserves soulevées dans les revues systématiques précédentes quant à la qualité des études. Ces réserves portent particulièrement sur les plans d'étude, la présentation des résultats, la sélection de la population étudiée et l'absence de standardisation par rapport à plusieurs facteurs pouvant affecter la qualité de l'analyse par MS/MS et par rapport aux tests de confirmation diagnostique. Les données scientifiques disponibles dérivent majoritairement d'études de cohortes prospectives provenant de programmes de dépistage néonatal. Cet état de fait tient à la difficulté, soulignée par plusieurs auteurs, de réaliser des études comparatives prospectives avec un groupe témoin approprié. Dans le cadre de ces programmes, la confirmation diagnostique, qui doit servir de test de référence, n'est réalisée que pour les patients ayant eu un résultat positif au test MS/MS, de sorte que la qualité de l'information sur les proportions de faux négatifs reste précaire.

Globalement, les résultats des différentes études révisées indiquent que la sensibilité, la valeur prédictive négative et la spécificité du test par MS/MS sont élevées, que ce soit pour le dépistage néonatal de groupes de maladies ou pour le dépistage néonatal sélectif de la PCU, de la TH1 et du MCADD. Il est toutefois possible que la sensibilité et la valeur prédictive négative aient été surestimées en raison de la précarité des données sur les faux négatifs. Par ailleurs, une variabilité considérable de la valeur prédictive positive a été notée, alors que la variation de la prévalence des erreurs innées du métabolisme d'une étude à l'autre était généralement faible. L'hétérogénéité des caractéristiques des populations étudiées, de l'âge au prélèvement sanguin, des choix des marqueurs

métaboliques, des valeurs seuils, des protocoles de classification des résultats de la MS/MS et des tests de confirmation diagnostique peut modifier la spécificité du test et expliquer la variabilité des valeurs prédictives positives.

Ces résultats de performance ne seraient pas automatiquement applicables si des modifications étaient apportées aux protocoles analytiques utilisés dans les études révisées. En effet, la technologie est encore en constante évolution sur le plan des procédés analytiques. Parmi les changements technologiques à l'horizon susceptibles de modifier la performance de la MS/MS de manière notable, notons l'intégration de l'analyse d'autres métabolites (succinylacétone) au protocole déjà utilisé pour le dépistage néonatal de la TH1, et la suppression de l'étape de la butylation dans la préparation des échantillons. La performance de ces nouvelles approches devra être rigoureusement évaluée avant implantation. De plus, le caractère évolutif de la technologie renforce l'importance de bien considérer les choix technologiques lors de l'implantation, de procéder à la validation analytique de toute modification des protocoles et d'instaurer des mécanismes continus d'assurance de la qualité.

Au delà des considérations liées à la performance de la technologie, la décision d'inclure ou non une maladie dans un programme de dépistage néonatal repose essentiellement sur la capacité du diagnostic précoce et de l'intervention subséquente de modifier favorablement le pronostic de la maladie. Sur le plan de l'utilité clinique pour les patients et leurs familles, le dépistage néonatal est justifié pour les trois maladies considérées, et ce, malgré les lacunes des données et malgré la diversité des enjeux soulevés par chacune d'elles. Notre revue confirme l'importance d'une analyse au cas par cas pour chacune des maladies considérées, puisque les options envisageables dépendent des caractéristiques spécifiques de chaque maladie, de l'état d'avancement des connaissances sur la maladie et de l'applicabilité des développements technologiques aux maladies d'intérêt.

- Pour le MCADD, le dépistage néonatal passe obligatoirement par la MS/MS, dont la performance compte parmi les meilleures pour cette maladie. La connaissance de l'ensemble du spectre des formes cliniques est limitée, particulièrement pour les formes moins graves, et la variabilité de l'expression phénotypique rend plus difficile la comparaison du pronostic avec et sans dépistage et prise en charge précoce. Toutefois, pour les formes graves, les avantages d'un traitement précoce sont convaincants. Il sera donc indispensable de réévaluer de façon périodique les bénéfices du dépistage néonatal de cette maladie grâce à une collecte continue de données.
- Pour la PCU, la littérature semble indiquer que la MS/MS génère moins de faux positifs que la technologie actuelle, mais compte tenu des résultats notés au Québec, cet avantage ne serait pas substantiel. D'après la littérature économique, le remplacement technologique serait efficient à partir du moment où il est effectué pour deux maladies, dont la PCU. Si la MS/MS était utilisée pour le dépistage du MCADD, le transfert technologique pour la PCU éviterait un dédoublement des étapes d'analyse et serait sans doute moins coûteux que de poursuivre en parallèle la méthode d'analyse actuelle.
- Pour la TH1, des données en faveur de l'efficacité du traitement au NTBC⁴ commencent à s'accumuler, corroborant l'utilité du dépistage néonatal au Québec. De nouvelles approches pour le dépistage de la TH1 sur la base du dosage des métabolites tyrosine et succinylacétone semblent prometteuses, mais doivent cependant être validées.

4. Le traitement au NTBC (2-(2-nitro-4-trifluorométhyl-benzoyl)-1,3-cyclohexanedione) est disponible sous le nom de nitisinone (Orfadin®).

La revue de la littérature économique vise à rendre compte des coûts ainsi que des rapports coût-efficacité et coût-utilité du dépistage néonatal sanguin par MS/MS. Cette littérature se caractérise par une grande variabilité dans les erreurs innées du métabolisme considérées, les données d'incidence, les probabilités d'incapacités neurologiques et de décès chez les enfants atteints de MCADD n'ayant pas eu de dépistage, et les mesures d'efficacité retenues⁵. Les évaluations tendent toutes à montrer l'efficacité de la MS/MS pour le dépistage néonatal de plusieurs erreurs innées du métabolisme, surtout lorsqu'elles ne peuvent être dépistées autrement, comme le MCADD. En fait, toutes les études s'accordent sur l'efficacité de la MS/MS à partir du moment où au moins deux maladies sont dépistées, dont la PCU. Soulignons enfin qu'aucune évaluation économique ne portait spécifiquement sur l'efficacité du dépistage de la TH1 par MS/MS.

La section économique fournit également des indications budgétaires sur certains coûts d'investissement et de fonctionnement inhérents à ce genre de dépistage. Une approche d'estimation des effets budgétaires a ainsi été retenue pour évaluer les coûts du dépistage par MS/MS de la PCU, de la TH1 et du MCADD. Des coûts différentiels annuels équivalents (CDAE) ont été estimés, ces derniers permettant de répartir sur plusieurs années les investissements considérables que représente l'acquisition des appareils de MS/MS et autres instruments ainsi que l'aménagement des locaux. Le CDAE exprime donc la valeur annuelle des ressources utilisées dans le cadre du dépistage néonatal sanguin par MS/MS. Les résultats montrent que, dans un contexte québécois, ce dépistage coûterait annuellement environ 255 231 \$ CA pour un laboratoire de dépistage néonatal, les coûts les plus importants étant ceux des appareils de MS/MS, de l'appareillage de soutien et du temps des techniciens de laboratoire. Les variations des coûts selon la durée de vie des appareils, la nature du contrat d'entretien et le nombre d'équivalents temps complet des techniciens sont présentées. Il importe enfin de souligner que notre estimation n'inclut pas les frais liés à la collecte des échantillons, à l'interprétation des résultats, au maintien de la banque de données, à la confirmation diagnostique et au suivi des patients et des familles. Ceux-ci seraient sensiblement les mêmes qu'avec les méthodes de dépistage actuelles.

La pertinence d'implanter le dépistage par MS/MS au Québec et le choix du moment le plus propice pour procéder à cette implantation dépendent, en plus des considérations scientifiques et techniques, d'un ensemble de facteurs d'ordre éthique, social, légal, économique et organisationnel. Certains de ces aspects sont abordés dans la présente évaluation, d'autres débordent du cadre de ce travail. C'est pourquoi diverses options sont présentées ci-dessous.

Pour les trois maladies étudiées, trois scénarios distincts sont à considérer par le décideur :

- 1) la réalisation d'une étude pilote sur plusieurs années sur le dépistage des trois maladies;
- 2) le report de l'introduction de la MS/MS jusqu'à ce que les études de validation pour le dosage de la succinylacétone soient complétées et qu'un protocole analytique unique pour le dépistage néonatal des trois maladies puisse être implanté d'emblée;
- 3) l'introduction de la MS/MS pour le dépistage de la PCU et du MCADD avec, pour la TH1, soit le maintien des méthodes actuelles de dépistage en attendant les résultats des études de validation précitées, soit un remplacement technologique graduel.

5. Les mesures d'efficacité pouvaient inclure les complications, hospitalisations, soins et traitements, incapacités neurologiques modérées ou graves, et décès évités.

Chaque scénario présente des avantages et des inconvénients et comporte différentes implications, tant sur le plan organisationnel que sur le plan de l'accès aux soins. La décision entre ces trois options repose sur des choix de valeurs, certes, mais dépend aussi d'enjeux plus concrets liés aux délais requis pour la mise en œuvre des étapes préparatoires à l'implantation, à la réalisation – au Québec ou ailleurs – de l'étude de validation du protocole simplifié pour le dépistage de la TH1, et aux difficultés anticipées dans l'éventualité d'une implantation par étapes de la MS/MS. La décision quant au moment le plus opportun pour implanter la MS/MS impliquera un compromis entre favoriser un accès plus rapide aux services ou privilégier l'introduction de la technologie sur la base de données plus rigoureuses et (ou) applicables au Québec. Des données plus poussées sur les protocoles d'analyse plus récents pour la TH1 pourraient dériver d'une étude de validation. Le Québec serait une région propice pour réaliser une telle étude. Une étude pilote, quant à elle, permettrait de colliger des données épidémiologiques et génétiques sur le MCADD et d'apprécier les coûts directement applicables au Québec. Par contre, pour le MCADD, un tel projet pilote ne semble pas de nature à fournir dans un délai raisonnable les données requises pour apporter une réponse définitive à la question des bénéfices du dépistage néonatal sur le plan du pronostic à long terme. Il sera néanmoins indispensable de réévaluer de façon périodique les bénéfices du dépistage néonatal du MCADD.

Quel que soit le choix retenu, l'implantation de la MS/MS ne devra pas se faire de manière précipitée, d'autres questions devant être réglées avant d'y procéder. La politique concernant le consentement implicite au dépistage néonatal doit être révisée, d'autant plus que la procédure adoptée au Québec pour justifier l'inclusion du dépistage néonatal dans les soins de routine pose problème si une décision est prise quant à l'ajout d'une maladie supplémentaire au programme. La conduite à tenir à l'égard du dépistage d'erreurs innées du métabolisme non ciblées et du protocole de confirmation diagnostique du MCADD devront faire l'objet d'un consensus. Une analyse plus poussée de la faisabilité d'implanter ce changement technologique devra également être menée, en considérant entre autres les coûts d'implantation et de fonctionnement selon le scénario envisagé. À chacune des étapes de mise en œuvre, les considérations organisationnelles devront être prises en compte pour optimiser de façon prospective les pratiques et générer les données nécessaires à l'évaluation continue de la performance et à l'évaluation périodique de la pertinence des choix qui seront faits.

Enfin, on ne peut passer sous silence l'inquiétude que soulève souvent l'utilisation de la technologie MS/MS en mode balayage, qui permet la détection de plus d'une trentaine d'erreurs innées du métabolisme. Une fois la technologie MS/MS en place, une pression accrue s'exercera pour élargir le dépistage néonatal à plusieurs autres erreurs innées du métabolisme. Cette pression viendra des professionnels de la santé, de l'industrie ainsi que d'associations de parents et du grand public, de plus en plus informés grâce à Internet. Les arguments alimentant cette pression incluent les coûts minimes engagés par l'ajout d'autres erreurs innées du métabolisme une fois que la technologie est en place, l'intérêt de colliger des données pour la recherche, les bénéfices familiaux et l'exploitation de ce qui est considéré comme le principal avantage de la MS/MS, à savoir sa capacité de doser simultanément plusieurs métabolites. En aucun cas ne devrait-on céder à la tentation d'ouvrir la voie au dépistage d'autres maladies sans procéder à une évaluation des preuves et des critères devant guider l'implantation d'un programme de dépistage populationnel. Enfin, l'élargissement du dépistage néonatal à d'autres erreurs innées du métabolisme doit nécessairement être précédé d'une évaluation préalable et de la mise en place de solutions adéquates aux problèmes soulevés dans ce rapport, notamment ceux relatifs à l'information des parents et à la disponibilité d'un réseau efficace de prise en charge et de suivi par des professionnels compétents.

ABBREVIATIONS ET ACRONYMES

ACIEM	Advisory Committee on Inborn Errors of Metabolism
ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
ADN	Acide désoxyribonucléique
AETMIS	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
AFDPHE	Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant
ARG	Déficit en arginase
ASL	Déficit en arginosuccinate lyase
ASS	Déficit en arginosuccinate synthétase ou citrullinémie
AVAQ	Année de vie ajustée par la qualité
β-KT	Déficit en « beta-ketothiolase »
C2	Acétylcarnitine
C3	Propionylcarnitine
C4	Butyrylcarnitine
C5	Isovalerylcarnitine
C6	Hexanoylecarnitine
C8	Octanoylecarnitine
C10	Décanoylecarnitine
C12	Dodécanoylecarnitine
CAH	<i>Congenital adrenal hyperplasia</i> (hyperplasie congénitale surrénalienne)
CDAE	Coût différentiel annuel équivalent
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CID	<i>Collision Induced Dissociation</i>
CPTII	Déficit en carnitine palmitoyltransférase II
ESI	<i>Electrospray ionisation</i>
ETC	Équivalent temps complet
FAH	Fumarylacétoacétate hydrolase
GAI	Acidémie glutarique de type I
GAI	Acidémie glutarique de type II
HMG	Déficit en 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA lyase
HMO	Health Maintenance Organization (organisation de soins de santé intégrés)
HPA	Hyperphénylalaninémie
HPLC	<i>High performance liquid chromatography</i>
ICER	<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i> (rapport coût-efficacité différentiel)
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec

IVA	Acidémie isovalérique
LC	<i>Liquid Chromatography</i>
LCHADD	<i>Long Chain Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency</i>
MADD	<i>Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency</i>
MAS	Medical Advisory Secretariat
MCAD	<i>Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase</i>
MCADD	<i>Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency</i>
3-MCC	Déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase
MMA	Acidémie méthylmalonique
MRM	<i>Multiple Reaction Monitoring</i>
M/SCHADD	<i>Medium/Short Chain-L-3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency</i>
MS/MS	Spectrométrie de masse en tandem
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
MSUD	<i>Maple Syrup Urine Disease</i> (leucinoase aiguë ou maladie du sirop d'érable)
m/z	Masse moléculaire/charge (ratio)
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NTBC	2-(2-nitro-4-trifluorométhyl-benzoyl)-1,3-cyclohexanedione
PA	Acidémie propionique
PAH	Phénylalanine hydroxylase
PCU	Phénylcétonurie
Phe	Phénylalanine
SAC	Succinylacétone
SCADD	<i>Short Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency</i>
SOP	<i>Standard operating procedures</i>
SRM	<i>Single Reaction Monitoring</i>
TFP	<i>Trifunctional protein deficiency</i> (déficit en protéine trifonctionnelle)
TH1	Tyrosinémie héréditaire de type 1
VLCADD	<i>Very Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency</i>

GLOSSAIRE

Antibiogramme

Examen bactériologique permettant d'apprécier la sensibilité d'une bactérie à divers antibiotiques.

Allèles

Variantes d'un gène qui diffèrent par leur séquence nucléotidique.

Analyse coût-efficacité

Méthode d'évaluation économique consistant à comparer différentes modalités d'intervention, dans laquelle les coûts sont exprimés en unités monétaires et les indicateurs d'efficacité en unités non monétaires (naturelles).

Analyse coût-utilité

Méthode d'évaluation économique consistant à comparer différentes modalités d'intervention, dans laquelle les coûts sont exprimés en unités monétaires et les indicateurs d'efficacité sont exprimés en années de vie ajustées par la qualité (AVAQ).

Biais d'incorporation

Erreur due à l'incorporation des résultats du test évalué dans la détermination du diagnostic final (test de référence), la concordance entre les résultats des deux tests conduisant à une surestimation des critères de performance du test à l'étude.

Biais de sélection

Erreur due à des différences systématiques dans les caractéristiques des personnes qui sont incluses dans une étude ou en sont exclues pouvant en invalider les résultats.

Effet fondateur

Fréquence élevée d'une ou de plusieurs mutations chez les descendants d'un petit groupe d'ancêtres communs en raison d'un isolement géographique ou ethnique.

Efficacité théorique

L'efficacité d'un médicament ou d'une intervention reflète dans quelle mesure un effet favorable est atteint dans des circonstances idéales.

Efficience

L'efficience d'un traitement ou d'une intervention reflète dans quelle mesure un effet favorable est atteint avec les ressources disponibles.

Étude prospective

Un plan d'étude est dit prospectif si un groupe de personnes est suivi afin de déceler l'apparition d'une maladie ou d'autres issues d'intérêt.

Étude rétrospective

Un plan d'étude est dit rétrospectif si une partie des données colligées pour l'analyse, qu'il s'agisse de facteurs d'exposition ou des issues d'intérêt, concernent des événements antérieurs au début de l'étude.

Gène

Unité physique et fonctionnelle de l'hérédité constituée d'une séquence de nucléotides située à un locus spécifique sur un chromosome donné et codant généralement pour une protéine ayant une fonction spécifique.

Génotype

Constitution génétique d'un individu, par opposition au phénotype. Par extension, constitution génétique au niveau d'un ou de plusieurs locus spécifiques.

Groupe témoin ou de comparaison

Groupe de sujets observés au cours d'une étude servant de base de comparaison pour l'évaluation des effets d'une exposition ou d'une intervention.

Hétérozygote

Génotype ou, par extension, individu ayant deux allèles différents au même locus, soit deux allèles mutés dans le cas d'hétérozygotes composites, soit un allèle muté et un allèle non muté.

Hétérozygote composite

Génotype ou, par extension, individu ayant deux allèles mutés différents au même locus.

Homozygote

Génotype ou, par extension, individu ayant deux allèles identiques au même locus.

Incidence

Mesure du nombre de nouveaux cas d'une maladie apparaissant pendant une période donnée dans une population donnée.

Intervalle de confiance (IC)

Intervalle numérique à l'intérieur duquel se situe le véritable paramètre (moyenne, proportion ou taux) selon un niveau de probabilité prédéterminé (par exemple 95 %).

Ions fils/fragments

Fragments chargés (positivement ou négativement) ou neutres provenant de la fragmentation des ions parents/précurseurs après le passage de ces derniers dans la chambre de collision du spectromètre de masse en tandem.

Ions parents/précurseurs

Molécules intactes du mélange initial à analyser par spectrométrie de masse en tandem qui, après avoir été ionisées, sont séparées et quantifiées dans le premier spectromètre de masse.

Méta-analyse

Méthode statistique utilisée pour combiner les résultats de différentes études afin d'obtenir une estimation quantitative de l'effet d'une même exposition ou intervention sur une issue donnée.

Mutation

Tout changement dans la séquence d'ADN pouvant entraîner des manifestations pathologiques.

Pénétrance

Pourcentage d'individus porteurs d'un génotype déterminé chez qui l'expression phénotypique qui y est associée se manifeste.

Phénotype

Manifestation apparente de la constitution du génome sous la forme d'un trait morphologique, d'un syndrome clinique ou de caractéristiques physiologiques telles que des variations qualitatives ou quantitatives du produit final d'expression d'un gène (protéine ou métabolite).

Prévalence

Mesure du nombre de cas d'une maladie existant à un moment donné dans une population donnée, sans distinction entre les anciens et les nouveaux cas.

Sensibilité

Critère de performance d'un test diagnostique ou de dépistage qui mesure sa capacité à détecter correctement les personnes réellement atteintes d'une maladie (ou présentant un facteur de risque ou un problème de santé). La sensibilité d'un test se mesure par la proportion de personnes réellement atteintes qui ont un résultat positif.

Séquençage

Détermination de l'ordre linéaire des composants de l'ADN.

Spécificité

Critère de performance d'un test diagnostique ou de dépistage qui mesure sa capacité à détecter correctement les personnes qui n'ont pas la maladie ciblée (ou ne présentent pas le facteur de risque ou le problème de santé ciblés). La spécificité d'un test se mesure par la proportion de personnes qui n'ont pas la maladie et qui ont un résultat négatif.

Valeur prédictive négative

Probabilité qu'une personne ayant un résultat négatif n'ait pas la maladie ou ne la développe pas.

Valeur prédictive positive

Probabilité qu'une personne ayant un résultat positif ait la maladie ou la développe.

Valeur seuil

Valeur qui sert de limite pour la classification des résultats d'un test en valeurs considérées comme normales et anormales.

Validité

La validité d'un instrument de mesure reflète sa capacité à mesurer ce qu'il devrait mesurer, et la validité d'une étude traduit à quel point elle est exempte de biais.

Validité analytique

Capacité d'un test à mesurer la propriété ou la caractéristique qu'il est destiné à mesurer.

Validité clinique

Capacité d'un test à établir le diagnostic d'une maladie ou à prédire son apparition.

Validité externe

La validité externe d'une étude exprime dans quelle mesure ses résultats peuvent être généralisés à d'autres populations que la population recrutée pour l'étude.

TABLE DES MATIÈRES

LA MISSION.....	i
NOTE AUX LECTEURS.....	ii
AVANT-PROPOS.....	iii
REMERCIEMENTS.....	iv
RÉSUMÉ.....	vi
ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES.....	xi
GLOSSAIRE.....	xiii
1 INTRODUCTION.....	1
2 OBJECTIFS ET MÉTHODE DE LA REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	2
2.1 Stratégies de recherche bibliographique.....	2
2.2 Sélection des articles et extraction des données.....	3
2.3 Évaluation de la qualité des études.....	3
3 REVUE DES MALADIES.....	4
3.1 La phénylcétonurie.....	4
3.2 La tyrosinémie héréditaire de type 1.....	5
3.3 Le déficit en <i>Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase</i>	6
4 LA SPECTROMÉTRIE DE MASSE EN TANDEM.....	9
5 LA PERFORMANCE DE LA MS/MS POUR LE DÉPISTAGE NÉONATAL DES ERREURS INNÉES DU MÉTABOLISME.....	11
5.1 Revues systématiques.....	11
5.2 Études primaires.....	12
5.2.1 Qualité des études.....	13
5.2.2 Résultats des études retenues.....	15
5.2.3 Sommaire.....	22
6 LES ASPECTS ÉCONOMIQUES.....	25
6.1 Revue de la littérature.....	25
6.2 Méthode d'estimation des coûts.....	26
6.2.1 Sources d'information.....	27
6.2.2 Résultats.....	27
6.3 Sommaire.....	28
7 LES ENJEUX ÉTHIQUES, PSYCHOSOCIAUX ET ORGANISATIONNELS DU DÉPISTAGE NÉONATAL.....	30
8 DISCUSSION.....	32

9	CONCLUSION.....	39
ANNEXE A	CRITÈRES D'ADMISSIBILITÉ POUR LA SÉLECTION DES ARTICLES.....	42
ANNEXE B	PRÉVALENCE DE LA PCU.....	44
ANNEXE C	PRÉVALENCE DE LA TH1.....	45
ANNEXE D	PRÉVALENCE DU MCADD ET DE LA MUTATION COMMUNE.....	46
ANNEXE E	L'ANALYSE MS/MS.....	50
ANNEXE F	PRINCIPALES ÉTAPES DE L'ANALYSE DU PROFIL DES ACIDES AMINÉS ET DES ACYLCARNITINES.....	53
ANNEXE G	AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DE LA MS/MS.....	54
ANNEXE H	SÉLECTION DES ARTICLES PRIMAIRES SUR LA PERFORMANCE DE LA MS/MS.....	56
ANNEXE I	CARACTÉRISTIQUES DES ÉTUDES PRIMAIRES SUR LA PERFORMANCE DE LA MS/MS.....	58
ANNEXE J	PERFORMANCE DE LA MS/MS POUR LE DÉPISTAGE NÉONATAL DE GROUPES D'ERREURS INNÉES DU MÉTABOLISME.....	60
ANNEXE K	ASPECTS ÉCONOMIQUES : REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	62
ANNEXE L	ASPECTS ÉCONOMIQUES : ESTIMATION DES COÛTS.....	67
ANNEXE M	TABLEAU SYNTHÈSE DES ENJEUX LIÉS AU DÉPISTAGE NÉONATAL.....	68
ANNEXE N	SCÉNARIOS DÉCISIONNELS PROPOSÉS.....	70
	RÉFÉRENCES.....	72

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Résultats de la performance de la MS/MS pour le dépistage sélectif de la PCU.....	16
Tableau 2	Résultats de la performance de la MS/MS pour le dépistage sélectif de la TH1.....	19
Tableau 3	Résultats de la performance de la MS/MS pour le dépistage sélectif du MCADD.....	21
Tableau 4	Estimation des coûts différentiels du dépistage néonatal sanguin par MS/MS pour un laboratoire au Québec.....	29
Tableau A-1	Critères d'inclusion des articles portant sur l'incidence ou la prévalence des maladies.....	42
Tableau A-2	Critères d'inclusion des articles portant sur le traitement des maladies.....	43
Tableau B-1	Études québécoises ou canadiennes sur la prévalence des hyperphénylalaninémies (HPA).....	44
Tableau C-1	Prévalence de la tyrosinémie de type 1 au Canada.....	45

Tableau D-1	Prévalence du MCADD dépisté par MS/MS	46
Tableau D-2	Prévalence des homozygotes pour la mutation A985G dans les cas de MCADD détectés par dépistage néonatal par MS/MS.....	48
Tableau D-3	Prévalence estimée des homozygotes A985G dans la population d'après la proportion de porteurs de cette mutation.....	49
Tableau F-1	Principales étapes de l'analyse concomitante par MS/MS du profil des acides aminés et des acylcarnitines dans le cadre du dépistage néonatal.....	53
Tableau I-1	Caractéristiques générales des études retenues pour le chapitre sur la performance de la MS/MS pour le dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme	58
Tableau J-1	Performance de la MS/MS pour le dépistage de groupes d'erreurs innées du métabolisme	60
Tableau K-1	Description des études économiques sur le dépistage néonatal sanguin par MS/MS	62
Tableau L-1	Prix moyen des réactifs utilisés pour le dépistage néonatal sanguin par MS/MS	67
Tableau L-2	Tarifs horaires des professionnels affectés au dépistage par MS/MS	67
Tableau M-1	Enjeux du dépistage néonatal.....	68
Tableau N-1	Options proposées pour le passage à la spectrométrie de masse en tandem	70

LISTE DES FIGURES

Figure E-1	Dispositif MS/MS	50
Figure H-1	Littérature publiée avant 2000.....	56
Figure H-2	Littérature publiée à partir de 2000.....	57

Les erreurs innées du métabolisme sont des maladies métaboliques héréditaires causées par des mutations au sein de gènes codant pour des enzymes jouant un rôle dans plusieurs voies métaboliques importantes. La majorité de ces maladies touchent le métabolisme des acides aminés, des acides gras ou des acides organiques. La transmission héréditaire des mutations est le plus souvent autosomique récessive. Bien que l'incidence individuelle de ces maladies soit faible (1:10 000-1:1 000 000), leur incidence collective (1:3 500) est élevée. Le fardeau de ces maladies sur le plan de la morbidité et de la mortalité infantile est donc considérable [Marsden *et al.*, 2006; Raghuvver *et al.*, 2006; Millington, 2002].

Le programme québécois de dépistage sanguin des maladies génétiques chez le nouveau-né cible tous les nouveau-nés québécois pour le dépistage de trois maladies génétiques, soit la phénylcétonurie (PCU) depuis 1969, la tyrosinémie héréditaire de type 1 (TH1) depuis 1970, et l'hypothyroïdie congénitale depuis 1974. Cette dernière n'est pas discutée dans ce rapport, car elle n'est pas dépistable par la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS). Le dépistage de la PCU repose sur le dosage de la phénylalanine par fluorométrie. Celui de la TH1 nécessite deux dosages en première ligne d'analyse, soit le dosage semi-quantitatif de la succinylacétone et le dosage de la tyrosine par fluorométrie, ainsi qu'un dosage quantitatif de la succinylacétone en deuxième ligne [Laflamme *et al.*, 2006].

L'utilisation de la technologie MS/MS pour l'analyse néonatale des acides aminés et des acylcarnitines remonte au début des années 1990 [Banta-Wright et Steiner, 2004; Carpenter et Wiley, 2002; Millington *et al.*, 1990]. La MS/MS a le potentiel de dépister plus d'une trentaine d'erreurs innées du métabolisme en une étape analytique unique [Chace *et al.*, 1996; 1995; 1993; Rashed *et al.*, 1995]. Certaines de ces maladies ne peuvent pas être dépistées par d'autres technologies. L'analyse se fait généralement en deux minutes sur un échantillon de sang séché prélevé au talon du nouveau-né quelques jours après sa naissance [Clarke, 2002].

Plusieurs États européens et américains, de même que certaines provinces canadiennes, ont récemment réévalué leurs programmes de dépistage néonatal pour considérer la pertinence d'introduire la MS/MS et d'élargir les indications du dépistage à d'autres maladies [Lukacs et Santer, 2006; Tran *et al.*, 2006; Watson *et al.*, 2006; Health Council of the Netherlands, 2005; Pandor *et al.*, 2004; MAS, 2002; Pollitt *et al.*, 1997; Seymour *et al.*, 1997]. Dans plusieurs États, cette réévaluation a entraîné l'adoption de la technologie et un accroissement du nombre d'erreurs innées du métabolisme incluses dans les programmes de dépistage néonatal, leur nombre variant de 2 à plus de 29 selon les régions [Garg et Dasouki, 2006]. Au Canada, les décisions concernant le dépistage néonatal sont de compétence provinciale. Sept provinces canadiennes utilisent la MS/MS pour le dépistage néonatal de 3 à 28 erreurs innées du métabolisme ou sont sur le point de l'introduire. 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]. C'est dans ce contexte que l'AETMIS a reçu un mandat du MSSS pour évaluer la pertinence d'introduire la MS/MS au Québec pour le dépistage néonatal sanguin des erreurs innées du métabolisme.

OBJECTIFS ET MÉTHODE DE LA REVUE DE LA LITTÉRATURE

Après un examen attentif des revues systématiques et un survol des données québécoises disponibles, il a été convenu que l'AETMIS examinera dans un premier temps la pertinence de remplacer par la MS/MS les méthodes actuellement en vigueur pour le dépistage néonatal de la PCU et de la TH1 et d'introduire le dépistage néonatal du déficit en *Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase* (MCADD). L'élargissement du dépistage néonatal à d'autres maladies pourrait éventuellement faire l'objet d'un travail ultérieur. Le présent rapport sommaire, qui est un résumé d'un rapport technique [Makni *et al.*, 2007] produit à la suite de la demande du MSSS, présente d'abord la méthodologie utilisée pour la revue des données scientifiques, puis une revue de l'évolution naturelle des trois maladies considérées, de leur épidémiologie et de leur prise en charge. Suivent une description de la technologie MS/MS et une analyse critique des données scientifiques sur sa performance. Viennent ensuite une analyse des coûts d'investissement et de fonctionnement, l'étude des enjeux éthiques, sociaux et organisationnels liés à l'implantation de cette technologie et, enfin, la discussion et les conclusions pouvant être tirées de cette revue.

Il est à noter que ce travail, fondé sur les approches usuelles de l'évaluation des technologies de la santé, aborde ce dossier sous l'angle d'une revue critique des données scientifiques, contextualisées à la lumière de la situation au Québec, pour chacune des questions posées, et ne traite pas de tous les critères ou enjeux pertinents à la prise de décision à l'égard d'un programme de dépistage néonatal. La résolution de certains problèmes complexes d'ordre éthique ou légal posés par le dépistage néonatal en général déborde du cadre de cette étude et nécessiterait un débat sociétal plus large.

2.1 Stratégies de recherche bibliographique

La recherche bibliographique a été effectuée séparément pour les divers volets de ce travail : la performance de la MS/MS pour le dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme, la revue de chacune des maladies considérées, soit la PCU, la TH1 et le MCADD, et les données économiques. Des articles repérés par ces stratégies de recherche, ceux débattant d'enjeux éthiques, psychosociaux ou organisationnels ont servi pour la discussion des enjeux liés au dépistage néonatal par MS/MS (chapitre 7). La recherche bibliographique principale a été réalisée entre juillet et décembre 2005. Par la suite, des veilles mensuelles ont été instaurées jusqu'en août 2006⁶. Trois bases de données ont été utilisées pour la recherche principale, à savoir Embase, Pubmed et Cochrane, alors que les veilles mensuelles se sont poursuivies sur les deux dernières uniquement. De plus, une recherche de la littérature grise a été effectuée par divers moteurs de recherche. Des sites Internet consacrés au dépistage chez les nouveau-nés et à la génétique ont également été exploités, ainsi que les bases de données spécialisées en évaluation des technologies de la santé.

Les stratégies de recherche bibliographique sont décrites dans le rapport technique [Makni *et al.*, 2007]. Y sont présentés les combinaisons de mots clés utilisées ainsi que les filtres appliqués pour centrer la revue des trois maladies sur les thèmes du dépistage, du diagnostic, du pronostic, de l'incidence/prévalence⁷, de l'épidémiologie

6. Nous avons toutefois vérifié si des articles clés ont été publiés entre septembre 2006 et janvier 2007.

7. Dans la littérature, les termes incidence et prévalence sont utilisés de manière interchangeable pour les erreurs innées du métabolisme.

et du traitement. Toutes les stratégies de recherche bibliographique, à quelques exceptions près, ont été restreintes à la littérature publiée à partir de 2000. Pour le volet « performance de la MS/MS » et pour le thème « dépistage » de la revue des trois maladies, la littérature publiée à partir de 1995 a été examinée, alors que pour le thème « incidence/prévalence » de la TH1 et du MCADD, aucune limite inférieure de date n'a été imposée. Des restrictions sur le plan du type d'articles ont été également appliquées : seuls des articles de type revue, consensus ou recommandations ont été sélectionnés pour les thèmes « diagnostic » et « pronostic » de toutes les maladies et pour les thèmes « incidence/prévalence », « épidémiologie » et « traitement » de la PCU. Enfin, pour les thèmes « performance de la MS/MS », « incidence/prévalence » et « traitement » des maladies, les références des articles sélectionnés ont été examinées pour rechercher d'autres articles pertinents.

2.2 Sélection des articles et extraction des données

La sélection des articles pertinents a été réalisée par un seul réviseur selon les critères d'admissibilité détaillés à l'annexe A. L'extraction des données a été réalisée de façon systématique selon des fiches d'extraction préétablies pour les études sur la performance et sous forme de tableaux pour les études sur l'incidence/prévalence et le traitement des maladies. Cette extraction a également été réalisée par un seul réviseur, avec consultation d'un conseiller scientifique pour clarifier les problèmes d'interprétation et contact avec les auteurs de l'article lorsque cela était jugé pertinent. Dans nombre de cas, nous n'avons pas été en mesure de clarifier les chiffres présentés⁸, et ce, malgré de multiples efforts pour communiquer avec les auteurs. Pour une étude [Yoon *et al.*, 2005], ces circonstances nous ont obligés à exclure totalement la référence, alors que pour d'autres, plusieurs scénarios ont été considérés pour le calcul des critères de performance.

2.3 Évaluation de la qualité des études

Pour les études sur la performance de la MS/MS, une liste de critères de qualité a été élaborée sur la base de l'outil QUADAS [Whiting *et al.*, 2006; 2003] et des recommandations du National Health and Medical Research Council [NHMRC, 2000]. Des notes n'ont pas été octroyées, mais les critères sélectionnés ont été discutés point par point afin de dresser un bilan détaillé de la qualité de la littérature révisée.

8. Chiffres concernant, par exemple, le nombre de sujets perdus de vue ou dont le diagnostic n'avait pas été confirmé.

Le tableau clinique et les aspects génétiques des trois maladies considérées, soit la PCU, la TH1 et le MCADD, sont brièvement présentés ici. Il s'agit de trois maladies autosomiques récessives⁹. Les données épidémiologiques pour le Québec et le Canada sont fournies lorsqu'elles sont disponibles. Les données récentes sur l'efficacité du traitement sont également discutées, puisque la contribution du dépistage néonatal au pronostic dépend dans une large mesure de l'efficacité de la prise en charge précoce.

3.1 La phénylcétonurie

La phénylcétonurie (PCU) est une maladie héréditaire causée par un déficit de l'enzyme phénylalanine hydroxylase provoquant une augmentation du taux de phénylalanine dans le sang appelée hyperphénylalaninémie. Les patients non traités présentent une déficience intellectuelle et des troubles neurologiques graves. Le gène impliqué est le *PAH*, c'est-à-dire le gène codant pour l'enzyme phénylalanine hydroxylase, dans lequel au moins 524 mutations ont été identifiées. Parmi les affections causées par des mutations dans le gène *PAH*, deux formes principales sont généralement définies¹⁰, soit la PCU et l'hyperphénylalaninémie non-PCU. Lorsque le résultat d'un test de dépistage s'avère positif, des tests de confirmation doivent être effectués afin de déterminer la cause précise de l'hyperphénylalaninémie chez le nouveau-né. En effet, alors qu'un régime pauvre en phénylalanine doit être instauré le plus rapidement possible pour la PCU, la diète à vie n'est pas requise pour l'hyperphénylalaninémie non-PCU. Notons que, selon les données québécoises les plus récentes, l'hyperphénylalaninémie non-PCU représenterait jusqu'à 50 % de toutes les hyperphénylalaninémies [Laflamme *et al.*, 2006].

Les patients qui sont dépistés tôt et qui sous traitement normalisent leur taux de phénylalanine sérique n'ont pas d'atteintes neurologiques et ont un quotient intellectuel normal. Ainsi, les bénéfices d'un traitement instauré tôt pour la PCU sont bien établis. Il est maintenant conseillé de poursuivre ce traitement tout au long de la vie des patients [Feillet, 2006; Koch *et al.*, 2002], et un suivi par des experts est nécessaire afin de coordonner la surveillance des niveaux de phénylalanine sérique et de fournir le soutien et l'information nécessaires [Abadie *et al.*, 2005; Camfield *et al.*, 2004; Donlon *et al.*, 2004; Hanley, 2004]. Une attention particulière doit être accordée aux femmes en âge de procréer, puisque l'hyperphénylalaninémie maternelle, qu'elle résulte d'une PCU ou d'une hyperphénylalaninémie non-PCU, peut avoir des conséquences nocives sur le développement du fœtus.

L'incidence de la PCU n'est pas uniforme à travers le monde et est apparemment plus élevée dans les populations européennes et chinoises. En ce qui a trait à la situation canadienne, une étude a estimé l'incidence de la PCU à 4,5 cas sur 100 000 naissances. Il est à noter cependant que les estimations varient selon les provinces (annexe B). Au

9. Une transmission autosomique récessive signifie qu'une personne atteinte a deux gènes mutés et qu'elle a reçu un gène muté de chacun de ses parents (qui ne sont généralement pas atteints eux-mêmes, mais sont plutôt des porteurs sains, ayant chacun un gène muté et un gène normal).

10. La distinction est basée sur des niveaux différents de phénylalanine sérique ainsi que sur la tolérance à la phénylalanine contenue dans la diète. Il est à noter que la nomenclature utilisée dans la littérature peut varier : ainsi, la PCU peut être subdivisée en PCU classique et en PCU atypique; l'hyperphénylalaninémie non-PCU peut aussi être désignée comme « bénigne ».

Québec, la prévalence serait de 4 cas sur 100 000 naissances, ce qui équivaudrait à trois nouveau-nés atteints annuellement [Laflamme *et al.*, 2006].

Bien que la PCU soit l'une des erreurs innées du métabolisme les mieux connues, plusieurs questions demeurent quant à son traitement et à son pronostic. Ces questions portent entre autres sur le développement neurologique à long terme [Burgard *et al.*, 2000], le régime à l'âge adulte [Hanley, 2004], le suivi des femmes enceintes atteintes de PCU [Kalter, 2003], les suppléments protéiniques du régime [Rutherford et Poustie, 2005], l'amélioration de la composition et de la qualité des produits de régime [Feillet, 2006; Macdonald *et al.*, 2004; van Spronsen *et al.*, 2001a; 2001b], l'adhésion au régime [Mackner *et al.*, 2001], la physiopathologie de la PCU [NIH Consensus Development Panel, 2001] et l'efficacité des traitements alternatifs [Feillet, 2006; Spaapen et Rubio-Gozalbo, 2003; NIH Consensus Development Panel, 2001].

Les revues systématiques sur le traitement de la PCU révèlent des lacunes sur le plan de la qualité des études qui ont examiné son efficacité, mais la pertinence du dépistage néonatal et de l'instauration précoce du traitement n'est nullement remise en question [Rutherford et Poustie, 2005; Macdonald *et al.*, 2004; van Spronsen *et al.*, 2001a; 2001b; Poustie et Rutherford, 2000a; 2000b]. La PCU est souvent considérée comme une maladie modèle au regard des buts et des résultats du dépistage néonatal, en place dans de nombreux pays depuis presque 40 ans [Donlon *et al.*, 2004].

3.2 La tyrosinémie héréditaire de type 1

La tyrosinémie héréditaire de type 1 (TH1) est une maladie métabolique résultant d'un déficit de la fumarylacétoacétate hydrolase (FAH), la dernière enzyme qui intervient dans la voie catabolique de la tyrosine. Le dysfonctionnement de l'enzyme FAH entraîne l'accumulation de métabolites de la tyrosine, dont la succinylacétone. L'accumulation de ces métabolites entraîne des effets toxiques hépatiques et rénaux ainsi que des crises neurologiques. Dans le gène codant pour la FAH, quelque 44 mutations ont été identifiées, mais une mutation située au niveau de l'intron 12 (IVS12+5g → a) explique la plupart des cas de TH1 dans la population canadienne-française et environ le tiers des cas dans le monde. Deux formes cliniques de TH1 ont été définies sur la base de la gravité de la maladie et de l'âge au diagnostic. La forme aiguë, qui représente environ 75 % des cas, apparaît le plus souvent dès les premières semaines de vie du nourrisson et se manifeste par des signes d'insuffisance hépatique grave. Sans traitement, la majorité de ces enfants décèdent dans la première année de vie [Ashorn *et al.*, 2006; Scott, 2006; Mitchell *et al.*, 2001]. La forme chronique se déclare habituellement après l'âge de six mois. Elle se caractérise par un dysfonctionnement hépatique et rénal et une croissance pondérale insuffisante. Le risque de développement d'un carcinome hépatique pourrait aller jusqu'à 37 % chez les enfants non traités [Scott, 2006; Mitchell *et al.*, 2001]. Dans les deux formes, les enfants peuvent présenter des crises neurologiques graves, cause majeure de mortalité et de morbidité. Sous diète restrictive, la survie à deux ans des enfants atteints est de 29 % lorsque les premiers symptômes apparaissent avant l'âge de deux mois, de 74 % lorsqu'ils apparaissent entre l'âge de deux à six mois, et de 96 % lorsqu'ils surviennent après l'âge de six mois (forme chronique). Cependant, la survie à 10 ans chute à 30 % dans le groupe dont le diagnostic a été établi entre l'âge de deux à six mois, et à environ 60 % dans le groupe dont le diagnostic a été établi après l'âge de six mois [van Spronsen *et al.*, 1994].

La prévalence de la TH1 dans le monde est estimée à environ 1 cas par 100 000 à 120 000 naissances. La prévalence de la maladie est surtout élevée en Scandinavie et au Québec [Mitchell *et al.*, 2001]. Comme l'illustre l'annexe C, au Québec, la

prévalence est estimée à 6 sur 100 000, ce qui équivaldrait à quatre nouveau-nés atteints annuellement, alors qu'elle serait de 54 sur 100 000 au Saguenay–Lac-Saint-Jean en raison d'un effet fondateur¹¹ [De Braekeleer et Larochelle, 1990].

Dans les années 1970, le traitement consistait en une diète alimentaire très stricte, pauvre en tyrosine, en phénylalanine et en méthionine dès le diagnostic de la maladie. Dans la décennie qui a suivi, la transplantation hépatique s'est imposée comme la seule option thérapeutique efficace [Ashorn *et al.*, 2006; Scott, 2006]. Actuellement, le traitement de la TH1 repose sur une thérapie pharmacologique à base de NTBC¹² accompagnée d'une diète restrictive en protéines, la greffe hépatique n'étant utilisée que lors de l'échec de la thérapie au NTBC. Une vaste étude clinique multicentrique regroupant plus de 300 patients traités avec le NTBC à travers le monde est en cours. Les résultats intérimaires indiquent une amélioration du tableau clinique chez 90 % des patients présentant la forme aiguë, comparativement à 75 % des patients souffrant de la forme chronique [Holme et Lindstedt, 2000]. Une amélioration de la fonction hépatique et du profil métabolique des patients ainsi qu'une diminution du nombre d'hépatocarcinomes ont été constatés [Holme et Lindstedt, 2000; 1998]. Une analyse préliminaire des données québécoises colligées dans le cadre de cet essai clinique multicentrique semble indiquer que le nombre de transplantations hépatiques et le nombre de décès ont également diminué de façon statistiquement significative¹³ [Quebec NTBC Study Group, 2005]

Ces résultats démontrent l'importance d'un diagnostic et d'une prise en charge précoces. Par contre, les conséquences à long terme du traitement sont encore méconnues étant donné le recul limité dont on dispose en ce qui a trait à son utilisation. Bien que le dépistage néonatal universel de la TH1 au Québec ait été instauré avant qu'un traitement efficace ne soit disponible, les données accumulées depuis quelques années, quoique toujours préliminaires, semblent montrer qu'il existe un avantage réel à dépister cette maladie.

3.3 Le déficit en Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase

Le déficit en MCAD (*Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase*), ou MCADD, résulte de la défaillance d'une enzyme, la MCAD, qui joue un rôle important dans la production d'énergie à partir des acides gras pendant les périodes de jeûne ou de stress métabolique [Grosse *et al.*, 2006b; Goddard, 2004; Olpin, 2004; Roe et Ding, 2001]. Le déficit en MCAD se caractérise par une accumulation dans le plasma d'acylcarnitines¹⁴ due au catabolisme incomplet des acides gras. Jusqu'à présent, plus de 30 mutations différentes ont été identifiées dans le gène codant pour cette enzyme. La mutation la plus commune (A985G) est retrouvée à l'état homozygote, c'est-à-dire sur les deux allèles du gène, chez plus de 80 % des patients de populations d'origine européenne diagnostiqués sur la base des symptômes cliniques. Le jeûne, l'exercice ou les maladies infectieuses intercurrentes peuvent provoquer des symptômes aigus avec hypoglycémie et acidose métabolique.

11. Le calcul de la prévalence pour la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean est basé sur les données disponibles sur la période allant de 1982 à 1986, pendant laquelle le taux de porteurs hétérozygotes de la mutation fondatrice était de 1 personne sur 21 [De Braekeleer et Larochelle, 1990].

12. Ce traitement, appelé nitisinone (Orfadin®), NTBC (2-(2-nitro-4-trifluorométhylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione), appartient à une classe de composés utilisés dans les années 1980 comme herbicides.

13. Ainsi, des transplantations ont été nécessaires chez 19 patients sur 27 sans traitement (70,3 %), comparativement à 5 sur 52 patients traités (9,6 %). Le nombre de décès liés à la maladie a également diminué de façon significative. Il y a eu 10 décès dans le groupe sans traitement contre deux dans le groupe traité ($p < 0,0001$), les deux décès étant survenus à la suite de complications postgreffes chez des patients traités depuis longtemps [Quebec NTBC Study Group, 2005].

14. Les acylcarnitines sont identifiés par la longueur de la chaîne acyl-CoA, C8 correspondant à l'octanoylcarnitine et C10 au décanoylcarnitine, par exemple.

Les crises de décompensation métabolique graves peuvent progresser vers une encéphalopathie aiguë. La létalité associée à ces crises de décompensation métabolique est élevée, pouvant aller jusqu'à 25 %, et les séquelles neurologiques sont relativement fréquentes [Grosse *et al.*, 2006b; Goddard, 2004; Wilcken *et al.*, 2002; Iafolla *et al.*, 1994]. Dans d'autres cas, la maladie se présente comme une mort subite inexplicable du nourrisson. Les formes moins graves se manifestent par de l'hypotonie, de la léthargie et des vomissements. La majorité des cas symptomatiques présentent des signes de la maladie entre l'âge de trois mois et de trois ans, mais selon certains auteurs, entre le tiers et le quart des personnes atteintes de MCADD demeureront asymptomatiques toute leur vie [Grosse *et al.*, 2006b; Goddard, 2004]. Plusieurs études tendent d'ailleurs à montrer que la maladie est sous-diagnostiquée lorsque aucun programme de dépistage néonatal n'est instauré dans une population [Hoffmann *et al.*, 2004; Wilcken *et al.*, 2003; Carpenter *et al.*, 2001; Pourfarzam *et al.*, 2001]. Le diagnostic repose sur de multiples tests biochimiques et sur l'expertise des spécialistes en maladies métaboliques, et il n'est pas standardisé. Le traitement, qui vise à minimiser les risques du jeûne, implique des prises fréquentes de nourriture, surtout dans les premiers mois de vie. La prise en charge des formes symptomatiques au moyen de mesures diététiques simples permet d'éviter dans une large mesure la récurrence des crises aiguës. Toutefois, il est difficile de tirer des conclusions quant au bénéfice du dépistage et de la prise en charge précoce pour l'ensemble des patients dépistés à partir du suivi de patients diagnostiqués cliniquement, puisque le spectre de la maladie diffère d'une situation à l'autre.

Les données sur la prévalence, estimées à partir de programmes de dépistage néonatal par MS/MS, sont présentées à l'annexe D. L'incidence est élevée, surtout dans les populations originaires d'Europe. À partir de la littérature mondiale, la prévalence au Canada a été estimée à 6 sur 100 000 [Tran *et al.*, 2006]. Sont aussi présentées à l'annexe D les données sur la proportion de porteurs de la mutation commune A985G. Une étude manitobaine fait état d'une proportion de porteurs de 1 sur 154 [Thompson *et al.*, 1995] alors qu'au Québec, les résultats d'une étude en cours incluant plus de 6 000 nouveau-nés indiqueraient une proportion d'hétérozygotes de l'ordre de 1 sur 72¹⁵.

Avec l'instauration de programmes de dépistage du MCADD par MS/MS¹⁶, des données commencent à s'accumuler sur le pronostic de patients dépistés et pris en charge avant l'apparition de symptômes. Tran et ses collègues [2006] ont révisé les données cliniques issues de neuf études de cohortes prospectives sur le dépistage par MS/MS et les ont comparées à celles de deux études rétrospectives sur des séries de patients diagnostiqués en clinique. Notre mise à jour de la littérature a révélé une étude supplémentaire de chaque type [Derks, 2006; Nennstiel-Ratzel *et al.*, 2005]. La proportion des patients présentant dès leur jeune âge des crises métaboliques et le nombre de décès seraient plus faibles chez les nouveau-nés détectés par dépistage néonatal que chez les enfants diagnostiqués en clinique¹⁷. La variabilité de l'expression clinique rend plus difficile la comparaison du pronostic avec et sans dépistage et prise en charge précoce. Les analyses moléculaires montrent que la proportion d'enfants homozygotes pour la mutation commune A985G est fort différente dans les cohortes d'enfants diagnostiqués en clinique

15. D^r F. Rousseau, professeur titulaire, département de biologie médicale, faculté de médecine, Université Laval, Québec, communication personnelle, 7 novembre 2006.

16. La technologie MS/MS est le seul moyen de dépister le MCADD.

17. Les résultats de Tran et ses collègues [2006] tendent à indiquer que les symptômes aigus sont plus fréquents chez les patients diagnostiqués sans dépistage (76 %, IC de 95 % : 64-85) que chez les enfants détectés par dépistage néonatal (4 %, IC de 95 % : 1-9). Cette différence est statistiquement significative. De même, moins de 2 % de décès seraient à prévoir à la suite du dépistage néonatal, alors que 16 % de décès sont enregistrés dans les études basées sur un diagnostic clinique. Il est à noter que le nombre d'enfants atteints de MCADD dans ces études est de 8 et de 62 respectivement pour les études sans dépistage néonatal, et de 2 à 41 pour les études basées sur un dépistage néonatal par MS/MS.

d'une part (environ 80 %), et après dépistage d'autre part (de l'ordre de 40 à 70 %). Même si la corrélation génotype/phénotype est encore très mal connue et si l'expression clinique n'est pas uniquement déterminée par le génotype, ces différences tendent à confirmer que la comparaison directe des issues entre de telles cohortes se heurte à un problème de biais de sélection.

Avec les données actuellement disponibles, et ce, malgré leurs limites, la balance des bénéfices et des inconvénients penche en faveur du dépistage néonatal. En effet, les bénéfices d'un traitement précoce pour les patients gravement atteints sont tellement importants qu'ils semblent l'emporter sur l'incertitude entourant le bénéfice pour les patients qui le sont moins. Par ailleurs, plusieurs exercices de modélisation, ayant certes leurs limites, apportent un argument additionnel, soit celui du rapport coût-efficacité du dépistage.

LA SPECTROMÉTRIE DE MASSE EN TANDEM

La spectrométrie de masse vise essentiellement à analyser qualitativement et quantitativement différents types de mélanges complexes de métabolites biologiques. L'identification de ces métabolites repose sur la mesure de la masse des molécules et de leurs fragments ionisés, qui sont séparés et quantifiés sur la base de leur ratio masse moléculaire/charge (m/z) [Banta-Wright et Steiner, 2004; Cheillan *et al.*, 2004; Clarke, 2002]. Un spectromètre de masse en tandem contient deux spectromètres de masse séparés par une chambre de collision où les métabolites d'intérêt sont fragmentés. L'intérêt de ce dispositif est de coupler l'information en provenance des deux spectromètres de masse, le premier quantifiant les molécules intactes du mélange initial, le second leurs fragments, ce qui permet l'identification des métabolites d'intérêt [Cheillan *et al.*, 2004; Rinaldo *et al.*, 2004; Chace *et al.*, 2003; Dooley, 2003; Carpenter et Wiley, 2002; Clarke, 2002, Millington, 2002]. Une illustration ainsi qu'une description sommaire du dispositif MS/MS se trouvent à l'annexe E. Une description plus détaillée du mode de fonctionnement permettant de comprendre les limites de la technologie est disponible dans le rapport technique [Makni *et al.*, 2007]. Les résultats de l'analyse par MS/MS sont présentés dans un graphique appelé « spectre de masse », où l'abscisse représente les différents ratios m/z et l'ordonnée représente la quantité d'ions. La complexité inhérente à la technologie MS/MS implique une multitude d'options de programmation et d'utilisation. Cette technologie peut entre autres être utilisée en mode balayage pour détecter tous les profils métaboliques liés à une famille de maladies, ou de façon sélective pour dépister des erreurs innées du métabolisme particulières (voir l'annexe E) [Cheillan *et al.*, 2004; McCandless, 2004; Rinaldo *et al.*, 2004; Dooley, 2003; Carpenter et Wiley, 2002; Millington, 2002; Elgstoen *et al.*, 2001].

Le protocole le plus fréquemment utilisé en mode balayage dans le cadre du dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme est l'analyse commune du profil des acides aminés et des acylcarnitines, qui permet de dépister simultanément plus d'une trentaine d'erreurs innées du métabolisme des acides aminés, des acides gras et des acides organiques [Garg et Dasouki, 2006; Cheillan *et al.*, 2004; Carpenter et Wiley, 2002; Chace *et al.*, 2002; Rashed *et al.*, 1995]. En réalité, ce protocole fait appel à une alternance à grande vitesse de trois modes de balayage. À l'annexe F, l'ensemble des étapes requises sont résumées sous forme de tableau, depuis la préparation des échantillons, impliquant une extraction et une butylation des métabolites d'intérêt, jusqu'à la production des résultats.

L'analyse sélective d'erreurs innées du métabolisme repose sur la détection préférentielle d'ions de ratio m/z déterminé. Le mode d'analyse appelé *Single Reaction Monitoring* (SRM) permet de quantifier un métabolite spécifique, mais il est aussi possible de réaliser simultanément plusieurs SRM pour quantifier plusieurs métabolites d'intérêt [Chace *et al.*, 2005; Dooley, 2003]. Ce mode d'analyse est utilisé entre autres dans le cadre du protocole commun d'analyse des acides aminés et des acylcarnitines pour cibler certaines erreurs innées du métabolisme tout en évitant la détection de maladies dont on connaît moins bien l'évolution naturelle et (ou) le traitement. Par ailleurs, le mode SRM est utilisé pour l'analyse de métabolites qui ne sont pas détectés par le protocole commun des acides aminés et des acylcarnitines. Une telle approche a été publiée récemment pour le dosage de la succinylacétone, nécessaire au dépistage de la TH1 [Allard *et al.*, 2004]. Ce protocole requiert un procédé d'extraction

supplémentaire impliquant la réutilisation des échantillons de sang séché résiduels après l'étape d'extraction des acides aminés et des acylcarnitines, ainsi qu'une analyse MS/MS séparée. Des travaux sont en cours afin de combiner en une étape le dosage simultané de la succinylacétone et des métabolites d'intérêt analysés par le profil commun des acides aminés et des acylcarnitines [Allard, 2005]. Ces résultats sont préliminaires et exigent une validation rigoureuse.

Le caractère automatisé de la technologie en fait une technologie adaptée à un débit élevé pouvant aller jusqu'à 600 échantillons par 24 h [Cheillan *et al.*, 2004; Chace *et al.*, 2003; Fearing et Levy, 2003; Carpenter et Wiley, 2002; Clarke, 2002]. De plus, de très faibles quantités de métabolites peuvent être détectées, séparées et identifiées. Au delà des avantages reconnus de la technologie MS/MS, plusieurs inconvénients sont signalés [Cheillan *et al.*, 2004; Chace *et al.*, 2003; Fearing et Levy, 2003; Carpenter et Wiley, 2002; Clarke, 2002]. Ceux-ci concernent en premier lieu les exigences techniques, qui sont assez lourdes et impliquent que des précautions soient prises depuis le prélèvement des échantillons sanguins jusqu'à l'interprétation des résultats. De nombreux auteurs mentionnent la fragilité de l'appareil et la nécessité pour chaque laboratoire¹⁸ de disposer d'un second appareil pour ne pas devoir interrompre le dépistage en cas de bris. Certaines limites dérivent de l'application particulière de la MS/MS au dépistage néonatal, soit en raison de la nature du substrat, soit en raison du moment du prélèvement. Enfin, nombre de problèmes d'interprétation se posent sur le plan du diagnostic différentiel entre les métabolites ciblés et des contaminants ou entre différentes maladies [Chace *et al.*, 2005]. L'annexe G reprend en détail les avantages et inconvénients de la technologie MS/MS.

La littérature révèle que nombre de particularités techniques relatives aux différentes étapes de l'analyse sont susceptibles d'influer sur la performance de la MS/MS [CDC, 2001]. Or, les publications récentes révèlent aussi une variabilité assez importante sur le plan des choix technologiques d'un centre de dépistage néonatal à l'autre, variabilité qui rend plus problématique la comparaison et l'interprétation des données sur la performance de la MS/MS.

La technologie est encore en constante évolution sur le plan des procédés analytiques. Parmi les changements technologiques à l'horizon susceptibles de modifier la performance de la MS/MS de manière notable, citons l'intégration de l'analyse de la succinylacétone au protocole déjà utilisé pour l'analyse de la tyrosine [Allard, 2005] et la suppression de l'étape de la butylation dans la préparation des échantillons [Garg et Dasouki, 2006; Schulze *et al.*, 2003b; Trinh *et al.*, 2003; Qu *et al.*, 2002]. La performance de ces nouvelles approches devra être rigoureusement évaluée avant implantation. De plus, le caractère évolutif de la technologie renforce l'importance de bien considérer les choix technologiques lors de l'implantation, de procéder à la validation analytique de toute modification des protocoles et d'instaurer des mécanismes continus d'assurance de la qualité.

18. Le volume d'analyses par laboratoire recommandé par Pandor et ses collaborateurs [2004] est de 50 000 à 60 000 analyses annuellement. Toutefois, la capacité d'analyse de l'appareil est supérieure [CDC, 2001], de sorte qu'un laboratoire devrait être suffisant pour le nombre de naissances annuelles au Québec, qui est de l'ordre de 75 000. Au moment de mettre sous presse sont apparues des données plus récentes qui élèvent cette estimation. En effet, selon un document gouvernemental de janvier 2007, ce chiffre aurait atteint 82 500 en 2006 [MFACF, 2007].

LA PERFORMANCE DE LA MS/MS POUR LE DÉPISTAGE NÉONATAL DES ERREURS INNÉES DU MÉTABOLISME

Notre revue des données scientifiques sur la performance de la MS/MS pour le dépistage néonatal repose essentiellement sur l'étude de trois revues systématiques récentes [Pandor *et al.*, 2006a; 2004; Tran *et al.*, 2006]¹⁹ et sur l'analyse des études primaires plus récentes. Une attention particulière a été accordée aux études relatives à la performance sélective de la MS/MS pour les trois maladies d'intérêt.

5.1 Revues systématiques

Deux revues britanniques ont été publiées par les mêmes auteurs en 2004 et en 2006 [Pandor *et al.*, 2006a; 2004], et une troisième a été publiée en 2006 par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) [Tran *et al.*, 2006]. Ci-dessous sont résumés les principaux résultats et les recommandations de ces revues systématiques. Davantage de détails ainsi qu'une description des méthodes, de la littérature couverte et des limites de ces études peuvent être trouvés dans le rapport technique [Makni *et al.*, 2007].

Le but principal de la revue de Pandor et ses collaborateurs [2004] était de mettre à jour deux revues britanniques de 1997 [Pollitt *et al.*, 1997; Seymour *et al.*, 1997] et d'évaluer l'efficacité clinique ainsi que le rapport coût-efficacité du dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme par MS/MS [Pandor *et al.*, 2004]. Les auteurs concluent que les données actuelles viennent surtout d'études observationnelles de programmes de dépistage néonatal implantés à large échelle en Allemagne, en Australie et aux États-Unis. Ils ont jugé la MS/MS rapide et hautement sensible (90-100 %) et spécifique (99-100 %) pour la détection de groupes d'erreurs innées du métabolisme des acides aminés et des acylcarnitines, mais soulignent qu'il manque de données pour étendre ces conclusions au dépistage néonatal d'erreurs innées du métabolisme individuelles, sauf pour le MCADD (sensibilité et spécificité de 100 %). La réalisation d'une méta-analyse quantitative a été envisagée mais n'a pas été retenue à cause de l'hétérogénéité des études. Les limites importantes de la littérature comportent : 1) la difficulté de détecter et de différencier entre certains métabolites et certaines maladies, ce qui peut occasionner des faux positifs; 2) le manque d'études ayant un temps de suivi suffisamment long pour que l'on puisse faire une évaluation précise de la proportion de faux négatifs; et 3) la difficulté de comparer les études à cause des variations dans l'âge au prélèvement des échantillons, le choix des métabolites ou du ratio de métabolites, les valeurs seuils utilisées et les tests de confirmation diagnostique.

Compte tenu des données sur la performance et des résultats de leur analyse économique (voir le chapitre 6), Pandor et ses collègues [2004] concluent que « les données disponibles appuient l'introduction de la MS/MS en Grande-Bretagne, mais uniquement pour le dépistage combiné de la PCU et du MCADD ». Ils ont également dégagé des champs de recherche essentiels avant l'élargissement du programme de dépistage néonatal britannique à d'autres maladies. Ils ont souligné essentiellement la nécessité d'améliorer l'état des connaissances sur la performance de la MS/MS pour le dépistage

19. D'autres rapports ont été examinés mais n'ont pas servi de point de départ pour notre analyse de la littérature, soit parce qu'ils ont fait l'objet d'une mise à jour, soit parce qu'ils n'étaient pas fondés sur une revue systématique des données probantes. Ceux-ci sont néanmoins décrits en annexe dans le rapport technique [Makni *et al.*, 2007].

néonatal d'erreurs innées du métabolisme individuelles et sur l'évolution naturelle et le traitement des maladies mal connues ainsi que l'importance d'instaurer un suivi des patients à long terme afin d'établir avec le plus de précision possible les proportions de faux négatifs.

En 2006, Pandor et ses collaborateurs ont réalisé une mise à jour dans laquelle ils se sont limités aux études sur la performance de la MS/MS pour le dépistage néonatal sélectif de la PCU et du MCADD [Pandor *et al.*, 2006a]. Les auteurs concluent que les données les plus récentes comportent les mêmes limites que celles des études antérieures et qu'elles confirment la sensibilité et la spécificité élevées du dépistage néonatal de la PCU et du MCADD par MS/MS. En outre, ils soulignent qu'il est important d'utiliser le ratio phénylalanine/tyrosine en association avec le dosage de la phénylalanine, et qu'on obtient ainsi une meilleure valeur prédictive positive avec la MS/MS qu'avec les méthodes classiques pour le dépistage néonatal de la PCU.

Le but de la revue de Tran et ses collaborateurs [2006] était d'évaluer le potentiel d'application de la MS/MS pour le dépistage du MCADD dans le contexte canadien en prenant en considération les enjeux cliniques, financiers, éthiques et psychosociaux. Ils ont évalué la qualité des études au moyen de l'outil QUADAS [Whiting *et al.*, 2006; 2003] et ont combiné les données sur la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative extraites de chaque étude en calculant une moyenne pondérée avec un intervalle de confiance de 95 % pour chacun des critères de performance, sans égard à l'hétérogénéité des études.

Les auteurs concluent que la majorité des études révisées sont de qualité suboptimale, surtout sur le plan de la validité externe à cause de la restriction à certains groupes ethniques et du manque d'information sur les critères de sélection des sujets dans la majorité des études. Ils ont également critiqué le manque de suivi à long terme des sujets, ce qui affecte surtout l'estimation des proportions de faux négatifs, ainsi que le manque de détails sur les protocoles de confirmation diagnostique. De plus, peu d'études ont inclus une description suffisamment détaillée du protocole d'analyse par MS/MS, et aucune étude n'a fourni de données sur les résultats non interprétables ni sur les sujets perdus de vue.

En ce qui concerne les critères de performance, les auteurs mentionnent que les résultats des études indiquent que la MS/MS a une sensibilité et une valeur prédictive négative maximales (100 %) pour le dépistage néonatal du MCADD, une spécificité qui varie entre 99,98 % et 100 % (moyenne pondérée de 99,99 %) et une valeur prédictive positive variant entre 19 % et 100 %, avec une moyenne pondérée de 51 % (IC de 95 % : 11-91). Toutefois, les auteurs précisent que l'estimation de ces critères repose sur l'hypothèse d'un taux nul de faux négatifs, puisque les études n'avaient pas de période de suivi assez longue pour faire une estimation plus rigoureuse de ce taux. Tran et ses collaborateurs [2006] ont donc recommandé l'introduction du dépistage néonatal par MS/MS pour le MCADD. Ils soulignent toutefois l'importance d'élaborer un consensus pancanadien en ce qui concerne les modalités de confirmation diagnostique du MCADD.

5.2 Études primaires

Les stratégies de recherche propres aux thèmes « performance de la MS/MS » et « dépistage des erreurs innées du métabolisme par MS/MS » ont permis de relever 306 références publiées avant 2000 (annexe H) et 453 références publiées depuis. Toutefois, à la lecture des articles, seules 13 références correspondaient aux critères de sélection pour cette section du rapport [Feuchtbaum *et al.*, 2006b; Frazier *et al.*, 2006;

Sander *et al.*, 2006; Schulze *et al.*, 2003a; Wilcken *et al.*, 2003; Ceglarek *et al.*, 2002; Shigematsu *et al.*, 2002; Andresen *et al.*, 2001; Carpenter *et al.*, 2001; Pourfarzam *et al.*, 2001; Zytovicz *et al.*, 2001; Chace *et al.*, 1998; 1997]. Deux études semblent avoir été financées par le secteur privé (Neo Gen Screening) [Chace *et al.*, 1998; 1997]. À l'annexe I, un tableau présente les caractéristiques générales de ces études, dont le pays, la période d'étude, le programme de dépistage néonatal, l'origine de la population et le plan d'étude, alors qu'une description détaillée des études retenues et de leurs limites est incluse dans le rapport technique [Makni *et al.*, 2007].

Six études se sont penchées sur le dépistage néonatal de groupes d'erreurs innées du métabolisme par MS/MS [Feuchtbaum *et al.*, 2006b; Frazier *et al.*, 2006; Schulze *et al.*, 2003a; Wilcken *et al.*, 2003; Shigematsu *et al.*, 2002; Zytovicz *et al.*, 2001], alors que les sept autres se sont intéressées à l'application de cette technologie pour le dépistage néonatal sélectif de la PCU [Ceglarek *et al.*, 2002; Chace *et al.*, 1998], de la TH1 [Sander *et al.*, 2006] ou du MCADD [Andresen *et al.*, 2001; Carpenter *et al.*, 2001; Pourfarzam *et al.*, 2001; Chace *et al.*, 1997]. Toutefois, certaines des études qui fournissent des résultats sur des groupes d'erreurs innées du métabolisme ont permis d'extraire des données sur la performance de la MS/MS pour le dépistage sélectif de la PCU, de la TH1 ou du MCADD. Les résultats des études sur des groupes d'erreurs innées du métabolisme sont discutés très succinctement ci-dessous, mais les résultats issus de ces études pour les trois maladies d'intérêt sont présentés avec ceux des études qui y sont consacrées.

5.2.1 Qualité des études

Sur le plan de la qualité des études, plusieurs réserves sont à signaler, tant en ce qui concerne les plans d'étude que la sélection de la population étudiée, les conditions de prélèvement et de transport des échantillons, la nature des tests de confirmation diagnostique et les méthodes d'analyse et de présentation des résultats. Les données disponibles proviennent majoritairement d'études de cohortes prospectives réalisées dans le cadre de programmes de dépistage néonatal [Feuchtbaum *et al.*, 2006b; Frazier *et al.*, 2006; Sander *et al.*, 2006; Schulze *et al.*, 2003a; Wilcken *et al.*, 2003; Shigematsu *et al.*, 2002; Andresen *et al.*, 2001; Carpenter *et al.*, 2001; Zytovicz *et al.*, 2001; Chace *et al.*, 1997]. Cependant, il est difficile de réaliser des essais cliniques ou des études comparatives prospectives avec une cohorte témoin appropriée dans le contexte du dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme en raison du nombre important de nouveau-nés requis compte tenu de la rareté de chaque maladie et de la longueur du suivi nécessaire [Shortland, 2004; Wilcken *et al.*, 2003]. Quelques rares études rétrospectives ont comparé la performance de la MS/MS à celle de la fluorométrie, le test actuellement utilisé pour le dépistage néonatal de la PCU au Québec [Ceglarek *et al.*, 2002; Chace *et al.*, 1998].

Les méthodes de sélection des sujets, les critères d'admissibilité appliqués et les caractéristiques des nouveau-nés sur le plan de l'ethnicité, de l'âge gestationnel, du poids et de l'état à la naissance ainsi que du nombre de perdus de vue ont rarement été bien décrits. Ces limites concernant la population étudiée laissent planer un doute sur l'exportabilité des résultats à d'autres populations. Outre les différences de prévalence entre régions, les éléments potentiellement les plus importants pour la MS/MS sont la proportion de nouveau-nés de faible poids de naissance, prématurés, traités par certains antibiotiques, ou ayant reçu des transfusions, des vitamines ou une hyperalimentation parentérale [Marsden *et al.*, 2006; Chace *et al.*, 2005; Shigematsu *et al.*, 2002; Zytovicz *et al.*, 2001].

En ce qui concerne les conditions de prélèvement de l'échantillon de sang séché, l'âge au prélèvement fluctue d'une étude à l'autre, et la durée d'alimentation au moment du prélèvement sanguin n'est jamais précisée. Or, il est important de considérer ces facteurs, puisque les concentrations de métabolites changent avec le temps et avec l'apport alimentaire pendant la période néonatale [Marsden *et al.*, 2006; Chace *et al.*, 2005; Zytkovicz *et al.*, 2001].

Comme Pandor et ses collègues [2004], nous avons noté une très grande variation dans le choix des marqueurs métaboliques, des valeurs seuils, des protocoles de classification des résultats de la MS/MS et des tests de confirmation diagnostique pour une même maladie. Cette variation est à l'origine de la grande hétérogénéité dans la littérature et rend difficile la comparaison entre les résultats des différentes études. Le problème des protocoles et des tests de confirmation diagnostique est inhérent à la nature de ce groupe de maladies métaboliques, dont le diagnostic est souvent fondé sur une série de tests, et non sur un test unique, et repose généralement sur une interprétation de l'ensemble des résultats et du tableau clinique de chaque patient par un spécialiste en maladies métaboliques²⁰. Une comparaison systématique des résultats du test étudié avec un test de référence (*gold standard*), comme l'exige classiquement l'évaluation des tests diagnostiques, est donc difficile en raison du nombre d'erreurs innées du métabolisme, mais aussi de la nature de la démarche diagnostique.

Par ailleurs, l'analyse des résultats de la MS/MS à l'insu des résultats des tests de fluorométrie n'est mentionnée que dans une seule étude [Chace *et al.*, 1998], de sorte qu'un biais de révision (*review bias*) ne peut être exclu pour les autres études, que ce soit pour l'interprétation des résultats de la MS/MS dans les études rétrospectives ou pour la classification diagnostique dans les études prospectives. De plus, une étude sur le MCADD [Carpenter et Wiley, 2002] semble avoir inclus les résultats du test MS/MS effectué dans le protocole de confirmation diagnostique, ce qui entraîne un biais d'incorporation et une surestimation des critères de performance.

Dans toutes les études, les tests de confirmation diagnostique n'ont été réalisés que pour les patients ayant eu un résultat positif au test MS/MS, et l'exclusion des faux négatifs ne s'est jamais basée sur des méthodes rigoureuses appliquées à tous les nouveau-nés de l'étude, ou à tout le moins à un échantillon aléatoire²¹. La sensibilité et la valeur prédictive négative du test MS/MS peuvent ainsi avoir été surestimées. Cela constitue de loin la limite principale des études révisées.

20. La démarche diagnostique comporte généralement une répétition de l'analyse par MS/MS sur échantillon de sang séché [Frazier *et al.*, 2006; Schulze *et al.*, 2003a; Zytkovicz *et al.*, 2001], un profil plasmatique d'acides aminés et d'acylcarnitines [Frazier *et al.*, 2006; Schulze *et al.*, 2003a; Wilcken *et al.*, 2003; Zytkovicz *et al.*, 2001], le dosage urinaire des acides organiques [Frazier *et al.*, 2006; Schulze *et al.*, 2003a; Wilcken *et al.*, 2003; Zytkovicz *et al.*, 2001] et (ou) d'acides aminés [Wilcken *et al.*, 2003], une analyse de l'ADN à la recherche de mutations, surtout pour le MCADD [Frazier *et al.*, 2006; Schulze *et al.*, 2003a; Wilcken *et al.*, 2003; Zytkovicz *et al.*, 2001], et une évaluation de l'activité de l'enzyme déficiente [Frazier *et al.*, 2006; Schulze *et al.*, 2003a; Wilcken *et al.*, 2003]. Pour certaines des erreurs innées du métabolisme dépistées, Schulze et ses collègues [2003a] ont également pris en considération l'évolution des patients qui avaient eu un résultat positif au test MS/MS. Ce suivi clinique s'est échelonné sur une période variant entre 0,1 et 38 mois, avec une moyenne de 13,5 mois, et était assorti d'une réévaluation diagnostique après 12 mois de suivi.

21. Toutefois, Schulze et ses collègues [2003a] mentionnent avoir adressé, jusqu'à la date de publication de l'étude, des questionnaires mensuels à tous les hôpitaux pédiatriques et centres métaboliques d'Allemagne afin de vérifier si un cas d'erreur innée du métabolisme n'avait pas été manqué par le programme de dépistage néonatal au cours de leur étude. De même, Feuchtbaum et ses collaborateurs [2006b] ont tenté de vérifier leurs proportions de faux négatifs en collaborant avec le coroner de la Californie, qui a repéré tous les cas de nouveau-né décédés de cause inconnue durant la période de leur étude. Les auteurs mentionnent que le diagnostic d'erreur innée du métabolisme n'a été retenu chez aucun des 16 cas repérés par le coroner. Aucune des autres études ne fait état de tels efforts pour déceler des faux négatifs potentiels.

5.2.2 Résultats des études retenues

5.2.2.1 Performance de la MS/MS pour le dépistage néonatal de groupes d'erreurs innées du métabolisme

Ces études sont discutées en détail dans le rapport technique [Makni *et al.*, 2007], alors qu'ici seuls les points principaux sont abordés. Globalement, les résultats des différentes études concordent pour témoigner d'une spécificité (99,43-99,99 %) et d'une valeur prédictive négative (99,99-100 %) élevées pour la MS/MS (annexe J). Par contre, la sensibilité (91,66-100 %) et la valeur prédictive positive (2,02-59,76 %) varient largement d'une étude à l'autre, les taux de rappel se situant entre 0,03 et 0,58 % [Feuchtbaum *et al.*, 2006b; Frazier *et al.*, 2006; Schulze *et al.*, 2003a; Wilcken *et al.*, 2003; Shigematsu *et al.*, 2002 Zytkovicz *et al.*, 2001].

Il est à noter que le nombre d'erreurs innées du métabolisme considérées dans ces études est variable et que la présentation des résultats est parfois imprécise quant à la classification des résultats de la MS/MS, au nombre de perdus de vue ou de patients dont la confirmation diagnostique n'était pas formelle. En effet, certains auteurs se sont basés sur une série de valeurs seuils [Feuchtbaum *et al.*, 2006b; Frazier *et al.*, 2006; Schulze *et al.*, 2003a; Wilcken *et al.*, 2003; Shigematsu *et al.*, 2002 Zytkovicz *et al.*, 2001], alors que d'autres ont considéré deux séries de valeurs seuils, soit limites et diagnostiques [Frazier *et al.*, 2006], ou encore ont intégré au protocole de confirmation diagnostique l'évaluation du profil métabolique par un médecin biochimiste [Feuchtbaum *et al.*, 2006b]. Pour l'étude de Zytkovicz et ses collaborateurs [2001], nous avons distingué deux groupes d'erreurs innées du métabolisme selon le nombre de nouveau-nés testés²² pour ne pas limiter le calcul des critères de performance à la valeur prédictive positive (annexe J, tableau J-1). Par ailleurs, de nombreux auteurs ont ajusté leurs valeurs seuils en cours d'étude après la découverte de faux négatifs. Des faux négatifs ont ainsi été signalés aussi bien pour des hyperphénylalaninémies (type non précisé) [Schulze *et al.*, 2003a] que pour la TH1 [Frazier *et al.*, 2006; Wilcken *et al.*, 2003] et le MCADD [Shigematsu *et al.*, 2002].

5.2.2.2 Performance de la MS/MS pour le dépistage sélectif de la PCU

Six études ont permis d'extraire des données sur la performance de la MS/MS pour le dépistage néonatal sélectif de la PCU ou de l'hyperphénylalaninémie, dont les deux études qui se sont intéressées spécifiquement à ces erreurs innées du métabolisme en comparant les résultats obtenus par MS/MS à ceux obtenus par fluorométrie [Ceglarek *et al.*, 2002; Chace *et al.*, 1998], et quatre études qui se sont penchées sur des groupes de maladies [Frazier *et al.*, 2006; Schulze *et al.*, 2003a; Wilcken *et al.*, 2003; Zytkovicz *et al.*, 2001]. Le tableau 1 présente les résultats de ces six études en spécifiant pour chacune le nombre de vrais positifs, de faux positifs, de vrais négatifs et de faux négatifs ainsi que les critères de performance extraits de l'article ou calculés selon le test utilisé, s'il y a lieu, et le ou les marqueurs métaboliques considérés. Pour les études de Frazier et ses collaborateurs [2006] et de Schulze et ses collègues [2003a], plusieurs scénarios de calcul ont été considérés en raison, respectivement, de l'utilisation de plusieurs seuils pour la classification des résultats de la MS/MS et de la classification incertaine de quelques sujets. Il est également important de noter que la majorité des auteurs ont compté les nouveau-nés présentant une hyperphénylalaninémie bénigne dans les

22. Ce nombre était de 257 000 pour la PCU, la leucine et l'hyperméthioninémie, de 184 000 pour le MCADD, et de 164 000 pour la TH1, les déficits en ARG (arginase), en ASS (arginosuccinate synthétase), en ASL (arginosuccinate lyase) et toutes les erreurs innées du métabolisme des acylcarnitines sauf le MCADD, respectivement. Étant donné que le MCADD constitue un groupe à part, il n'est pas considéré dans le calcul des critères de performance présenté au tableau J-1, mais seulement dans la section 5.2.2.4.

TABLEAU 1

Résultats de la performance de la MS/MS pour le dépistage sélectif de la PCU

Référence	Chace <i>et al.</i> , 1998 (n testés = 203)		Ceglarek <i>et al.</i> , 2002 (n testés = 10 136)		Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 (n testés = 257 000)		Wilcken <i>et al.</i> , 2003 (n testés = 362 000)		Schulze <i>et al.</i> , 2003a* (n testés = 250 000)		Frazier <i>et al.</i> , 2006† (n testés = 239 415)		
	Fluorométrie	MS/MS	Fluorométrie	MS/MS	MS/MS	MS/MS	MS/MS	MS/MS	MS/MS	MS/MS	Scénario a	Scénario b	Scénario c
Marqueur métabolique et VS (µmol/L)	Phe > 258	Phe > 180 et Phe/Tyr > 2,5	Phe > 120	Phe > 120 et Phe/Tyr > 2	Phe > 139	Phe > 139 et Phe/Tyr > 1,5	Phe > 150	Phe > 150 et Phe/Tyr > 1,7	Phe > 157 (VS limite) ou Phe > 250 (VS diagnostique) et Phe/Tyr > 3,0				
Scénarios de calcul													
Prévalence (%)	9,4		0,03		0,007		0,01	0,02	0,03	0,005			
Vrais positifs (n)	19	19	3	3	18	18	46	55	58	13	11	13	
Faux positifs (n)	91	3	141	125	74	46	56	118	115	1	0	3	
Faux négatifs (n)	0‡	0‡	0‡	0‡	?	?	0	4	4	0	0	0	
Vrais négatifs (n)	93	181	9 992	10 008	256 908	256 936	361 898	249 823	249 823	239 401	239 404	239 399	
Sensibilité (%)	100	100	100	100	?	?	100	93,22	93,55	100	100	100	
Spécificité (%)	50,54	98,37	98,61	98,77	99,97	99,98	99,99	99,95	99,95	99,99	100	99,99	
Valeur prédictive positive (%)	17,27	86,36	2,08	2,34	19,57	28,13	45,10	31,79	33,53	92,86	100	81,25	
Valeur prédictive négative (%)	100	100	100	100	?	?	100	99,99	99,99	100	100	100	
Taux de rappel (%)	54,19	10,84	1,42	1,26	0,04	0,025	0,03	0,07	0,07	0,01	0,005	0,01	

n : nombre de sujets; MS/MS : spectrométrie de masse en tandem; PCU : phénylcétonurie; Phe : phénylalanine; Tyr : tyrosine; VS : valeur seuil.

* Trois sujets pour qui le diagnostic n'a pu être confirmé ont été inclus dans les faux positifs dans le scénario (a) et dans les vrais positifs dans le scénario (b).

† Le scénario (a) considère comme positifs les sujets ayant deux tests > à la valeur seuil limite ou un test > à la valeur seuil diagnostique; le scénario (b) considère comme positifs les sujets ayant un test > à la valeur seuil diagnostique; et le scénario (c) considère comme positifs les sujets ayant un test > à la valeur seuil limite ou diagnostique.

‡ Nombre présumé.

vrais positifs. Nous avons suivi cette façon de procéder afin d'assurer une homogénéité dans le traitement des résultats des différentes études. Enfin, mentionnons que Chace et ses collaborateurs [1998] avaient pour but d'évaluer la validité du ratio phénylalanine/tyrosine dans une population de nouveau-nés âgés de moins de 24 h. Ainsi, cette étude a été réalisée sur un nombre restreint d'échantillons sélectionnés selon l'âge et les résultats de la fluorométrie.

Afin de faciliter l'interprétation des résultats, nous discuterons d'abord de la performance de la MS/MS pour le dépistage de la PCU en comparant les résultats des six études et, dans un second temps, nous traiterons des comparaisons entre la MS/MS et la fluorométrie.

a) Résultats de performance considérant la MS/MS uniquement :

Le nombre d'échantillons testés variait entre 203 et 362 000. Trois études [Ceglarek *et al.*, 2002; Zytovicz *et al.*, 2001; Chace *et al.*, 1998] ont fourni les résultats séparément pour le marqueur métabolique phénylalanine et la combinaison de celui-ci avec le ratio phénylalanine/tyrosine, une étude n'a utilisé que le dosage de la phénylalanine [Wilcken *et al.*, 2003], alors que les deux autres n'ont considéré que l'association de ces deux marqueurs pour la classification des résultats de la MS/MS [Frazier *et al.*, 2006; Schulze *et al.*, 2003a]. Si on considère uniquement le taux de phénylalanine comme marqueur métabolique, les résultats des études concordent en montrant une sensibilité et une valeur prédictive négative parfaites (100 %) ainsi qu'une excellente spécificité (98,37-99,99 %) pour la MS/MS [Wilcken *et al.*, 2003; Ceglarek *et al.*, 2002; Zytovicz *et al.*, 2001; Chace *et al.*, 1998]. Par contre, les résultats divergent considérablement pour ce qui est de la valeur prédictive positive (2,34-86,36) et du taux de rappel (0,03-10,84). Ces différences sont probablement liées, au moins en partie, à des variations dans la prévalence de la PCU, surtout pour ce qui est de l'étude de Chace et ses collaborateurs [1998], dans laquelle la prévalence est sans doute artificiellement élevée à cause du mode de sélection des nouveau-nés. Par ailleurs, des différences entre les valeurs seuils peuvent influencer sur la spécificité du test, dont une variation même minime entraîne des écarts considérables de la valeur prédictive positive, comme l'ont souligné Tran et ses collègues [2006].

La comparaison des résultats de la MS/MS basés sur le dosage de la phénylalanine avec ceux tenant aussi compte du ratio phénylalanine/tyrosine montre que ce dernier ratio réduit considérablement la proportion de faux positifs et améliore de ce fait la spécificité du test, mais aussi, et surtout, la valeur prédictive positive et le taux de rappel (tableau 1). Plusieurs auteurs ont souligné l'utilité de ce ratio pour réduire la proportion de faux positifs dans le dépistage néonatal de la PCU [Frazier *et al.*, 2006; Chace et Kalas, 2005; Ceglarek *et al.*, 2002; Zytovicz *et al.*, 2001; Chace *et al.*, 1998]. De plus, dans une analyse restreinte à neuf nouveau-nés atteints d'hyperphénylalaninémie et de 13 autres atteints de PCU, Ceglarek et ses collaborateurs [2002] ont montré que le ratio phénylalanine/tyrosine permet une discrimination totale entre ces deux entités cliniques. Toutefois, Frazier et ses collègues [2006] précisent qu'à peu près 20 % (nombre de sujets non précisé) des échantillons d'enfants recevant une alimentation parentérale avaient un taux élevé de phénylalanine ainsi qu'un ratio phénylalanine/tyrosine élevé, mais ceux-ci s'étaient normalisés au deuxième échantillon. Par contre, Zytovicz et ses collaborateurs [2001] indiquent que chez des nouveau-nés ayant des taux transitoirement élevés de phénylalanine (de 139 à 254 $\mu\text{mol/L}$), le ratio phénylalanine/tyrosine était toujours en deçà de la valeur seuil de 1,5. De plus, ces auteurs ont remarqué que le ratio phénylalanine/tyrosine était > 5 et $> 1,5$ chez tous les enfants atteints de PCU et d'hyperphénylalaninémie, respectivement, aussi bien pour les tests initiaux que pour les

reprises subséquentes. Même si ce ratio phénylalanine/tyrosine améliore la performance de la MS/MS, il faut néanmoins souligner la variabilité des résultats pour ce qui est de la valeur prédictive positive et du taux de rappel. En effet, les résultats se situent entre 10 % et 100 % pour la valeur prédictive positive, et entre 0,005 % et 9,85 % pour le taux de rappel. Si on exclut les cas particuliers constitués par deux études [Frazier *et al.*, 2006; Chace *et al.*, 1998], la valeur prédictive positive varie entre 10 et 33,53 %, et le taux de rappel entre 0,025 et 0,3 %. En effet, dans l'étude de Chace et ses collaborateurs [1998], l'âge des nouveau-nés était bien inférieur à l'âge au prélèvement dans la majorité des programmes de dépistage néonatal, et la valeur seuil de phénylalanine bien plus élevée que dans la majorité des autres études. Dans l'étude de Frazier et ses collègues [2006], les divers scénarios correspondent à des approches particulières de classification des résultats avec deux valeurs seuils, l'une limite et l'autre diagnostique.

b) Résultats de performance considérant la MS/MS *versus* la fluorométrie :

L'étude de Chace et ses collaborateurs [1998] a montré une corrélation élevée entre les résultats obtenus par fluorométrie et ceux obtenus par MS/MS pour le dépistage néonatal de la PCU, avec un coefficient de Pearson de 0,817. Si l'on compare la performance de la MS/MS à celle de la fluorométrie sur la base du marqueur phénylalanine (tableau 1), les résultats des deux études concordent pour montrer que les deux tests classifient correctement les nouveau-nés atteints et que l'utilisation de la MS/MS n'apporte aucun gain sur le plan de la sensibilité, mais réduit le nombre de faux positifs et le taux de rappel. Toutefois, ces avantages sont beaucoup plus discrets dans l'étude de Ceglarek et ses collègues [2002] que dans celle de Chace et ses collaborateurs [1998]. Cette situation est possiblement liée à l'utilisation d'une valeur seuil de phénylalanine élevée et au recrutement de nouveau-nés âgés de moins de 24 h dans l'étude de Chace et ses collaborateurs [1998], alors que les taux de phénylalanine augmentent normalement avec l'âge.

5.2.2.3 Performance de la MS/MS pour le dépistage sélectif de la TH1

Quatre études ont permis d'extraire des données sur la performance de la MS/MS pour le dépistage néonatal sélectif de la TH1, dont une étude qui s'est intéressée spécifiquement au dépistage de cette maladie [Sander *et al.*, 2006] et trois qui se sont penchées sur des groupes d'erreurs innées du métabolisme [Schulze *et al.*, 2003a; Wilcken *et al.*, 2003; Zytkovicz *et al.*, 2001]. Le tableau 2 présente les résultats de ces études en spécifiant pour chacune le nombre de vrais positifs, de faux positifs, de vrais négatifs et de faux négatifs ainsi que les critères de performance extraits de l'article ou calculés selon le ou les marqueurs métaboliques considérés. Le nombre d'échantillons testés par MS/MS varie entre 61 344 et 362 000. Le marqueur métabolique sur lequel est basée la classification des résultats de la MS/MS était la tyrosine [Wilcken *et al.*, 2003], la tyrosine et le ratio tyrosine/phénylalanine [Zytkovicz *et al.*, 2001], la succinylacétone [Sander *et al.*, 2006] ou l'association de tyrosine et de succinylacétone [Schulze *et al.*, 2003a]. Le dosage de la succinylacétone était basé sur le test MS/MS dans l'étude de Sander et ses collaborateurs [2006], et sur un test spectrophotométrique pour le dosage de la gamma-aminolevulinatase déshydratase dans l'étude Schulze et ses collègues [2003a], qui ne précisent pas la valeur seuil utilisée pour ce dosage.

Notons que le nombre de vrais positifs était assez faible, sinon nul, témoignant d'une faible prévalence de la maladie dans les populations étudiées. De plus, hormis une exception [Sander *et al.*, 2006], les études avaient un nombre de faux positifs assez élevé, ce qui se traduit par une faible valeur prédictive positive sans grandement affecter la

spécificité (99,97-99,98 %). Enfin, les résultats de l'étude de Sander et ses collaborateurs [2006], la seule à avoir utilisé le dosage de la succinylacétone par MS/MS, indiquent une spécificité et une valeur prédictive positive parfaites et révèlent le plus bas taux de rappel.

Sander et ses collaborateurs [2006] ont également obtenu des taux anormaux de succinylacétone, dosés rétrospectivement par MS/MS sur deux échantillons appartenant à des patients dont la TH1 était confirmée. Chez les deux parents de l'un d'entre eux, par contre, le taux de succinylacétone était inférieur à 1 $\mu\text{mol/L}$, ce qui indique que le test MS/MS discrimine entre les homozygotes et les hétérozygotes. Enfin, Sander et ses collaborateurs [2006] indiquent également (sans présenter de données à l'appui) que les taux de succinylacétone ne sont pas corrélés avec les concentrations de tyrosine, ni avec l'âge gestationnel ou le poids à la naissance. Ils soulignent même que le dosage de la tyrosine à lui seul n'aurait permis de dépister aucun des patients de leur étude. Feuchtbaum et ses collègues [2006b] n'ont dépisté aucun cas de TH1 dans les 353 894 nouveau-nés ayant eu un dosage de la tyrosine par MS/MS. Même si cette observation pourrait s'expliquer par une faible prévalence de la maladie, l'éventualité de faux négatifs ne peut être complètement écartée. En Caroline du Nord, par exemple, la découverte qu'un patient atteint de TH1 a échappé au dépistage a engendré l'exclusion de cette maladie du programme de dépistage néonatal [Frazier *et al.*, 2006]. D'autres auteurs ont également souligné le manque de spécificité du dosage de la tyrosine par MS/MS pour le dépistage néonatal de la TH1 [Comeau *et al.*, 2004].

TABEAU 2

Résultats de la performance de la MS/MS pour le dépistage sélectif de la TH1						
Référence	Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 (n = 164 000)		Wilcken <i>et al.</i> , 2003 (n = 362 000)	Schulze <i>et al.</i> , 2003a* (n = 250 000)		Sander <i>et al.</i> , 2006 (n = 61 344)
Marqueur métabolique et valeur seuil ($\mu\text{mol/L}$)	Tyr > 442	Tyr > 442 et Tyr/Phe > 6	Tyr > 500	Tyr > 200 et SAC positif		SAC > 10
				Scénario a	Scénario b	
Prévalence (%)	0	0	0,0006	0,0004	0,0008	0,003
Vrais positifs (n)	0	0	0	1	2	2
Faux positifs (n)	42	38	69	52	51	0
Faux négatifs (n)	?	?	2	0	0	0
Vrais négatifs (n)	163 958	163 962	361 929	249 947	249 947	61 342
Sensibilité (%)	?	?	0	100	100	100
Spécificité (%)	99,97	99,98	99,98	99,98	99,98	100
Valeur prédictive positive (%)	0	0	0	1,89	3,77	100
Valeur prédictive négative (%)	?	?	99,99	100	100	100
Taux de rappel (%)	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,003

n : nombre de sujets; MS/MS : spectrométrie de masse en tandem; Phe : phénylalanine; SAC : succinylacétone; TH1 : tyrosinémie héréditaire de type 1; Tyr : tyrosine.

* Un sujet perdu de vue après un résultat positif au test MS/MS est considéré parmi les faux positifs dans le scénario (a) et parmi les vrais positifs dans le scénario (b).

5.2.2.4 Performance de la MS/MS pour le dépistage sélectif du MCADD

Des données sur la performance de la MS/MS pour le dépistage néonatal sélectif du MCADD ont été extraites de neuf études, dont quatre qui se sont exclusivement intéressées à cette maladie [Andresen *et al.*, 2001; Carpenter *et al.*, 2001; Pourfarzam *et al.*, 2001; Chace *et al.*, 1997] et cinq autres qui se sont penchées sur des groupes d'erreurs innées du métabolisme [Feuchtbaum *et al.*, 2006b; Frazier *et al.*, 2006; Schulze *et al.*, 2003a; Wilcken *et al.*, 2003; Zytkovicz *et al.*, 2001]. Le tableau 3 présente les résultats de ces études en spécifiant pour chacune le nombre de vrais positifs, de faux positifs, de vrais négatifs et de faux négatifs ainsi que les critères de performance extraits de l'article ou calculés selon le ou les marqueurs métaboliques considérés. L'octanoylcarnitine (C8) est toujours utilisé, avec différentes valeurs seuils, tantôt seul, tantôt en association avec d'autres acylcarnitines ou leurs ratios.

Le nombre d'échantillons testés variait entre 100 600 et 930 078. Les résultats des études indiquent que la spécificité (99,98-100 %), la sensibilité (100 %) et la valeur prédictive négative (100 %) de la MS/MS sont excellentes pour le dépistage néonatal du MCADD. Cependant, trois études n'ont pas fourni de données sur les deux derniers critères et ne permettent pas de les calculer. Par contre, dans l'étude rétrospective de Carpenter et ses collaborateurs [2001], 12 des 13 échantillons sanguins séchés archivés appartenant à des patients atteints de MCADD se sont avérés positifs par MS/MS (sensibilité de 92,31 %). Les auteurs mentionnent qu'aucun test d'acylcarnitines ou de ratio d'acylcarnitines n'aurait pu dépister le 13^e patient (homozygote pour A985G) parce qu'il avait développé une encéphalopathie au deuxième jour de vie entraînant une déplétion en carnitine.

Comme pour les autres maladies, il y avait une large variation entre les études pour les résultats sur la valeur prédictive positive (19,23-100 %), et ce, malgré des différences mineures sur le plan de la prévalence de la maladie entre les différentes études (0,004 %-0,008 %). Cette variation et celle des taux de rappel (0,004-0,028 %) pourraient être dues aux différents marqueurs métaboliques et valeurs seuils utilisés, dont l'influence sur les proportions de faux positifs et, par conséquent, sur la spécificité, a été discutée. La comparaison des études de Carpenter et ses collaborateurs [2001] et de Wilcken et ses collègues [2003] illustre l'effet indirect de l'utilisation de différentes valeurs seuils sur la valeur prédictive positive. En effet, alors que la population de la première étude est complètement incluse dans la seconde²³, le nombre de faux positifs est différent, puisque les méthodes de classification des résultats du dépistage n'étaient pas les mêmes (tableau 3), ce qui a entraîné une variation notable dans la valeur prédictive positive. Bien que l'utilisation de ratios de métabolites, surtout C8/C6 et (ou) C8/C10 semble diminuer le nombre de faux positifs et améliorer ainsi la valeur prédictive positive et le taux de rappel, ce constat ne vaut pas pour l'étude de Schulze et ses collègues [2003a]. Toutefois, cette étude n'indique pas clairement quelle association de métabolites ou quel ratio de métabolites ont été utilisés ni si les mêmes marqueurs ont été employés pour tous les patients.

23. Nous avons décidé de présenter les résultats de ces deux études, puisque les méthodes de classification des résultats du dépistage n'étaient pas les mêmes.

TABLEAU 3

Résultats de la performance de la MS/MS pour le dépistage sélectif du MCADD

Référence	Chace <i>et al.</i> , 1997 (n = 283 803)	Carpenter <i>et al.</i> , 2001* (n = 275 653)	Andresen <i>et al.</i> , 2001 (n = 930 078)	Pourfarzam <i>et al.</i> , 2001 (n = 100 600)	Zytkoviez <i>et al.</i> , 2001 (n = 184 000)	Schulze <i>et al.</i> , 2003a (n = 250 000)	Wilcken <i>et al.</i> , 2003 (n = 362 000)	Feuchtbaum <i>et al.</i> , 2006b (n = 353 894)	Frazier <i>et al.</i> , 2006 (n = 239 415)
Marqueur métabolique et valeur seuil (VS) ($\mu\text{mol/L}$)	C8 > 0,3 C8/C10 > 2 C8/C2 > 0,1	C8 \geq 0,8 (premier test) C8 \geq 1,0 (second test)	C6, C8, C10, C10:1 (VS non précisée)	C8 > 0,3 C8 > 0,3 et C8/C6 > 4,0	C8 > 0,5	{C6 > 0,21 et (ou) C8 > 0,32}, C10:1 > 0,28, C10 > 0,48, C8/C2 > 0,02, C8/C10 > 1,6, C8/C12 > 1,6	C8 > 1,0	Non précisé	C8 > 0,73 et C8/C10 > 3 (\pm C6 > 0,63, C10:1 > 0,31)
Prévalence (%)	0,006	0,004	0,006-0,007	0,008	0,005	0,006	0,005	0,004	0,007
Vrais positifs (n)	16	11 ou 12†	53-62‡	8	10	16	17	13	17
Faux positifs (n)	0	12 ou 11†	0-9‡	6	42	46	6	2	0
Faux négatifs (n)	0§	?	?	0	?	0	0	0	0
Vrais négatifs (n)	283 787	275 630	930 016	100 586	183 948	249 938	361 977	353 879	239 398
Sensibilité (%)	100	?	?	100	?	100	100	100	100
Spécificité (%)	100	99,99	99,99-100‡	99,99	99,98	99,98	99,99	99,99	100
Valeur prédictive positive (%)	100	47,83-52,17†	85,48-100‡	57,14	19,23	25,81	73,91	86,67	100
Valeur prédictive négative (%)	100	?	?	100	?	100	100	100	100
Taux de rappel (%)	0,006	0,008	0,007	0,014	0,028	0,025	0,006	0,004	0,007

* Le calcul des critères de performance est basé sur la valeur seuil de C8 \geq 0,8. Notons que la population de cette étude est incluse dans celle de Wilcken et ses collègues [2003]. Nous avons toutefois décidé de présenter les résultats de ces deux études, puisque les méthodes de classification des résultats du dépistage n'étaient pas les mêmes.

† Le statut de vrai ou de faux positif d'un patient n'est pas très clair, car celui-ci avait un résultat positif au test MS/MS et des taux très bas d'oxydation des acides gras à chaînes moyennes et longues, mais une activité enzymatique intermédiaire compatible avec un statut d'hétérozygote. Les auteurs signalaient une seule copie de la mutation A985G, mais il n'est pas clair si le deuxième allèle est normal ou s'il s'agit d'un hétérozygote composite (c.-à-d. que le deuxième allèle est porteur d'une mutation autre que A985G). Les auteurs ont considéré ce patient comme un porteur à faible risque de devenir symptomatique.

‡ Le statut de vrai ou de faux positif de neuf patients n'est pas très clair car : 1) trois sujets pour qui ce statut est fort probable puisque leur génotype respectif est A985G/A351C, A985G/T489G et 0/C734T. Or, les mutations A351C, T489G et C734T ont été considérées par les auteurs comme des mutations silencieuses, puisque le profil métabolique de ces patients était modérément perturbé et s'est normalisé avec le temps, à l'exception du patient ayant la mutation T489G. De plus, le profil métabolique du sujet portant la mutation A351C était normal, même au cours d'un épisode de forte fièvre et de diminution de l'alimentation orale; 2) 3 sujets chez qui le séquençage n'a pas été réalisé pour une raison non expliquée dans l'article; 3) 2 sujets chez qui une seule copie de la mutation A985G a été identifiée et dont le profil métabolique restait fortement perturbé, possiblement à cause d'une autre erreur innée du métabolisme; 4) 1 sujet chez qui aucune mutation n'a été identifiée et dont le profil métabolique restait fortement perturbé, possiblement à cause d'une autre erreur innée du métabolisme.

§ Nombre présumé.

Les variations des résultats de valeurs prédictives positives et de taux de rappel peuvent également être liées à d'autres paramètres analytiques ou à des caractéristiques particulières de la population étudiée. En effet, Pourfarzam et ses collaborateurs [2001] ont indiqué que, des six cas de faux positifs repérés sur la base d'un taux de C8 élevé, cinq étaient nés prématurément. De même, des 52 nouveau-nés ayant eu un résultat positif au test MS/MS dans l'étude de Zytковicz et ses collègues [2001], 25 (48 %) étaient hospitalisés aux soins intensifs ou avaient un faible poids de naissance. Dans le cadre du même programme de dépistage néonatal, Comeau et ses collaborateurs [2004] estiment la valeur prédictive positive pour les nouveau-nés dont le poids de naissance est supérieur à 2 500 g à 26 %, alors que Zytковicz et ses collaborateurs [2001] l'ont estimée à 19 %²⁴. Par contre, Carpenter et ses collaborateurs [2001] ont déclaré que les taux de C8 ne variaient pas de façon importante avec le poids de naissance ou l'âge au prélèvement dans leur population d'étude (pas de données à l'appui).

Soulignons également que plusieurs scénarios de calcul de la performance ont été considérés pour deux études qui se sont intéressées à cette maladie [Andresen *et al.*, 2001; Carpenter *et al.*, 2001]. Pour Carpenter et ses collaborateurs [2001], le statut de vrai ou de faux positif d'un de leurs patients n'était pas très clair, car celui-ci avait un résultat positif au test MS/MS et des taux très bas d'oxydation des acides gras à chaînes moyennes et longues, mais une activité enzymatique intermédiaire compatible avec un statut d'hétérozygote. Les auteurs ne signalent qu'une seule copie de la mutation A985G, mais il n'est pas clair si le deuxième allèle est normal ou s'il porte une mutation autre que A985G. Les auteurs ont considéré ce patient comme un porteur à faible risque de devenir symptomatique. Pour l'étude d'Andresen et ses collègues [2001], les résultats génotypiques ne montrent pas clairement le statut de vrai ou de faux positif pour neuf patients. Ces patients incluaient : 1) trois sujets chez qui le séquençage n'a pas été réalisé pour une raison non expliquée dans l'article; 2) deux sujets chez qui une seule copie de la mutation A985G a été identifiée et dont le profil métabolique restait fortement perturbé, possiblement à cause d'une autre erreur innée du métabolisme; 3) un sujet chez qui aucune mutation n'a été identifiée et dont le profil métabolique restait fortement perturbé, possiblement à cause d'une autre erreur innée du métabolisme; 4) trois sujets pouvant être des faux positifs d'après leur génotype (A985G/A351C, A985G/T489G et 0/C734T, respectivement). Les mutations A351C, T489G et C734T ont été considérées par les auteurs comme des mutations silencieuses, puisque le profil métabolique de ces patients était modéré et s'est normalisé avec le temps (sauf pour le patient ayant la mutation T489G). De plus, pour le sujet portant la mutation A351C, le profil métabolique était normal, même au cours d'un épisode de forte fièvre et d'alimentation orale réduite. Afin de tenir compte de toutes les options possibles, les deux scénarios extrêmes ont été considérés au tableau 3 pour chacune des études.

5.2.3 Sommaire

Notre revue des données scientifiques sur la performance de la MS/MS vient confirmer les réserves soulevées dans les revues systématiques précédentes quant à la qualité des études. Ces réserves portent particulièrement sur les plans d'étude, la présentation des résultats, la sélection de la population étudiée et l'absence de standardisation par rapport à plusieurs facteurs pouvant affecter la qualité de l'analyse par MS/MS et par rapport aux tests de confirmation diagnostique [Marsden *et al.*, 2006; Chace *et al.*, 2005;

24. Les populations des études de Comeau et ses collaborateurs [2004] et de Zytковicz et ses collaborateurs [2001] se chevauchent. La population de la première étude inclut plus de sujets, car elle s'étale sur une plus longue période (1999-2003) que la deuxième (1999-2001).

CDC, 2001]. Les données disponibles dérivent majoritairement d'études de cohortes prospectives de programmes de dépistage néonatal. Cet état de fait tient à la difficulté, soulignée par plusieurs auteurs, de réaliser des études comparatives prospectives avec un groupe témoin approprié [Shortland, 2004; Wilcken *et al.*, 2003]. Dans le cadre de ces programmes, la confirmation diagnostique devant servir de test de référence n'est réalisée que pour les patients ayant eu un résultat positif au test MS/MS, de sorte que la qualité de l'information sur les proportions de faux négatifs reste précaire.

Les résultats des différentes études révisées indiquent que, globalement, la sensibilité, la valeur prédictive négative et la spécificité du test MS/MS sont élevées, que ce soit pour le dépistage néonatal de groupes de maladies ou pour le dépistage néonatal sélectif de la PCU, du MCADD et de la TH1. Étant donné que la majorité des études n'ont pas signalé de faux négatifs et n'ont pas inclus une longue période d'observation ni pris des mesures rigoureuses pour s'assurer de ne pas avoir manqué de cas d'erreurs innées du métabolisme, l'appréciation de la sensibilité et de la valeur prédictive négative de la MS/MS demeure limitée par la qualité des plans d'étude utilisés, avec une possible surestimation de ces critères de performance. Les valeurs prédictives positives et les taux de rappel varient beaucoup d'une étude à l'autre. Ces différences pourraient être liées aux variations méthodologiques précitées et, surtout pour la valeur prédictive positive, à des différences dans la prévalence des erreurs innées du métabolisme d'une population à l'autre.

Sur le plan des protocoles d'analyse, des particularités sont à souligner pour chacune des trois maladies considérées dans ce rapport. Tout d'abord, les bénéfices du dépistage néonatal de la PCU par MS/MS reposent sur l'utilisation du ratio phénylalanine/tyrosine, grâce à l'analyse simultanée de ces deux marqueurs, comme l'ont souligné plusieurs auteurs [Frazier *et al.*, 2006; Chace *et al.*, 2005; 1998; Ceglarek *et al.*, 2002; Zytovicz *et al.*, 2001]. Pour la TH1, l'utilisation de la MS/MS n'est envisageable qu'en ajoutant le dosage de la succinylacétone à celui de la tyrosine. En effet, le dosage de la tyrosine par MS/MS, comme par les autres techniques de dépistage, n'est ni assez sensible [Feuchtbaum *et al.*, 2006b; Roscher et Olgemoller, 2004; Wilcken *et al.*, 2003], ni assez spécifique [Comeau *et al.*, 2004; Wilcken *et al.*, 2003; Zytovicz *et al.*, 2001]. Au Québec, ces limites sont reconnues depuis longtemps, et le dépistage néonatal de la TH1 repose sur le dosage de la succinylacétone, d'abord comme test de deuxième ligne (1980-1997) pour les nouveau-nés ayant des niveaux de tyrosine élevés et, depuis 1997, comme test de première ligne [Laflamme *et al.*, 2006; CETS, 1998]. Par contre, la quantification de la succinylacétone par MS/MS n'a été évaluée que par une seule étude [Sander *et al.*, 2006] et pose des problèmes organisationnels, puisqu'une étape supplémentaire d'extraction et une analyse séparée des autres métabolites sont requises. Ceux-ci pourraient être résolus par une adaptation de la méthode proposée récemment, qui doit encore être validée [Allard, 2005]. Enfin, pour le MCADD, l'utilisation des ratios C8/C2, C8/C6 et (ou) C8/C10 s'avère indispensable en plus du métabolite C8, puisqu'elle améliore la spécificité et la valeur prédictive positive du test MS/MS [Frazier *et al.*, 2006; Chace *et al.*, 2005; 1997; Pourfarzam *et al.*, 2001]. Toutefois, Zytovicz et ses collègues [2001] indiquent (sans données à l'appui) que le ratio C8/C10 pourrait être plus utile pour les patients homozygotes pour la mutation A985G que pour les hétérozygotes composites. Ces ratios peuvent néanmoins s'avérer utiles pour le diagnostic différentiel entre le MCADD et d'autres erreurs innées du métabolisme se manifestant également par une élévation du métabolite C8, comme le déficit en *Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase* (MAD), aussi appelé *Glutaric Aciduria type II* (GAI) et déficit en *Medium/Short Chain-L-3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase*

(M/SCHADD). Le débat n'est donc pas encore clos quant au meilleur choix de marqueurs métaboliques pour le dépistage néonatal du MCADD [Marsden *et al.*, 2006; Chace *et al.*, 2005].

Enfin, les résultats de performance doivent être interprétés comme des indicateurs de la validité de la MS/MS, c'est-à-dire de sa capacité à classer correctement les nouveau-nés sur la base des anomalies biochimiques recherchées. Le nombre de vrais positifs relevés dans les programmes de dépistage néonatal n'équivaut pas directement au nombre d'enfants qui auront besoin d'un traitement à vie²⁵. Tous devront cependant bénéficier d'un protocole de confirmation diagnostique et être suivis par une équipe spécialisée. Alors que des mesures préventives sont proposées à l'ensemble des enfants atteints de TH1 et de MCADD, une distinction s'impose pour les enfants présentant une forme d'hyperphénylalaninémie. Les enfants atteints de PCU devront rapidement se soumettre à un régime restrictif et à un suivi serré, tandis que les filles présentant une hyperphénylalaninémie non-PCU ne bénéficieront de cette information qu'une fois qu'elles auront atteint l'âge de procréer, pour le suivi de leurs grossesses. Pour le MCADD, le bénéfice clinique documenté à ce jour concerne surtout les enfants touchés par les formes les plus graves avec crises de décompensation métabolique (à condition qu'ils soient dépistés avant l'apparition de ces symptômes). La proportion que ces enfants représentent dans l'ensemble des cas dépistés pourrait être de l'ordre de 75 %, mais ces données doivent être confirmées [Grosse *et al.*, 2006b]. La différence majeure, si on compare cette situation avec celle des hyperphénylalaninémies, est que les connaissances actuelles sur l'évolution naturelle du MCADD et sur la corrélation génotype/phénotype sont insuffisantes pour établir un pronostic en bas âge et cibler la prise en charge en conséquence. La situation serait encore plus complexe si on envisageait d'étendre le dépistage à l'ensemble des erreurs innées du métabolisme, puisque l'évolution naturelle de plusieurs d'entre elles est mal connue.

25. Rares sont les auteurs qui ont tenté d'établir pour toutes les erreurs innées du métabolisme la proportion des nouveau-nés dépistés grâce à la MS/MS qui sont susceptibles de bénéficier du dépistage en considérant le moment du dépistage, la nécessité d'un traitement précoce et l'effet de celui-ci sur le pronostic [Schulze *et al.*, 2003a].

La présente section a pour objectif de rendre compte, à la lumière de la littérature disponible, des coûts et des rapports coût-efficacité et coût-utilité du dépistage néonatal sanguin par MS/MS pour la PCU, le MCADD et la TH1 en particulier. Elle vise également à fournir des indications budgétaires sur certains coûts d'investissement et de fonctionnement inhérents à ce genre de dépistage.

6.1 Revue de la littérature

Le tableau de l'annexe K présente une synthèse de la littérature recensée pour les fins de l'analyse. Seuls les articles répondant aux critères suivants sont présentés : contexte de dépistage potentiellement applicable au Québec, erreurs innées du métabolisme dépistées clairement identifiées, méthodologie et résultats robustes, articles publiés après 2001. À la lumière de ceux-ci, on constate qu'aucune évaluation économique du dépistage néonatal sanguin en contexte québécois n'a jusqu'à maintenant été réalisée. Une évaluation en contexte canadien, pertinente pour les fins de notre analyse, a toutefois été répertoriée, soit celle de Tran et ses collaborateurs [2006]. Ces auteurs ont évalué l'efficacité du dépistage du MCADD par MS/MS comparativement au diagnostic clinique (pas de dépistage) à partir des données de la littérature et de l'expérience récente de la Nouvelle-Écosse (2005) dans le cadre d'un programme de dépistage. Le coût unitaire (par cas) du dépistage a été établi à 2,40 \$ CA. Avec une modélisation (arbre décisionnel) et une analyse de sensibilité, les auteurs concluent que les bénéfices du dépistage néonatal par MS/MS sont supérieurs à ceux du diagnostic clinique. L'efficacité du dépistage s'explique principalement par la réduction du coût des soins médicaux pour la durée de vie des enfants. Les auteurs ont également présenté des estimations d'impacts budgétaires sur une période de cinq ans pour les cohortes de nouveau-nés de la Nouvelle-Écosse (sans analyse de sensibilité). Ils insistent sur les limites de leur analyse, notamment sur le fait que le coût d'acquisition de l'équipement a été entièrement affecté à la première année budgétaire. Soulignons qu'un seul appareil a été considéré, et ce, à un coût d'acquisition très faible, soit 200 000 \$ CA.

L'efficacité du dépistage néonatal du MCADD par MS/MS est également démontrée par Venditti et ses collègues [2003]. Leur résultat repose toutefois sur l'hypothèse selon laquelle les coûts de fonctionnement de la MS/MS étaient déjà couverts par son utilisation pour le dépistage de la PCU. Une revue systématique du Medical Advisory Secretariat [MAS, 2002] conclut aussi à l'efficacité d'un programme plus large de dépistage néonatal par MS/MS et indique que l'inclusion d'autres erreurs innées du métabolisme dans ce programme n'impliquerait aucun coût additionnel. Les résultats de trois autres études [Autti-Rämö *et al.*, 2005; Insinga *et al.*, 2002; Schoen *et al.*, 2002] concluent également à l'efficacité du dépistage par MS/MS pour plusieurs erreurs innées du métabolisme. Enfin, Pandor et ses collaborateurs [Pandor *et al.*, 2006b; 2004] ont montré, à l'aide d'une modélisation économique, que la substitution de la MS/MS aux technologies existantes pour le dépistage de la PCU seulement n'était pas justifiée, mais que ce dépistage devenait efficace avec l'ajout d'au moins une autre erreur innée du métabolisme, dont le MCADD.

Bien qu'ils se caractérisent par une grande variabilité dans les erreurs innées du métabolisme considérées, les probabilités d'incapacités neurologiques et de décès chez les enfants atteints de MCADD n'ayant pas bénéficié du dépistage, les données

d'incidence et les mesures d'efficacité retenues²⁶, les travaux recensés dans la littérature économique concluent à l'efficacité du dépistage néonatal par MS/MS de plusieurs erreurs innées du métabolisme, surtout lorsqu'elles ne peuvent être dépistées autrement. En ce qui concerne plus particulièrement le dépistage du MCADD, l'efficacité se traduit principalement par les coûts de traitement et d'hospitalisation (unité des soins intensifs pédiatriques) évités.

6.2 Méthode d'estimation des coûts

Une approche d'estimation des impacts budgétaires a été retenue pour évaluer les coûts du dépistage néonatal sanguin par MS/MS de la PCU, du MCADD et de la TH1. Rappelons que seul le MCADD ne peut actuellement être dépisté autrement que par MS/MS. Les estimations de coûts ne découlent pas de l'observation de l'utilisation de cette technologie, mais viennent de diverses sources d'information validées (voir la section 6.2.1). Dans cette perspective, l'analyse ne vise donc qu'à fournir des indications budgétaires sur certains coûts d'investissement et de fonctionnement pour un laboratoire à partir des rares données disponibles.

Dans la mesure du possible, des coûts différentiels ont été estimés en dépit des difficultés que pose la reconstitution des coûts de la pratique de dépistage actuelle. Des coûts différentiels annuels équivalents (CDAE)²⁷ ont ensuite été estimés, ces derniers permettant de répartir sur plusieurs années les investissements considérables que représentent l'acquisition des appareils MS/MS et autres instruments, l'aménagement des locaux et les frais de formation en tenant compte du coût de renonciation qu'impliquent ces investissements. Le CDAE exprime donc la valeur annuelle des ressources utilisées dans le cadre du dépistage néonatal sanguin par MS/MS. Les coûts estimés ont été établis à partir des prix du marché et sont exprimés en dollars canadiens de 2006.

Les estimations présentées se limitent aux coûts générés par les principales composantes du dépistage par MS/MS, soit les coûts relatifs à l'aménagement des locaux²⁸, l'acquisition des deux appareils requis²⁹, incluant un contrat de service de base, l'appareillage de soutien³⁰, la formation des utilisateurs, les fournitures³¹ ainsi que les coûts des professionnels qui participent à ce dépistage (deux techniciens de laboratoire). Les coûts de temps infirmier (collecte de l'échantillon) et d'un technicien en informatique (entrée de données) ne sont pas considérés, ces derniers étant sensiblement les mêmes que pour la méthode de dépistage actuelle. Le coût lié au travail du biochimiste clinique (analyse des résultats et recommandations) n'a également pu être estimé à cause de l'impossibilité d'estimer le temps consacré aux activités liées au dépistage par MS/MS, ce dernier dépendant des rôles et responsabilités de chaque professionnel intervenant dans le dépistage. Mentionnons cependant que le tarif horaire d'un biochimiste clinique avec expérience est d'au moins 53,25 \$ CA (incluant les avantages sociaux) et que, à notre connaissance, le laboratoire de dépistage néonatal sanguin emploie actuellement un biochimiste clinique à temps plein.

26. La mesure d'efficacité pouvait inclure complications, hospitalisations, soins et traitements, incapacités neurologiques modérées ou graves, et décès évités.

27. Le CDAE est la valeur actuelle du coût qu'engendre le dépistage par MS/MS (taux d'actualisation de 3 %) ramenée sur une base annuelle.

28. L'aménagement porte sur l'installation des hottes, tables de laboratoire, etc.

29. Les deux spectromètres de masse en tandem incluent injecteur, carrousel, pompes quaternaires et (ou) binaires, valves, filtre, chauffe-colonnes, détecteur MS/MS, logiciel d'exploitation et librairie de recherche (1 pour 2 appareils), ordinateur, écran et imprimante.

30. L'appareillage de soutien comprend un système pour les deux spectromètres de masse, soit un compresseur, un générateur d'azote et un UPS.

31. Les fournitures incluent les réactifs, plaques multipuits et embouts multicanaux.

Le coût d'aménagement des locaux destinés au dépistage néonatal sanguin par MS/MS devrait être assumé environ tous les 10 ans. Il en va de même pour l'appareillage de soutien et le lecteur à codes barres. Selon les experts, les deux appareils devraient être réservés exclusivement à ce genre de dépistage et fonctionner en parallèle. De cette façon, on assure que le dépistage n'est pas interrompu en cas de problèmes techniques. Même si l'ensemble des contrats de service sont établis pour une période maximale de cinq ans, la durée de vie moyenne d'un MS/MS peut atteindre 7 à 10 ans selon certains experts, cet appareil étant constitué de modules qui peuvent être changés séparément au besoin. Nous avons donc considéré que les coûts moyens d'acquisition de deux spectromètres de masse et de formation doivent être assumés en moyenne tous les huit ans (minimum cinq ans; maximum 10 ans), tandis que les coûts moyens des fournitures, des contrats de service pour l'entretien de l'appareil et les coûts du personnel doivent être assumés tous les ans. Ces derniers coûts sont perçus comme relativement peu élevés par la plupart des experts du domaine.

L'estimation des coûts générés par les tests de reprise sur le même échantillon ou sur un deuxième échantillon (dans le cas où le résultat de la reprise est positif) et par les tests de confirmation diagnostique n'ont pas été considérés. De même, les seconds tests spécifiques pour la succinylacétone ont été omis. Enfin, les bénéfices découlant du dépistage précoce comme la prévention des handicaps graves et les coûts de soins médicaux évités n'ont pas été estimés.

6.2.1 Sources d'information

La presque totalité des données de coûts estimés a été déterminée à partir d'informations orales et écrites fournies par des experts du domaine (biochimiste d'un service de génétique médicale, techniciens de laboratoire, responsable des technologies de biochimie clinique). Des rencontres en face à face ont également eu lieu afin d'éclaircir certains points, ainsi que des échanges par courriel et par téléphone. Des informations provenant de l'industrie ont également contribué à valider certaines données de coûts. Enfin, les tarifs horaires des catégories de personnel intervenant dans un tel dépistage viennent du site Web du Conseil du trésor³².

6.2.2 Résultats

Le tableau 4 présente le coût différentiel annuel équivalent (CDAE) de chacune des composantes principales du dépistage néonatal sanguin par MS/MS pour la PCU, la TH1 et le MCADD. D'autres erreurs innées du métabolisme pourraient ultérieurement être ajoutées sans contribuer significativement à l'augmentation des coûts (l'appareil pouvant actuellement dépister, rappelons-le, plus de 30 maladies). Ce tableau présente également les fréquences auxquelles doivent être assumés les coûts de ces composantes. Toutes ces données ont été validées auprès d'experts du domaine du dépistage.

Les résultats du tableau montrent que le dépistage néonatal sanguin par MS/MS pour un laboratoire au Québec coûterait annuellement environ **255 231 \$ CA**, les coûts les plus importants étant ceux des spectromètres de masse en tandem et de l'appareillage de soutien. Le coût des techniciens de laboratoire est aussi considérable, ces derniers devant idéalement travailler sur une base annuelle de 365 jours afin de ne pas interrompre le

32. Secrétariat du Conseil du trésor du Québec. Échelles de traitement – Santé et services sociaux (2006), disponible à : http://www.tresor.gouv.qc.ca/fr/ress_humaine/conditions/echelle.asp; Gouvernement du Québec. Carrières dans le réseau de la santé et des services sociaux du Québec (2006), disponible à : <http://www.avenirensante.com> (voir l'annexe L, tableau L-2, pour plus de détails).

dépistage. À partir de l'opinion des experts consultés, deux scénarios ont été envisagés, soit : 1) 1,5 équivalent temps complet (ETC); et 2) deux ETC. Les coûts varieraient ainsi entre **91 460 \$** et **121 946 \$**, ce qui correspond à coût moyen estimé de **106 703 \$**. En ce qui concerne le coût des réactifs (voir annexe L, tableau L-1), leur estimation a été faite pour une moyenne de 75 000 tests par année, soit le nombre annuel approximatif de naissances québécoises³³. Mentionnons qu'une partie de ces réactifs pourraient également être utilisés dans la pratique de dépistage habituelle.

De façon plus détaillée, le coût annuel de la mise en place et de l'équipement généré par ce type de dépistage est estimé à environ **100 569 \$** (149 902 \$ si la fréquence de remplacement des appareils MS/MS est de cinq ans; 84 172 \$ si cette fréquence est de 10 ans). Les coûts de fonctionnement et de maintien à niveau sont estimés à **47 959 \$** par année, les frais de contrat de service et les réactifs constituant la part la plus importante de ces coûts. Soulignons que le coût d'un contrat de service étendu (incluant une « trousse » de pièces de remplacement sur place) peut atteindre 225 000 \$ CA pour cinq ans, contribuant de façon significative à l'augmentation du coût total du dépistage.

6.3 Sommaire

La rareté des implantations de la spectrométrie de masse en tandem pour le dépistage néonatal sanguin se traduit par une littérature peu abondante où les aspects économiques ont rarement été évalués de façon explicite. Selon les résultats de Tran et ses collaborateurs [2006], le coût unitaire estimé pour le dépistage néonatal du MCADD par MS/MS est peu élevé (2,40 \$ CA), ce qui soulève quelques questions. De plus, les auteurs ont considéré l'acquisition d'un seul appareil à un coût étonnamment faible, soit 200 000 \$ CA. Les résultats de leur analyse de sensibilité appuient toutefois l'efficacité de ce dépistage avec un coût unitaire de 5,00 \$ CA. Dans un contexte québécois où deux appareils sont nécessaires et où la valeur de ceux-ci est d'environ 325 000 \$ CA, le coût unitaire estimé serait d'environ 3,40 \$ CA³⁴, ce qui confirme l'efficacité de ce dépistage pour le MCADD. Rappelons que ce coût unitaire n'inclut pas les coûts générés par les tests de reprise sur le même échantillon ou sur un deuxième échantillon (dans le cas où le résultat de la reprise est positif) et par les tests de confirmation diagnostique, ni le coût lié au travail du biochimiste clinique, ce dernier variant selon les heures d'activités consacrées au dépistage par MS/MS. Par exemple, si le biochimiste clinique consacrait un équivalent de deux jours et demi par semaine (7 h 45 min/jour) au dépistage par MS/MS, le coût annuel moyen généré par ce professionnel serait d'environ 35 704 \$ CA (tarif horaire de 53,25 \$ pour 36 semaines). Dans le cas éventuel où il travaillerait à temps plein au dépistage par MS/MS, ce coût serait de 71 408 \$, faisant passer le coût unitaire de 3,40 \$ CA à 3,88 \$ CA et 4,36 \$ CA, respectivement.

33. Comme nous l'avons indiqué à la note 18, selon une information obtenue au moment de mettre sous presse [MFACF, 2007], ce nombre se serait établi à 82 500 en 2006.

34. Cette estimation repose sur l'hypothèse de 75 000 naissances par année au Québec. Le CDAE total estimé (255 231 \$) divisé par ce nombre de naissances (75 000) donne un coût unitaire de 3,40 \$ CA. Si l'on tenait compte de la donnée la plus récente sur le nombre de naissances en 2006 (82 500), ce coût s'abaisserait alors à 3,09 \$ CA.

TABLEAU 4

Estimation des coûts différentiels du dépistage néonatal sanguin par MS/MS pour un laboratoire au Québec (en \$ CA de 2006)			
CATÉGORIES DE COÛTS DU DÉPISTAGE PAR MS/MS	COÛT ESTIMÉ	CDAE*	CDAE TOTAL
Coûts de mise en place et de l'équipement			100 569 \$ (84 172; 149 902)
Coûts fixes Aménagement des locaux (hottes, tables de laboratoire, etc.)	20 000 \$†	2 345 \$ Tous les 10 ans	
Équipement (2 spectromètres de masse en tandem‡)	650 000 \$§	92 597 \$ (si 8 ans) (141 930 si 5 ans; 76 200 si 10 ans)	
Appareillage de soutien (un compresseur, un générateur d'azote et un UPS)	45 000 \$	5 275 \$ Tous les 10 ans	
Lecteur à codes barres	3 000 \$	352 \$ Tous les 10 ans	
Coûts de fonctionnement et de maintien à niveau			47 959 \$
Coûts fixes Frais de formation¶ de base sur place (durée de 4 jours pour environ 5 utilisateurs)	12 000 \$	1 709 \$ (si 8 ans) (2 620 \$ si 5 ans; 1 407 \$ si 10 ans)	
Contrat de service de base pour l'entretien de l'équipement incluant 1 an de garantie (entre 100 000 \$ et 225 000 \$ pour 5 ans)	20 000 \$-45 000 \$	20 000 \$-45 000 \$ Tous les ans	
Coûts variables Réactifs (standard interne, méthanol, butanol, aluminium, acétonitrile), plaques multipuits et embouts multicanaux¶	26 250 \$	26 250 \$ Tous les ans	
Coût du personnel**			106 703 \$
Coût variable Technicien de laboratoire**	106 703 \$ (91 460; 121 946)	106 703 \$ Tous les ans	
CDAE total estimé			255 231 \$

* CDAE : coût différentiel annuel équivalent calculé avec un taux d'actualisation de 3 % [Drummond *et al.*, 2005]. Ces CDAE correspondent ici aux coûts annuels de fonctionnement dans une perspective d'impacts budgétaires pour l'hôpital.

† Ces frais peuvent varier selon la complexité du bâtiment et pourraient se situer entre 10 000 et 50 000 \$ (dollars canadiens de 2006) (selon un expert du domaine).

‡ Un deuxième MS/MS est essentiel pour ne pas interrompre le dépistage lors d'un problème de fonctionnement du premier appareil.

§ Une taxe nette, après remboursement d'une partie de la TPS et de la TVQ de 5 %, est incluse dans le coût d'achat.

¶ La formation n'a lieu que lors de l'acquisition d'un nouvel équipement.

¶ Le coût total pour les réactifs, les embouts et les plaques multipuits revient à environ 0,35 \$/échantillon x 75 000 naissances.

** Voir annexe L, tableau L-2

++ Deux scénarios ont été retenus, soit : 1) 1,5 ETC; et 2) 2 ETC. Le tarif horaire étant de 31,47 \$, on a, pour le scénario (1) : 1,5 x 31,47 \$/h x 7 h 45 min x 250 jours = 91 460 \$; et, pour le scénario (2) : 121 946 \$.

LES ENJEUX ÉTHIQUES, PSYCHOSOCIAUX ET ORGANISATIONNELS DU DÉPISTAGE NÉONATAL

De nombreux enjeux éthiques, psychosociaux et organisationnels sont soulevés dans la littérature quant à l'utilisation de la MS/MS pour le dépistage néonatal. Ceux-ci ont été traités par rubriques, selon qu'ils concernaient les répercussions de l'incertitude liée au dépistage néonatal, celles de l'information générée par le dépistage néonatal, les risques de stigmatisation, le consentement, les lacunes dans les connaissances des professionnels, les répercussions sociétales, l'interface entre la recherche et les programmes de dépistage, et les enjeux organisationnels. L'annexe M comporte un tableau résumant les principaux enjeux soulevés et les références qui s'y rattachent. Une discussion plus poussée des réserves formulées dans la littérature se trouve dans le rapport technique [Makni *et al.*, 2007]. La plupart des enjeux soulevés sont pertinents, quelle que soit la technologie utilisée pour le dépistage néonatal. Quelques questions seulement sont exacerbées avec le recours à la MS/MS pour le dépistage des trois maladies d'intérêt.

Si l'on considère l'introduction du dépistage néonatal par MS/MS spécifiquement pour les trois maladies d'intérêt, les enjeux suivants sont susceptibles de revêtir une signification particulière :

- 1) les répercussions de l'incertitude, avec d'une part une réduction possible du nombre de faux positifs pour la PCU, et d'autre part davantage de nouveau-nés recevant un diagnostic de MCADD sans que la pénétrance et le pronostic à long terme soient bien connus;
- 2) le consentement³⁵, pour lequel la procédure optimale et ses implications sur le plan de l'offre des services n'ont pas été établies;
- 3) l'offre de services, avec un besoin accru de services de conseil génétique et de suivi par des experts en maladies métaboliques pour les cas additionnels de MCADD diagnostiqués;
- 4) l'éducation des professionnels de la santé, avec des besoins accrus de professionnels de première ligne formés pour fournir l'information sur le MCADD avant le dépistage et pour assurer le suivi des patients dépistés en bas âge.

Des problèmes plus aigus se posent toutefois avec la possibilité d'élargir le dépistage à un grand nombre de maladies, en particulier quand l'évolution naturelle et la preuve des bénéfices du traitement précoce sont moins bien établies. Sur ce plan, certains auteurs favorisent le maintien de l'approche classique énoncée dans les critères de Wilson et Jungner [1968], qui placent le nouveau-né au centre de l'évaluation des avantages et des inconvénients. D'autres pensent plutôt qu'il est nécessaire d'élargir ces critères afin de prendre en considération les bénéfices familiaux au chapitre des choix de procréation

35. Pour le consentement, un continuum existe au sujet du degré de choix parental, du type d'information communiquée aux parents, de son mode de transmission et de la manière dont la décision parentale est exprimée et consignée au dossier [Hargreaves *et al.*, 2005]. L'attribution d'une plus grande responsabilité aux parents doit être appuyée par des informations et communications de meilleure qualité pour permettre un choix éclairé. Pour témoigner d'un choix parental explicite, plusieurs formules peuvent être retenues, soit un consentement ou un refus verbal (note consignée au dossier ou non), soit un consentement ou un refus écrit (conservé dans le dossier). À l'autre extrémité du spectre, on a recours à un modèle de consentement implicite qui n'est pas clairement énoncé pour le dépistage. Au Québec, il est déduit du consentement général aux soins et services signé par la parturiente lors de l'admission.

éclairés. Compte tenu de la diversité des maladies sur le plan de l'expression phénotypique et de la pénétrance des mutations, il demeure important d'évaluer chaque erreur innée du métabolisme séparément [Holtzman, 2003]. Toutefois, certains auteurs proposent une approche plus globale, puisque le dépistage néonatal d'une de ces maladies peut en révéler une autre non ciblée par le dépistage [Pollitt, 2006]. Cette dernière possibilité soulève par ailleurs un problème concret de gestion des résultats. Ici encore, les avis sont partagés³⁶, opposant ceux qui jugent ce point comme l'un des enjeux éthiques principaux liés à l'élargissement du dépistage néonatal à ceux qui considèrent que ce problème se pose déjà avec le dépistage de la PCU par l'identification occasionnelle de troubles du métabolisme de la BH4 [Pollitt, 2006; Matern, 2002]. Ces débats contribuent à la diversité des procédures adoptées par différents pays, diversité qui pourrait aussi s'expliquer par des différences dans l'organisation et le financement des services de dépistage néonatal, la qualité discutable de la littérature et de l'information qui en découle, l'absence de standardisation quant aux critères de dépistage néonatal et la diversité des affiliations professionnelles des membres des comités évaluant ces critères [Pollitt, 2006].

Pour faire face aux enjeux soulevés par le passage à la MS/MS et l'élargissement du dépistage néonatal, que ce soit pour le MCADD considéré dans un premier temps ou pour un éventail plus large de maladies, les approches suivantes sont préconisées : de meilleures stratégies de communication avec les patients, le renforcement des efforts de formation des professionnels de la santé, et l'organisation du dépistage néonatal sous forme d'un système intégré de services comprenant un système de surveillance global avec des collectes de données sur l'état de santé des patients et sur l'utilisation des services. Ces approches sont liées, en ce sens qu'une amélioration du niveau de connaissances des professionnels de la santé mènerait à court terme à une meilleure information des patients et réduirait d'autant l'importance des enjeux concernant l'incertitude, l'information et le consentement. À long terme, un système intégré de dépistage néonatal conduirait à un accroissement des connaissances relatives aux maladies et à une réduction de l'incertitude quant à l'interprétation des tests et au pronostic. Il s'ensuit qu'une information plus complète et de meilleure qualité serait disponible pour les patients, les professionnels et les gestionnaires du système de santé. Parmi les défis associés aux systèmes intégrés de dépistage néonatal comptent les contraintes législatives régionales, les enjeux portant sur la protection et la confidentialité des informations, le financement et l'entretien à long terme de l'équipement, la disponibilité de l'expertise et des ressources financières et humaines nécessaires, ainsi que la volonté politique et l'atteinte d'une vision partagée des objectifs et des moyens à mettre en œuvre.

36. La diversité dans les positions entre les pays peut être illustrée par la situation aux États-Unis et en Allemagne. En effet, la majorité des États américains ont décidé d'exiger la transmission des résultats pour toutes les maladies dépistées. Par contre, l'Allemagne, qui a procédé au dépistage d'un grand nombre d'erreurs innées du métabolisme dans le cadre de projets pilotes, a restreint ce nombre à 10 après une évaluation réalisée en 2002 par l'Interdisciplinary Screening Commission de la German Society of Pediatrics et une approbation du ministère fédéral de la Santé et de la Sécurité sociale. Ce ministère a également interdit le dépistage de toute autre erreur innée du métabolisme et a « décrété que les erreurs innées du métabolisme non ciblées mais dépistées accidentellement doivent être ignorées et que les résultats ne doivent pas être divulgués à quiconque » [Pollitt, 2006].

Au delà des considérations liées à la performance de la technologie, la décision d'inclure ou non une maladie dans un programme de dépistage néonatal repose essentiellement sur la capacité du diagnostic précoce et de l'intervention subséquente de modifier favorablement le pronostic de la maladie.

Pour la PCU, l'utilité du dépistage néonatal est reconnue. Même si la qualité des études initiales ne répondait pas aux standards les plus élevés, l'expérience accumulée au fil du temps a confirmé le bien-fondé du dépistage. De plus, ce dépistage a fait ses preuves sur le plan du rapport coût-efficacité. Si on se fie aux deux études ayant directement comparé la fluorométrie à la MS/MS pour le dépistage de la PCU, le remplacement technologique permettrait de réduire le nombre de faux positifs grâce à l'utilisation du ratio phénylalanine/tyrosine et, par conséquent, de réduire le nombre de nouveau-nés devant se soumettre à un protocole de confirmation diagnostique, réduisant de ce fait l'anxiété parentale et les coûts. Cependant, comme le mentionne le rapport de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), le dépistage actuel a une sensibilité de 100 % et une spécificité de 99,998 %, ce qui se compare avantageusement aux données de la littérature. Dans ces circonstances, l'avantage de la MS/MS sur la fluorométrie n'est pas aussi évident que l'indique la littérature et n'est pas un argument suffisant pour justifier le remplacement technologique si l'on considère la PCU uniquement.

Pour la TH1, le dépistage néonatal a été introduit dans les années 1970 en raison de l'effet fondateur au Québec, alors que l'efficacité de la prise en charge précoce après dépistage n'avait pas été démontrée. Une étude actuellement en cours sur le suivi de plus de 300 enfants atteints tend à montrer un pronostic nettement plus favorable depuis l'introduction du NTBC. Cependant, il ne s'agit pas d'une étude comparative prospective puisque, comme le traitement semblait avoir des effets prometteurs, les enfants ont bénéficié à chaque époque de l'ensemble des traitements disponibles. Les conclusions en faveur de l'efficacité du traitement NTBC reposent donc sur des comparaisons entre des cohortes d'enfants pris en charge à différentes époques. Par ailleurs, cette étude comporte à la fois des enfants diagnostiqués et dépistés, de sorte que le bénéfice du dépistage néonatal avec prise en charge précoce par NTBC est potentiellement sous-estimé. Des données québécoises, non encore publiées, sont toutefois disponibles. Les résultats préliminaires semblent indiquer que le nombre de transplantations hépatiques a beaucoup diminué depuis l'introduction du NTBC. Le nombre de décès lié à la maladie a également diminué de façon significative. À la lumière de l'ensemble de ces résultats, l'utilité clinique du dépistage néonatal de la TH1 n'est pas remise en question.

Sur le plan de la performance, l'utilisation de la MS/MS pour le dépistage de la TH1 n'est envisageable qu'en ajoutant le dosage de la succinylacétone à celui de la tyrosine. Toutefois, l'expérience de par le monde du dépistage de la TH1 par MS/MS est limitée, surtout en regard du dosage de la succinylacétone. En effet, la validité clinique de la quantification de la succinylacétone par MS/MS n'a été évaluée que par une étude [Sander *et al.*, 2006]. De plus, cette approche pose des problèmes organisationnels, puisqu'une étape d'extraction supplémentaire est requise et que l'analyse de la succinylacétone ne peut être réalisée en même temps que l'analyse des acides aminés et des acylcarnitines. Par ailleurs, des travaux préliminaires sont en cours en vue de mettre au point une analyse simultanée de tous ces métabolites, dont la performance devra

toutefois être confirmée. Le Québec constituerait sans doute un contexte favorable pour la réalisation d'études de validation idéalement analytique et clinique.

Dans le cas du MCADD, la MS/MS représente l'unique technologie utilisable pour le dépistage néonatal. Avant l'avènement de la MS/MS, seules les formes symptomatiques étaient diagnostiquées et prises en charge. Lorsque le diagnostic était posé à la suite de complications, la létalité associée aux crises de décompensation métabolique était élevée et les séquelles neurologiques relativement fréquentes. Pour les survivants et les personnes atteintes de formes un peu moins graves, l'évitement du jeûne semblait avoir un effet préventif sur l'apparition des complications. Toutefois, le décours variable de la maladie rend l'évaluation de l'efficacité de la prise en charge difficile. Avec l'instauration de programmes de dépistage du MCADD par MS/MS, des données commencent à s'accumuler sur le pronostic de patients dépistés et pris en charge avant l'apparition de symptômes : la proportion des patients présentant dès leur jeune âge des crises métaboliques et le nombre de décès seraient plus faibles chez les nouveau-nés détectés par dépistage néonatal que chez les enfants diagnostiqués en clinique. De telles comparaisons souffrent cependant d'un biais lié aux différences entre ces deux groupes dans le spectre de la maladie. Ces différences sont appuyées par les études sur le statut génotypique des patients dépistés, selon lesquelles certains d'entre eux auraient une forme moins grave que les patients diagnostiqués. La connaissance de la corrélation génotype/phénotype demeure toutefois très limitée.

Par conséquent, pour le MCADD, il est difficile de tirer des conclusions fermes quant au bénéfice du dépistage pour l'ensemble des patients dépistés à partir du suivi de patients diagnostiqués cliniquement. Néanmoins, pour les patients plus gravement atteints, le bénéfice d'une prise en charge présymptomatique est mieux documenté. Des mesures préventives simples et sécuritaires peuvent radicalement changer le pronostic de ces patients si des soins appropriés sont prodigués en temps opportun. Avec les données actuellement disponibles, et ce, malgré leurs limites, la balance des bénéfices et des inconvénients penche en faveur du dépistage néonatal. En effet, les bénéfices d'un traitement précoce pour les patients gravement atteints sont tellement importants qu'ils semblent l'emporter sur l'incertitude entourant le bénéfice pour les patients qui le sont moins. Par ailleurs, le dépistage néonatal par MS/MS semble avoir une sensibilité et une spécificité très élevées, surtout si on a recours aux ratios C8/C6 et (ou) C8/C10 en plus du métabolite C8. Toutefois, l'identification des faux négatifs est encore plus difficile que pour les autres maladies, puisqu'il y a probablement un sous-diagnostic des formes précoces létales et des formes restant asymptomatiques jusqu'à l'âge adulte. Enfin, plusieurs exercices de modélisation, ayant certes leurs limites, apportent un argument additionnel, soit celui du rapport coût-efficacité du dépistage.

En somme, sur le plan de l'utilité clinique pour les patients et leurs familles, le dépistage néonatal est justifié pour les trois maladies considérées, et ce, malgré les lacunes des données et malgré la diversité des enjeux soulevés par chacune d'elles. Pour le MCADD, le dépistage néonatal passe obligatoirement par la MS/MS, dont la performance compte parmi les meilleures pour cette maladie. Toutefois, il sera indispensable de réévaluer de façon périodique les bénéfices du dépistage néonatal de cette erreur innée du métabolisme par une collecte continue de données. Pour la PCU, l'utilisation de la MS/MS n'améliorerait pas notablement le niveau de performance du dépistage néonatal enregistré actuellement au Québec, mais ne le compromettrait probablement pas. Si la MS/MS était utilisée pour le dépistage du MCADD, le transfert technologique pour le dépistage de la PCU éviterait un dédoublement des étapes d'analyse et serait sans doute moins coûteux que de poursuivre en parallèle la méthode d'analyse actuelle. De

nouvelles approches pour le dépistage néonatal de la TH1, sur la base du dosage de la tyrosine et de la succinylacétone, semblent prometteuses mais doivent cependant encore être validées.

La pertinence d'implanter le dépistage par MS/MS au Québec et le choix du moment le plus propice pour procéder à l'implantation dépendent, en plus des considérations scientifiques et techniques, d'un ensemble de facteurs d'ordre éthique, social, légal, économique et organisationnel. Certains de ces aspects sont abordés dans la présente évaluation, d'autres débordent du cadre de ce travail. C'est pourquoi diverses options sont présentées ci-dessous et les avantages et inconvénients de ces options sont discutés.

Les trois scénarios proposés sont : 1) la réalisation d'une étude pilote sur plusieurs années sur le dépistage des trois maladies; 2) le report de l'introduction de la MS/MS jusqu'à ce que les études de validation du protocole analytique combinant tous les marqueurs analytiques ait été complétées; 3) l'introduction de la MS/MS pour le dépistage de la PCU et du MCADD avec, pour la TH1, soit le maintien des méthodes actuelles de dépistage en attendant les résultats des études de validation précitées, soit un remplacement technologique graduel. Les avantages et inconvénients de chaque option ainsi que les enjeux soulevés sont discutés ci-dessous et résumés à l'annexe N.

- 1) La réalisation d'une étude pilote nécessiterait l'énonciation d'objectifs clairs, un plan d'étude rigoureux et une planification minutieuse. Un tel projet engagerait des coûts considérables, et ses répercussions sur le déroulement du programme de dépistage néonatal actuel méritent réflexion. Il est à noter que le terme « projet pilote » réfère à un large spectre d'options en matière de plans d'étude. Ainsi, une interprétation minimaliste correspondrait à une phase pilote pré-implantation avec réalisation concomitante des deux techniques de dépistage, soit la MS/MS et les techniques classiques, pour la PCU et la TH1. L'avantage en serait de permettre une évaluation sur le terrain des coûts liés aux méthodes actuelles et à la MS/MS, une comparaison de la performance des deux méthodes analytiques pour la PCU et la TH1, et une collecte de données épidémiologiques, génétiques et cliniques pour le MCADD. Les données épidémiologiques et génétiques contribueraient à l'avancement des connaissances sur cette maladie, mais il n'en serait pas nécessairement de même pour les données cliniques. En effet, une telle étude comporterait les mêmes limites que les recherches réalisées ailleurs dans le cadre de programmes de dépistage néonatal. À l'autre extrémité du spectre, on peut envisager une étude pilote comparative avec un groupe témoin qui n'aurait pas de dépistage néonatal par MS/MS mais bénéficierait d'une organisation comparable des services diagnostiques. Outre les avantages précités, une étude pilote comparative permettrait d'évaluer les bénéfices cliniques du dépistage néonatal du MCADD. La réalisation d'études pilotes de ce dernier type avait été proposée en 1997 par les auteurs des revues systématiques britanniques, mais elles n'ont été mises en œuvre que récemment, principalement à cause de contraintes budgétaires. En mars 2004, on a entrepris au Royaume-Uni une étude prospective³⁷

37. La *UK Collaborative Study of Newborn Screening – MCADD* est une étude prospective dont le but principal est d'évaluer les issues cliniques et psychologiques pour les enfants atteints de MCADD et leur familles en comparant des groupes d'enfants atteints décelés par le dépistage néonatal par MS/MS et d'autres diagnostiqués cliniquement [Pollitt, 2006; Oerton *et al.*, 2005; Shortland, 2004]. L'étude a débuté en mars 2004 et devrait se terminer en 2008, avec possiblement des résultats intermédiaires d'ici là. Les investigateurs ont prévu : une période de deux ans pour le dépistage néonatal du MCADD, le recensement de tous les nouveau-nés atteints de la maladie non dépistés par une surveillance systématique à l'échelle nationale et le suivi pendant deux ans de tous les enfants atteints, qu'ils aient été détectés par dépistage ou diagnostiqués cliniquement. Des entrevues avec les parents seront analysées pour l'évaluation des issues psychologiques. Une analyse économique est également prévue. Certains des résultats de cette étude pourraient être difficilement exportables au contexte québécois, puisque l'âge au prélèvement des échantillons sanguins est plus tardif (cinq à huit jours de vie) qu'au Québec. De plus, l'étude utilise un protocole d'analyse MS/MS sans butylation, contrairement aux études sur lesquelles s'est basée notre évaluation de la performance de cette technologie pour le dépistage néonatal des trois maladies d'intérêt.

visant le dépistage de 700 000 nouveau-nés, soit environ la moitié des naissances au cours d'une période de recrutement de deux ans, avec une surveillance systématique pendant quatre à cinq ans pour repérer tous les enfants atteints à l'échelle du pays. Chaque enfant atteint sera suivi pendant deux ans, et les issues des enfants dépistés seront comparées à celles des enfants diagnostiqués en clinique. La réalisation d'une étude pilote comparative d'une telle envergure serait difficile au Québec en raison du faible nombre annuel de naissances.

- 2) Dans le second scénario, l'introduction de la MS/MS serait reportée jusqu'à ce que le transfert technologique puisse être effectué en un seul temps pour les trois maladies, soit après les études de validation nécessaires pour la TH1. La transition s'effectuerait ainsi plus simplement. Toutefois, cette option entraîne un délai supplémentaire dans l'offre de dépistage du MCADD et, par conséquent, dans les bénéfices qui lui sont associés pour les familles ayant des nouveau-nés touchés par cette maladie. La planification et les préparatifs, dont il est question plus loin, pourraient toutefois être entrepris à l'avance.
- 3) Le troisième scénario préconise d'introduire d'emblée la MS/MS pour le dépistage de la PCU et du MCADD. Ainsi, il n'y aurait pas de délai pour le dépistage du MCADD, et l'investissement dans la technologie MS/MS sera rentabilisé dès le début, puisque celle-ci devient efficiente dès que deux maladies sont dépistées, dont la PCU. Pour le dépistage néonatal de la TH1, trois modalités sont possibles :
 - a) La première serait le maintien des protocoles actuels pour le dosage de la tyrosine et de la succinylacétone jusqu'à ce que le protocole commun à tous les métabolites ait été entièrement validé³⁸. Cette option comporte donc l'introduction de la MS/MS en deux temps. Son inconvénient est le maintien temporaire de toutes les méthodes analytiques actuelles³⁹ parallèlement à l'introduction de la MS/MS;
 - b) La deuxième serait de maintenir les protocoles actuels uniquement pour le dosage de la succinylacétone en se basant sur le dosage de la tyrosine par MS/MS;
 - c) La troisième serait la réalisation du dosage de la succinylacétone par MS/MS, mais selon un protocole et un mode d'analyse séparés (voir le chapitre 4), soit en utilisant le même appareil en alternance⁴⁰, soit en utilisant un autre appareil. Dans ce cas, les coûts liés à l'investissement et (ou) à la durée de vie de l'appareil seraient potentiellement supérieurs.

Pour toutes ces modalités, il faudra s'assurer de coordonner la gestion des échantillons sanguins pour le dépistage de la TH1, d'une part, et le dépistage du MCADD et de la PCU, d'autre part. Ce problème de coordination se pose de toute façon pour le dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale, puisque la MS/MS ne dépiste pas cette maladie. La littérature souligne l'importance de prendre des précautions lorsqu'on implante le dépistage néonatal par MS/MS pour que celui-ci n'affecte d'aucune façon le bon déroulement et la performance de celui de l'hypothyroïdie congénitale. Certains auteurs préconisent d'effectuer le dépistage par MS/MS et celui de l'hypothyroïdie congénitale

38. Il est à noter que dans ce scénario, le dosage de la tyrosine sera aussi effectué par MS/MS pour le dépistage de la PCU pour le calcul du ratio phénylalanine/tyrosine. Nous avons toutefois voulu garder séparées les modalités a et b parce que, selon l'endroit choisi pour implanter le dépistage néonatal par MS/MS, il peut être indiqué ou non de poursuivre la réalisation du dosage de la tyrosine dans le même laboratoire que le dosage de la succinylacétone, et ce, pour permettre une interprétation conjointe des résultats.

39. Celles-ci comportent la fluorométrie pour le dosage de la tyrosine et la méthode semi-quantitative pour le dosage de la succinylacétone.

40. Le dosage de la succinylacétone pourrait être effectué lorsque l'appareil MS/MS n'est pas utilisé pour le dépistage néonatal de la PCU et du MCADD, soit pendant la nuit ou la fin de semaine, soit le lendemain de la réception des échantillons sanguins séchés d'une journée pendant le temps de préparation des échantillons sanguins séchés nouvellement reçus.

dans le même laboratoire pour éviter les problèmes inhérents au transfert et au partage d'échantillons sanguins entre laboratoires [Clarke, 2002]. Des solutions communes pourraient donc être envisagées pour le dépistage néonatal de la TH1 (modalités a et b) et de l'hypothyroïdie congénitale. De plus, quelle que soit la modalité retenue, une attention particulière devra être accordée sur le plan organisationnel à la réalisation et à la coordination de l'interprétation des tests afin d'éviter des délais dans la communication des résultats. Notons également qu'une étape supplémentaire de transition est à considérer si les études de validation du protocole analytique unique pour l'ensemble des métabolites s'avèrent concluantes. Les répercussions éventuelles de cette transition additionnelle sur le déroulement d'un dépistage par MS/MS déjà en cours devront être débattues, et les problèmes résolus d'avance avec les experts.

Les divers scénarios évoqués ci-dessus ont différentes implications, tant sur le plan organisationnel que sur le plan de l'accès aux soins. Le choix entre ces trois options repose sur des choix de valeurs, certes, mais dépend aussi d'enjeux plus concrets liés aux délais requis pour la mise en œuvre des étapes préparatoires à l'implantation, à la réalisation – au Québec ou ailleurs – de l'étude de validation du protocole simplifié de dépistage de la TH1, et aux difficultés anticipées dans l'éventualité d'une implantation par étapes de la MS/MS. La décision quant au moment le plus opportun pour implanter la MS/MS impliquera un compromis entre privilégier l'introduction de la technologie sur la base de données plus rigoureuses et (ou) applicables au Québec ou favoriser un accès plus rapide aux services.

Quel que soit le choix retenu, l'implantation de la MS/MS ne devra pas se faire de manière précipitée, plusieurs questions d'ordre éthique, organisationnel et économique devant être résolues avant d'y procéder.

- Comme l'a souligné le rapport de l'INSPQ [Laflamme *et al.*, 2006], la politique actuelle du programme de dépistage néonatal concernant le consentement implicite devra être révisée. La question du consentement implicite ou explicite relativement au dépistage néonatal est débattue dans la littérature, et l'ajout d'une maladie à ce dépistage impose une réévaluation dans le contexte particulier du Québec, où la justification du consentement implicite pour le dépistage néonatal a été fondée sur une appréciation de l'importance des bénéfices et du caractère routinier du dépistage.
- Parmi les valeurs qui sous-tendent le système de santé et guident l'allocation des ressources, l'efficience tient une place de choix. La revue de la littérature économique indique que le recours à la MS/MS pour le dépistage néonatal offre un rapport coût-efficacité acceptable à partir du moment où le dépistage est effectué pour au moins deux erreurs innées du métabolisme, dont la PCU. La plupart de ces études reposent cependant sur des modélisations souvent grossières souffrant du manque de données détaillées sur les coûts. Les analyses de sensibilité effectuées viennent en partie combler ces lacunes. Bien qu'il soit souhaitable que ce type de modélisation soit réalisé de manière plus approfondie et en tenant compte des derniers développements techniques, ces analyses demeurent tributaires de la disponibilité des données applicables au Québec et des incertitudes entourant les données cliniques sur certaines erreurs innées du métabolisme. Il avait été convenu qu'une telle modélisation ne ferait pas l'objet du présent mandat, d'autant plus que le travail effectué par l'INSPQ avait mis en lumière la difficulté d'obtenir une estimation précise des coûts pour les méthodes de dépistage néonatal actuellement en vigueur. L'estimation du coût différentiel annuel équivalent (CDAE), effectuée dans le cadre du présent rapport, n'est pas modulée selon les divers scénarios évoqués pour l'implantation de la technologie à cause de la rareté des données de terrain et de la publication récente

d'un des protocoles discutés. Il est à noter que les seules informations disponibles sur le programme de dépistage néonatal actuel sont d'un tout autre ordre que les CDAE estimés. En effet, les données concernant le budget réservé au programme de dépistage néonatal sanguin [Laflamme *et al.*, 2006] couvrent des frais de nature différente de ceux considérés dans le présent rapport. Une comparaison directe des différentes estimations de coûts de fonctionnement est par conséquent hasardeuse.

L'estimation des coûts discutée ci-dessus ne fournit qu'un des éléments nécessaires à une analyse de faisabilité relative à l'implantation de la MS/MS. Une planification plus détaillée dépasse le cadre du présent travail. Toutefois, nous abordons ci-dessous plusieurs éléments à considérer d'emblée avant que la décision d'aller de l'avant ne soit prise. Ces éléments concernent différentes étapes de la mise en œuvre du dépistage par MS/MS, soit les préparatifs pré-implantation, le fonctionnement du programme et l'évaluation périodique de celui-ci.

Plusieurs étapes seront requises avant le démarrage du programme de dépistage néonatal par MS/MS. La majorité d'entre elles concernent directement le laboratoire, mais les démarches interpellant les autres acteurs concernés ne devront pas être négligées. La préparation au niveau du laboratoire comporte non seulement l'aménagement des lieux et l'acquisition de l'équipement requis, mais également la mise au point et le rodage de l'ensemble des processus. À cet égard seront à prévoir, entre autres, le choix des métabolites et des ratios de métabolites pour le MCADD, la détermination des valeurs seuils, l'étude et la confirmation de la validité analytique des protocoles, l'élaboration des procédures opérationnelles standardisées (SOP) et des mesures d'assurance de la qualité, la préparation d'un plan de dépannage en cas de bris de l'appareil, l'établissement des normes visées⁴¹ et la mise à l'essai des modalités organisationnelles retenues. Des recommandations relatives aux exigences techniques pour la MS/MS ont été publiées par les Centers for Disease Control and Prevention [CDC, 2001]. Sur le plan de la formation et de l'information, il faut planifier la formation des professionnels du laboratoire pour l'analyse MS/MS et celle de tous les professionnels de la santé appelés à donner de l'information sur le MCADD et à effectuer la collecte des échantillons, ainsi que la préparation du matériel didactique pour les futurs parents. La conduite à tenir à l'égard du dépistage d'erreurs innées du métabolisme non ciblées et du protocole de confirmation diagnostique du MCADD devront faire l'objet d'un consensus. Enfin, une concertation entre les responsables du laboratoire, les cliniciens et les experts en maladies métaboliques est nécessaire pour déterminer et standardiser l'âge optimal de prélèvement ainsi que le protocole de confirmation diagnostique du MCADD et pour planifier la collecte continue des données. Une attention toute particulière devra être apportée à la nature de l'information à colliger, tant au niveau du laboratoire qu'au niveau des centres spécialisés en maladies métaboliques, et au type d'analyse à prévoir pour la réévaluation périodique du programme. De plus, le ou les systèmes d'information concernés devront être adaptés en conséquence pour faciliter la mise en banque des données de laboratoire et de suivi, la classification des résultats, la production des rapports et de la correspondance y afférent, les données sur la performance du programme et la production de nouvelles connaissances sur les maladies dépistées. Le budget alloué au programme de dépistage néonatal devra être revu en conséquence en prenant en considération les coûts liés à la collecte de données à long terme afin de permettre, surtout pour le MCADD, l'évaluation des bénéfices du dépistage néonatal.

41. Des normes devront être établies pour les délais de réalisation des tests et de communication des résultats, par exemple.

En raison de la complexité et de la sensibilité des appareils, il sera nécessaire de prendre des précautions de manière continue une fois le programme en place. Celles-ci comprennent l'entretien minutieux des appareils et l'application systématique des mécanismes d'assurance de la qualité. La participation à un programme de contrôle externe de la qualité est recommandée. Des efforts soutenus seront nécessaires pour maintenir la communication et la coordination entre les diverses composantes du système intégré de dépistage néonatal. De façon périodique, la performance du programme devra être révisée, et les données relatives aux maladies dépistées devront être réévaluées à la lumière des données du *monitoring*, des nouvelles données scientifiques et des avancées technologiques.

Enfin, on ne peut passer sous silence l'inquiétude que soulève souvent l'utilisation de la technologie MS/MS en mode balayage, qui permet la détection de plus d'une trentaine d'erreurs innées du métabolisme. Une fois la technologie MS/MS en place, une pression accrue s'exercera pour élargir le dépistage néonatal à plusieurs autres erreurs innées du métabolisme. Cette pression viendra des professionnels de la santé, de l'industrie ainsi que d'associations de parents et du grand public, de plus en plus informés grâce à Internet. Les arguments alimentant cette pression incluent les coûts minimes engagés par l'ajout d'autres erreurs innées du métabolisme une fois la technologie en place, l'intérêt de colliger des données pour la recherche, les bénéfices familiaux et l'exploitation de ce qui est considéré comme le principal avantage de la MS/MS, à savoir sa capacité de doser simultanément plusieurs métabolites [Pollitt, 2006; Wilcken, 2006; Chace et Kalas, 2005; Roscher et Olgemoller, 2004; Matern, 2002]. En aucun cas ne devrait-on céder à la tentation d'ouvrir la voie au dépistage d'autres maladies sans procéder à une évaluation des preuves et des critères devant guider l'implantation d'un programme de dépistage populationnel. Enfin, l'élargissement du dépistage néonatal à d'autres erreurs innées du métabolisme doit nécessairement être précédé d'une évaluation préalable et de la mise en place de solutions adéquates aux problèmes soulevés dans le présent rapport, notamment ceux qui touchent l'information des parents et la disponibilité d'un réseau efficace de prise en charge et de suivi par des professionnels compétents.

Pour examiner la pertinence d'introduire la MS/MS au Québec et d'élargir le dépistage néonatal au MCADD, une revue de la littérature a été menée sur l'utilité clinique du dépistage néonatal et sur la performance de la MS/MS pour le dépistage de la PCU, de la TH1 et du MCADD, de même qu'une analyse des principaux enjeux éthiques, sociaux, économiques et organisationnels. Même si les données comportent des lacunes, elles appuient l'utilité clinique du dépistage néonatal pour la majorité des patients et des familles concernés. Quant à la pertinence d'implanter un dépistage par MS/MS au Québec, la situation diffère d'une maladie à l'autre.

- Pour le MCADD, le dépistage néonatal passe obligatoirement par la MS/MS, dont la performance compte parmi les meilleures pour cette maladie. La connaissance de l'ensemble du spectre des formes cliniques est limitée, particulièrement pour les formes moins graves, et la variabilité de l'expression phénotypique rend plus difficile la comparaison du pronostic avec et sans dépistage et prise en charge précoce. Toutefois, pour les formes graves, les avantages d'un traitement précoce sont convaincants. Il sera donc indispensable de réévaluer de façon périodique les bénéfices du dépistage néonatal de cette maladie grâce à une collecte continue de données.
- Pour la PCU, la littérature semble indiquer que la MS/MS génère moins de faux positifs que la technologie actuelle, mais compte tenu des résultats observés au Québec, cet avantage ne serait pas substantiel. D'après la littérature économique, le remplacement technologique serait efficient à partir du moment où il est effectué pour deux maladies, dont la PCU. Si la MS/MS était utilisée pour le dépistage du MCADD, le transfert technologique pour la PCU éviterait un dédoublement des étapes d'analyse et serait sans doute moins coûteux que de poursuivre en parallèle la méthode d'analyse actuelle.
- Pour la TH1, des données en faveur de l'efficacité du NTBC commencent à s'accumuler, corroborant l'utilité du dépistage néonatal au Québec. De nouvelles approches pour le dépistage néonatal de la TH1 sur la base du dosage de la tyrosine et de la succinylacétone semblent prometteuses, mais doivent cependant être validées.

Notre revue confirme l'importance d'une analyse au cas par cas pour chacune des maladies considérées, puisque les options envisageables dépendent des caractéristiques spécifiques de chaque maladie, de l'état d'avancement des connaissances sur la maladie et de l'applicabilité des développements technologiques aux maladies d'intérêt [Holtzman, 2003]. Par conséquent, si l'élargissement à d'autres erreurs innées du métabolisme devait être envisagé, il faudrait reconsidérer l'ensemble des enjeux soulevés dans le présent rapport.

Pour les trois maladies considérées, trois scénarios distincts sont à considérer par le décideur :

- 1) la réalisation d'une étude pilote sur plusieurs années pour le dépistage des trois maladies;
- 2) le report de l'introduction de la MS/MS jusqu'à ce que les études de validation pour le dosage de la succinylacétone soient complétées et qu'un protocole analytique unique pour le dépistage néonatal des trois maladies puisse être implanté d'emblée;

- 3) l'introduction de la MS/MS pour le dépistage de la PCU et du MCADD avec, pour la TH1, soit le maintien des méthodes actuelles en attendant les résultats des études de validation précitées, soit un remplacement technologique graduel.

Chaque scénario comporte des avantages et des inconvénients et implique différents enjeux organisationnels. Le choix du moment le plus opportun pour implanter la MS/MS repose sur un compromis entre favoriser un accès plus rapide aux services ou privilégier l'introduction de la technologie sur la base de données plus rigoureuses et (ou) applicables au Québec. Des données plus poussées sur les protocoles d'analyse plus récents pour le dépistage de la TH1 pourraient dériver d'une étude de validation. Le Québec serait une région propice pour réaliser une telle étude. Une étude pilote permettrait quant à elle de colliger des données épidémiologiques et génétiques sur le MCADD et d'apprécier les coûts directement applicables au Québec. Par contre, un tel projet pilote ne nous semble pas de nature à apporter dans un délai raisonnable les données requises pour fournir une réponse définitive à la question des bénéfices du dépistage néonatal sur le plan du pronostic à long terme du MCADD. Il sera néanmoins indispensable de réévaluer de façon périodique les bénéfices du dépistage néonatal de cette maladie.

Quel que soit le choix retenu, l'implantation de la MS/MS ne devra pas se faire de manière précipitée, plusieurs questions devant être résolues avant de procéder à l'implantation. La politique concernant le consentement implicite au dépistage néonatal devra être révisée, d'autant plus que la procédure adoptée au Québec pour justifier l'inclusion du dépistage néonatal dans les soins de routine poserait problème si une décision devait être prise quant à l'ajout d'une maladie supplémentaire au programme de dépistage. Une analyse de faisabilité plus poussée sur l'implantation de ce changement technologique devra également être menée, en considérant entre autre les coûts d'implantation et de fonctionnement selon le scénario envisagé et les coûts liés à la formation des professionnels de la santé intervenant tout au long du système intégré de dépistage néonatal. À chacune des étapes de mise en œuvre d'un programme de dépistage néonatal, des considérations organisationnelles devront être prises en compte pour optimiser de façon prospective les pratiques, par exemple par la production de protocoles standards et de lignes directrices, et pour générer les données nécessaires à l'évaluation continue de la performance et à l'évaluation périodique de la pertinence des choix qui seront faits.

Au cours de l'étape finale d'édition de ce rapport, nous avons pris connaissance de la publication d'un article [Wilcken *et al.*, 2007] évaluant les bénéfices du dépistage néonatal du MCADD par MS/MS sur le plan de la fréquence des décès et des décompensations métaboliques ainsi que des issues médicales et neuropsychologiques. L'étude a été réalisée en Australie auprès d'une population d'environ 2 500 000 enfants nés entre avril 1994 et mars 2004, dont 810 000 avaient eu un dépistage du MCADD par MS/MS. Parmi cette population, les auteurs ont pu faire un suivi longitudinal d'au moins quatre ans sur 1 995 000 enfants nés entre 1994 et 2002, dont 460 000 ont été dépistés. Les résultats de cette étude viennent appuyer plusieurs constats discutés dans ce rapport, notamment l'excellente performance de la MS/MS pour le dépistage du MCADD, la différence dans le profil génotypique des groupes de patients dépistés et des groupes diagnostiqués cliniquement, et l'importance d'établir un consensus sur le diagnostic de la maladie. Par ailleurs, Wilcken et ses collaborateurs [2007] ont estimé le risque relatif (RR) de décès ou de décompensation métabolique aiguë pendant les quatre premières années de vie sur une échelle populationnelle. Pour tenir compte du biais potentiel dû aux différences dans le spectre de la maladie entre les groupes de patients dépistés et les groupes diagnostiqués cliniquement, les auteurs ont considéré plusieurs scénarios d'analyse. Ainsi, d'après le scénario le plus conservateur quant au pronostic des cas de MCADD échappant au diagnostic clinique chez les enfants non dépistés, les bénéfices du dépistage néonatal ne seraient pas statistiquement significatifs (RR= 0,44; IC de 95 % : 0,13-1,45). Par contre, les risques de décès ou de décompensation métabolique aiguë étaient significativement moindres dans les groupes de nouveau-nés dépistés que dans les groupes diagnostiqués cliniquement lorsque des scénarios moins conservateurs étaient considérés avec des RR variant entre 0,19 (IC de 95 % : 0,06-0,60) et 0,26 (IC de 95 % : 0,08-0,85). En outre, pour les enfants nés entre 1994 et 2004 et suivis pendant au moins deux ans, les auteurs ont enregistré beaucoup moins de décès ou de décompensations métaboliques graves dans la cohorte de nouveau-nés dépistés (5 %) que dans la cohorte n'ayant pas eu de dépistage (55 %). Toutefois, les données de cette étude soulèvent des doutes quant à la proportion réelle d'enfants qui bénéficieraient du dépistage et d'une prise en charge précoce, puisque quatre décès survenus avant 72 heures de vie ont été enregistrés. Dans un commentaire accompagnant la publication de l'article de Wilcken et ses collègues, Grosse et Dezateux [2007] soulignent que le dépistage préviendrait un décès pour 10 enfants atteints de MCADD, un cas de figure beaucoup plus modeste que celui utilisé dans les analyses coût-efficacité existantes. Ces auteurs insistent sur la nécessité d'étudier les bénéfices à long terme du dépistage néonatal aussi bien pour le MCADD que pour d'autres maladies pour lesquelles les bénéfices sont encore moins bien connus.

ANNEXE A

Critères d'admissibilité pour la sélection des articles

Critères d'inclusion

Thèmes « performance de la MS/MS pour le dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme » et « dépistage » pour les revues sur la PCU, la TH1 et le MCADD :

Les critères suivants ont été appliqués pour sélectionner les références pertinentes au chapitre portant sur la performance de la MS/MS pour le dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme :

- Type d'étude : revues systématiques de la littérature ou recherches primaires qui ne sont pas des revues de cas
- Sujets : nouveau-nés
- Intervention : MS/MS
- Issue : articles fournissant des données sur les critères de performance MS/MS ou permettant de les calculer pour :
 - le dépistage néonatal de groupes d'erreurs innées du métabolisme, à l'exclusion des articles révisés par la revue britannique de Pandor et ses collaborateurs [2004];
 - le dépistage néonatal sélectif de la PCU, de la TH1 ou du MCADD.

Autres thèmes de la revue sur les maladies

Les critères d'inclusion pour la sélection des articles relatifs aux thèmes incidence/prévalence et traitement des maladies sont présentés aux tableaux A-1 et A-2 respectivement. Comme l'indique le tableau A-1, seuls les articles fournissant des données québécoises ou canadiennes sur l'incidence ou la prévalence de la PCU et de la TH1 ont été sélectionnés. Pour le MCADD, toutes les données épidémiologiques publiées après 2000 et les données en provenance d'Amérique du Nord et d'Europe publiées avant cette date ont été considérées.

Enfin, aucun critère d'inclusion particulier n'a été appliqué aux thèmes « diagnostic », « pronostic » et « épidémiologie » de la revue sur les maladies.

TABLEAU A-1

Critères d'inclusion des articles portant sur l'incidence ou la prévalence des maladies					
	PCU	TH1		MCADD	
Date	≥ 2000	< 2000	≥ 2000	< 2000	≥ 2000
Pays	Québec, Canada	Québec, Canada	Tous	Amérique du Nord, Europe	Tous
Type d'étude	Revue, consensus ou recommandations	Études de cohortes ou transversales			
Sujets	Nouveau-nés atteints de la maladie				
Issue	Données sur l'incidence ou la prévalence ou permettant de les calculer				

TABLEAU A-2

Critères d'inclusion des articles portant sur le traitement des maladies			
	PCU	TH1	MCADD
Date	≥ 2000		
Type d'étude	Revue systématique ou non	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Articles primaires de type essais cliniques, études de cohortes, cas-témoins : tous ▪ Rapports de cas (si n > 2) ▪ Articles de type revue systématique : tous ▪ Articles de type revue narrative : les plus systématiques 	
Sujets	Adultes ou nouveau-nés atteints		
Intervention	Tout type de traitement (diététique, pharmacologique, chirurgical, etc.)		
Issue	Tout type		

Critères d'exclusion

Parmi les articles sélectionnés, nous avons exclu les études présentant l'une des caractéristiques suivantes :

- Langue de publication autre que l'anglais ou le français
- Étude strictement animale
- Études évaluant la performance de la MS/MS pour le dépistage d'erreurs innées du métabolisme autres que la PCU, la TH1 ou le MCADD
- Étude évaluant la performance de la MS/MS pour le dépistage urinaire d'erreurs innées du métabolisme
- Études évaluant le dépistage néonatal d'erreurs innées du métabolisme avec une méthode autre que la MS/MS
- Études sur la PCU maternelle
- Articles traitant de maladies hépatiques ou rénales pédiatriques, de transplantation hépatique (sans que ce soit dans le sens de l'évaluation d'un traitement de la tyrosinémie) ou de l'utilisation de cellules embryonnaires pour des transplantations hépatiques ou autres.

ANNEXE B

Prévalence de la PCU

TABLEAU B-1

Études québécoises ou canadiennes sur la prévalence des hyperphénylalaninémies (HPA)									
RÉGION RÉFÉRENCE	PÉRIODE DE L'ÉTUDE	SOURCE DES DONNÉES	NOMBRE DE NOUVEAUX-NÉS DÉPISTÉS	CAS DE PCU DIAGNOSTIQUÉS	PRÉVALENCE DE LA PCU CLASSIQUE ET ATYPIQUE (CAS PAR 100 000)	CAS D'HPA NON-PCU DIAGNOSTIQUÉS	PRÉVALENCE DE L'HPA NON-PCU (CAS PAR 100 000)		
Canada Donlon <i>et al.</i> , 2004*	1980-1984	8 programmes provinciaux de dépistage néonatal	2 000 000	91	1:21 966 (4,5)	77	1:25 932 (3,9)		
Québec Laberge <i>et al.</i> , 2005†	1969-1987	Programme québécois de dépistage néonatal	1 535 904	60	1:25 598 (3,9)	61	1:25 178 (4,0)		
Québec Laflamme <i>et al.</i> , 2006	1969-2004	Programme québécois de dépistage néonatal	Nombre non indiqué	Nombre non indiqué	1:24 767 (4,0)	Non indiqué	1:25 436 (3,9)		
Ontario ACIEM, 1976	1965-1975	Programme ontarien de dépistage néonatal	1 297 100	89	1:14 574 (6,9)	30	1:43 237 (2,3)		
Colombie-Britannique Applegarth <i>et al.</i> , 2000	1969-1996	Base de données du laboratoire de biochimie qui effectue les analyses du dépistage néonatal	1 142 912	86	1:13 290 (7,5)	26	1:43 958 (2,3)		

* Référence originale : Laberge *et al.*, 1987.

† Référence originale : Grenier *et al.*, 1988.

ANNEXE C

Prévalence de la TH1

TABLEAU C-1

Prévalence de la tyrosinémie de type 1 au Canada

ÉTUDES	LIEU	PÉRIODE DE L'ÉTUDE	SÉLECTION DES PATIENTS	CONFIRMATION DE LA MALADIE	POPULATION DÉPISTÉE	CAS DIAGNOSTIQUÉS	PRÉVALENCE (CAS PAR 100 000)
De Braekeleer et Larochele, 1990	Québec, Canada*	Octobre 1970-décembre 1988	Tous les nouveau-nés du Québec	Oui	1 633 366	98	1:16 667 (6,01)
		1967-1971	Tous les nouveau-nés de la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean		21 880	21	1:1 042
		1972-1976			22 985	15	1:1 532
		1977-1981			28 133	16	1:1 758
		1982-1986			24 004	13	1:1 846 (54,2)
Bergeron <i>et al.</i> , 1974†	Québec, Canada*	Octobre 1970-septembre 1972	82 % des nouveau-nés du Québec	Oui	168 727	14	1:12 052 (8,3)
			94 % des nouveau-nés du Saguenay-Lac-Saint-Jean		7 522	11	1:684 (146,7)
Applegarth <i>et al.</i> , 2000	Colombie-Britannique, Canada‡	1969-1996	Tous les nouveau-nés de Colombie-Britannique	Oui	1 142 912	8	1:142 864 (0,7)

* Ces données ont été recueillies dans le cadre du programme québécois de dépistage sanguin des maladies génétiques chez le nouveau-né.

† Les données présentées dans cette étude peuvent être incluses dans l'étude de De Braekeleer et Larochele [1990].

‡ Les enfants atteints d'erreurs innées du métabolisme ont été repérés à partir des registres du Biochemical Diseases Laboratory, Children's Hospital, Vancouver.

ANNEXE D

Prévalence du MCADD et de la mutation commune

TABEAU D-1

ÉTUDES	ORIGINE DE LA POPULATION À L'ÉTUDE		PLAN D'ÉTUDE	PÉRIODE DE L'ÉTUDE	SÉLECTION DES PATIENTS	POPULATION DÉPISTÉE	CAS DIAGNOSTIQUÉS	PRÉVALENCE (CAS PAR 100 000)
	RÉGIONS	PAYS						
Andresen <i>et al.</i> , 2001	Pennsylvanie, Ohio, New Jersey, Illinois, Floride, Caroline du Nord	États-Unis	Étude de cohorte prospective	1 ^{er} décembre 1992-31 janvier 2001	Tous les bébés nés pendant cette période de 8 ans Cette étude inclut un échantillon de 80 371 nouveau-nés déjà inclus dans l'étude de Ziadeh <i>et al.</i> [1995].	930 078	62	1:15 001 (6,7)
Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001	Massachusetts, Maine, New Hampshire, Vermont et Rhode Island	États-Unis	Étude de cohorte prospective	1999-2001	164 000 bébés nés dans cette période au Massachusetts et 20 000 bébés du Maine	184 000	10	1:18 400 (5,4)
Chace <i>et al.</i> , 2002	Pennsylvanie, Caroline du Nord	États-Unis	Étude de cohorte	Non mentionné	Non mentionné	1 019 602	65	1:15 686 (6,4)
Insinga <i>et al.</i> , 2002	Wisconsin	États-Unis	Étude de cohorte prospective	Avril 2000-mai 2002	Tous les bébés nés pendant cette période	155 500	7	1:22 214 (4,5)
Frazier <i>et al.</i> , 2006	Caroline du Nord	États-Unis	Étude de cohorte prospective	28 juillet 1997-28 juillet 2005	Tous les bébés nés pendant cette période	944 078	73	1:12 933 (7,7)

TABLEAU D-1

Prévalence du MCADD dépisté par MS/MS (suite)

ÉTUDES	ORIGINE DE LA POPULATION À L'ÉTUDE		PLAN D'ÉTUDE	PÉRIODE DE L'ÉTUDE	SÉLECTION DES PATIENTS	POPULATION DÉPISTÉE	CAS DIAGNOSTIQUÉS	PRÉVALENCE (CAS PAR 100 000)
	RÉGIONS	PAYS						
Feuchbaum <i>et al.</i> , 2006b	Californie	États-Unis	Étude de cohorte prospective	Janvier 2002-juin 2003	Le dépistage a été offert à 52 % des bébés nés en Californie pendant cette période, mais seulement 47 % des familles l'ont accepté.	353 894	13	1:27 223 (3,7)
Wilcken <i>et al.</i> , 2003	Nouvelle-Galles du Sud, Territoire de la capitale australienne	Australie	Étude de cohorte prospective	Avril 1998-mars 2002	> 99 % des bébés nés pendant cette période Cette étude inclut un échantillon de 275 653 nouveau-nés déjà inclus dans l'étude de Carpenter <i>et al.</i> [2001].	362 000	17	1:21 294 (4,7)
Hoffman <i>et al.</i> , 2004	Bavière, Baden-Württemberg	Allemagne	Étude de cohorte prospective	Janvier 1999-décembre 2000	Tous les bébés nés pendant cette période	382 247	29	1:13 181 (7,6)
Maier <i>et al.</i> , 2005	Bavière	Allemagne	Étude de cohorte prospective	Janvier 1999-juin 2003	Tous les bébés nés pendant cette période	524 287	62	1:8 456 (11,8)
Sander <i>et al.</i> , 2001	Basse-Saxe	Allemagne	Étude de cohorte prospective	1999-2000	Échantillons provenant de 97 % des bébés nés pendant cette période	127 598	26	1:4 908 (20,3)
Schulze <i>et al.</i> , 2003a	Baden-Württemberg	Allemagne	Étude de cohorte prospective	Avril 1998-septembre 2001	Échantillons provenant de bébés nés pendant cette période	250 000	16	1:15 600 (6,4)
Pourfarzam <i>et al.</i> , 2001	Non mentionné	Royaume-Uni	Étude de cohorte rétrospective	1 ^{er} janvier 1991-20 juillet 1993	Échantillons provenant de bébés nés pendant cette période	100 600	8	1:12 575 (8,0)
Shigematsu <i>et al.</i> , 2002	Non mentionné	Japon	Étude de cohorte prospective	Avril 1997-juillet 2001	Échantillons provenant de bébés nés pendant cette période	102 200	2	1:51 100 (1,96)
Yoon <i>et al.</i> , 2005	Non mentionné	Corée du Sud	Étude de cohorte prospective	Avril 2001-mars 2004	Échantillons provenant de bébés nés pendant cette période	79 179	0	0 (0)

TABLEAU D-2

ÉTUDES	ORIGINE DE LA POPULATION À L'ÉTUDE		PLAN D'ÉTUDE	PÉRIODE DE L'ÉTUDE	NOMBRE DE CAS DE MCADD DÉPISTÉS	NOMBRE D'HOMOZYGOTES	PROPORTION D'HOMOZYGOTES (%)
	RÉGIONS	PAYS					
Andresen <i>et al.</i> , 2001	Pennsylvanie, Ohio, New Jersey, Illinois, Floride, Caroline du Nord	États-Unis	Étude de cohorte prospective	1 ^{er} décembre 1992-31 janvier 2001	62	39	62,0
Zytkovícz <i>et al.</i> , 2001	Massachusetts, Maine, New Hampshire, Vermont et Rhode Island	États-Unis	Étude de cohorte prospective	1999-2001	10	4	40,0
Carpenter <i>et al.</i> , 2001	Nouvelle-Galles du Sud, Territoire de la capitale australienne	Australie	Étude de cohorte prospective	Avril 1998-mars 2001	11	4	36,4
Zschocke <i>et al.</i> , 2001	Non mentionné	Allemagne	Non mentionné	Non mentionné	14	10	71,4
Maier <i>et al.</i> , 2005	Bavière	Allemagne	Étude de cohorte prospective	Janvier 1999-juin 2003	57*	27	47,4

* Cette étude avait dépisté 62 enfants atteints de MCADD, mais l'analyse moléculaire n'a pu être réalisée chez cinq enfants.

TABLEAU D-3

Prévalence estimée des homozygotes A985G dans la population d'après la proportion de porteurs de cette mutation

ÉTUDES	ORIGINE DE LA POPULATION À L'ÉTUDE		POPULATION DÉPISTÉE	NOMBRE D'HÉTÉROZYGOTES	PROPORTION DE PORTEURS DE LA MUTATION	PRÉVALENCE ESTIMÉE DE CAS DE MCADD AVEC MUTATION HOMOZYGOTE A985G
	RÉGIONS	PAYS				
Matsubara <i>et al.</i> , 1991	Birmingham	Angleterre	479	12	1:40	1:6 400
	Melbourne	Australie	353	5	1:71	1:20 164
	Houston	États-Unis	536	5	1:107	1:45 796
	Sendai	Japon	500	0	–	–
Levin <i>et al.</i> , 1992	Saint-Petersbourg	Russie	413	5	1:83	1:27 556
Dundar <i>et al.</i> , 1993	Non mentionné	Écosse	552	2	1:276	1: 304 704
Gregersen <i>et al.</i> , 1993	Non mentionné	Italie	997	3	1:333	1:443 556
Thompson <i>et al.</i> , 1995	Manitoba	Canada	2 000	13	1:154	1:94 864
Conne <i>et al.</i> , 1995	Non mentionné	Suisse	1 142	22	1:52	1:10 816
Santer <i>et al.</i> , 1995	Schleswig-Holstein (État le plus au nord)	Allemagne	1 000	9	1:111	1:49 284
Kozak <i>et al.</i> , 1999	Moravie	République tchèque (Sud-Est)	2 826	14	1:202	1:163 216
De Vries <i>et al.</i> , 1996	Non mentionné	Pays-Bas	6 195	99	1:63	1:14 000
Lecoq <i>et al.</i> , 1996	Normandie	France	2 000	17	1:118	1:55 700
Seddon <i>et al.</i> , 1997	West Midlands, Trent	Angleterre	10 171	158	1:64	1:16 384
Johansson <i>et al.</i> , 1999	Non mentionné	Suède	1 015	8	1:127	1:64 516

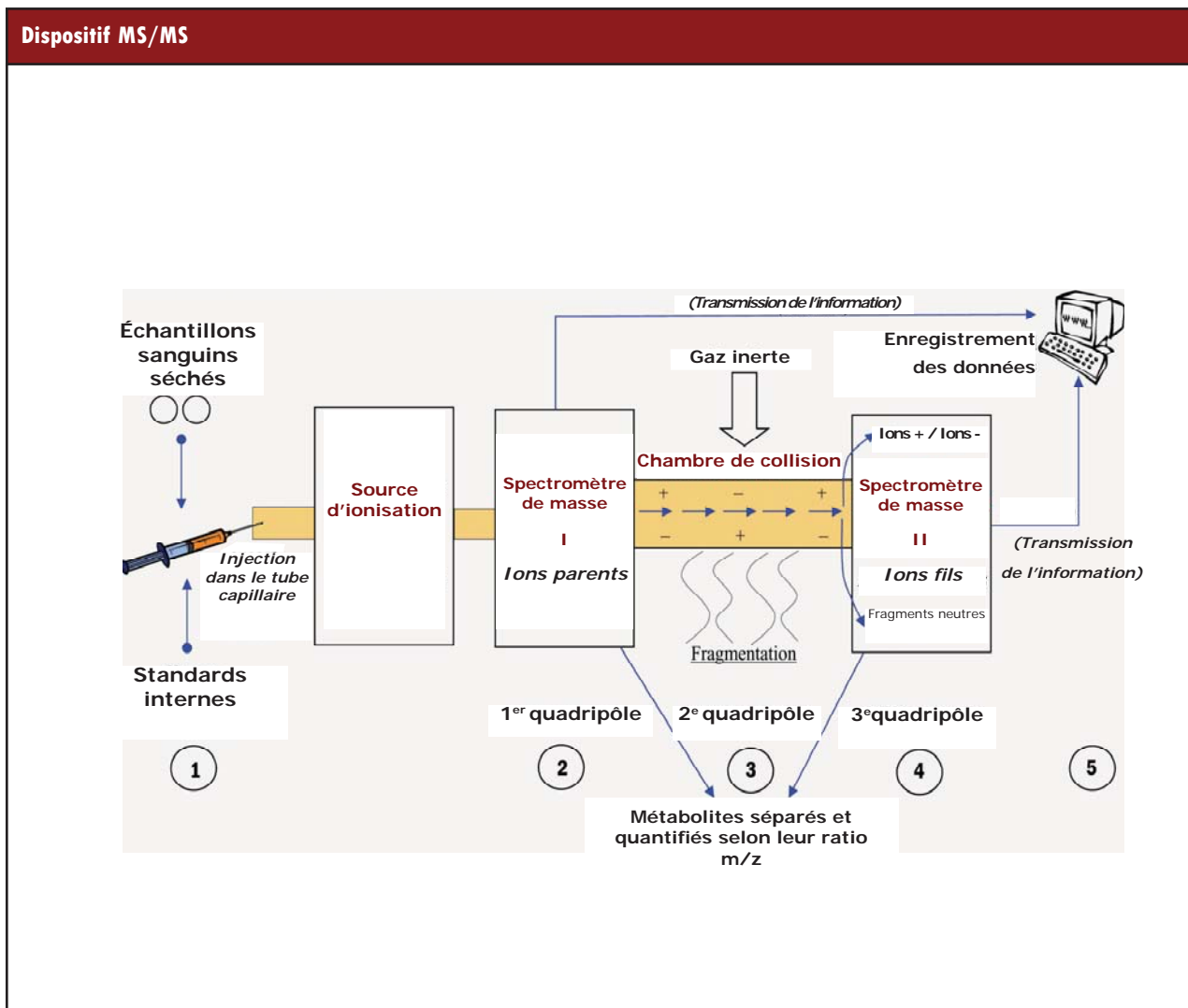
ANNEXE E

L'analyse MS/MS

Le dispositif MS/MS

Un spectromètre de masse en tandem est constitué de quatre structures principales, soit une source d'ionisation, un analyseur, un détecteur d'électrons et un système informatique couplé au détecteur [Banta-Wright et Steiner, 2004; Cheillan *et al.*, 2004; Rinaldo *et al.*, 2004; Dooley, 2003; Carpenter et Wiley, 2002; Clarke, 2002]. La figure E1 illustre les structures du MS/MS, et plus particulièrement les composantes de l'analyseur.

FIGURE E-1



Adapté de Banta-Wright et Steiner, 2004; Fearing et Levy, 2003; et Clarke, 2002.

Les étapes de l'analyse MS/MS

L'ionisation est une étape clé, puisque seules les molécules ionisées peuvent être identifiées et quantifiées par spectrométrie de masse. Ce processus applique une charge aux molécules d'intérêt et permet aux ions d'entrer dans une phase gazeuse, une autre condition nécessaire à leur analyse par MS/MS [McCandless, 2004; Chace *et al.*, 2002]. Cette ionisation peut être réalisée en mode positif ou négatif, le choix du mode dépendant de la structure chimique des substances analysées [Cheillan *et al.*, 2004; Adeli, 2003]. Plusieurs sources d'ionisation existent [Cheillan *et al.*, 2004; Pandor *et al.*, 2004]. Selon de nombreux auteurs, l'*Electrospray ionisation* (ESI) constitue le type d'ionisation de choix pour l'analyse combinée des acides aminés et des acylcarnitines pour le dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme [Cheillan *et al.*, 2004; Dooley, 2003; Carpenter et Wiley, 2002; Chace *et al.*, 2002; Clarke, 2002; Rashed *et al.*, 1995]. Mise au point vers 1995, l'ESI est surtout utilisée pour l'analyse de petites molécules, chargées, non volatiles et en milieu liquide. Ses avantages incluent l'automatisation de l'introduction des échantillons et l'application d'une faible énergie ionisante (*soft ionisation*) entraînant peu ou pas de cassures au sein des molécules [Banta-Wright et Steiner, 2004; Rashed *et al.*, 1995].

Une fois produits, les ions chargés sont dirigés par un champ électromagnétique vers l'analyseur. Celui-ci est en général constitué de trois chambres en série (Q1, Q2 et Q3 respectivement⁴²), correspondant à deux spectromètres de masse (d'où le nom « en tandem ») séparés par une chambre de collision. L'intérêt de ce dispositif réside dans l'isolation des ions parents/précurseurs d'intérêt (correspondant aux molécules intactes ionisées du mélange initial) dans Q1, la fragmentation de ces molécules dans Q2⁴³ et l'analyse des ions fragments/fils dans Q3. Pour chaque molécule d'intérêt provenant du mélange initial, l'information provenant de Q1 et de Q3 est couplée en paires « ion parent-ion fragment » identifiées par leur ratio m/z respectif. Cette information est alors captée par un détecteur et transmise à un système informatique [Banta-Wright et Steiner, 2004; Cheillan *et al.*, 2004; Rinaldo *et al.*, 2004; Chace *et al.*, 2003; 2002; Dooley, 2003; Fearing et Levy, 2003; Carpenter et Wiley, 2002; Clarke, 2002]. Plusieurs programmes informatiques automatisant les manipulations des données et l'interprétation des résultats ont été élaborés. Selon les programmes, les résultats peuvent être présentés sous la forme graphique d'un spectre de masse et (ou) sous la forme d'un tableur électronique (*spreadsheet*). On a également mis au point des formules mathématiques permettant de calculer des ratios de métabolites, comme le ratio d'un métabolite à son standard interne ou le ratio de différents métabolites⁴⁴. Enfin, les valeurs limites pour chaque métabolite peuvent être automatiquement incorporées aux systèmes informatisés.

Les modes d'analyse MS/MS

Les modes de balayage

- Le balayage des ions produits/fils (*product ion scan*) : ce mode permet la détection de tous les ions fils résultant du même ion parent correspondant à une molécule d'intérêt. Ainsi, Q1 est programmé de manière à ne laisser passer dans Q2 qu'un seul ion parent d'un ratio m/z particulier, et Q3 est ajusté pour détecter tous les ions fils provenant de cet ion parent⁴⁵. Cette méthode est la plus indiquée pour identifier une substance inconnue dans un mélange complexe et est surtout utilisée au cours de la validation de méthodes analytiques.
- Le balayage des ions parents (*precursor ion scan*) : ce mode permet la détection de tous les ions parents dans Q1 qui produisent un même ion fils spécifique. Ce mode est utilisé pour l'analyse spécifique d'une famille de molécules ayant une partie structurale commune, produisant donc un ion fils commun. Q1 est

42. Ces chambres sont appelées quadripôles, d'où la désignation Q1, Q2 et Q3.

43. Cette fragmentation est réalisée par un processus appelé *Collision Induced Dissociation* (CID).

44. Cette option est utilisée pour caractériser certaines erreurs innées du métabolisme, dont la PCU, pour laquelle on se sert du ratio phénylalanine/tyrosine.

45. Les ions fils dans Q3 sont alors détectés du plus faible ratio m/z au ratio m/z de l'ion parent particulier qui est analysé.

alors programmé pour laisser passer vers Q2 tous les ions parents provenant de l'échantillon, alors que Q3 est programmé pour ne laisser passer vers le détecteur que les ions fils d'un ratio m/z particulier. Un spectre de tous les ions parents produisant cet ion fils est alors produit. Dans le cadre du dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme, ce mode est utilisé pour l'analyse des acylcarnitines.

- Le balayage en perte neutre, ou perte de fragment neutre (*neutral loss scan*) : ce mode permet la détection de tous les ions parents ayant en commun un fragment neutre perdu après fragmentation. Ainsi, Q1 et Q3 sont programmés par rapport à une différence constante de masse, qui est la différence entre la masse de l'ion parent et celle de l'ion fils et correspond à la masse du fragment neutre⁴⁶. Dans le cadre du dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme, on a recours à ce mode de balayage pour le dosage semi-quantitatif des acides aminés.

Le mode d'analyse sélective

Contrairement aux trois modes de balayage précités, basés sur la détection d'une gamme de ratios m/z (soit en Q1, soit en Q3), le mode SRM (*Single Reaction Monitoring*) vise une valeur unique de ratio m/z dans chacun des spectromètres de masse. Ainsi, le mode SRM permet d'identifier pour une molécule déterminée la paire « ions parents-ions fils » qui lui est spécifique. Q1 est programmé de manière à ne laisser passer vers Q2 que l'ion parent spécifique et Q3 est programmé pour ne détecter que l'ion fils spécifique correspondant⁴⁷. Un processus de fragmentation unique pour chaque paire doit donc être réalisé, d'où l'appellation *Single Reaction Monitoring*. Puisque la MS/MS permet de réaliser des analyses simultanées pour plusieurs paires de ce genre, le terme le plus utilisé pour ce mode d'analyse est le *Multiple Reaction Monitoring* (MRM), qui désigne l'ensemble des SRM réalisés de façon concomitante. Ce mode est surtout utilisé pour quantifier simultanément de très nombreux composés possédant des structures chimiques différentes. Pour ce faire, plusieurs cycles de réglage des champs magnétiques, correspondant chacun à un ratio m/z particulier, se succèdent en quelques secondes grâce au contrôle informatique. Dans le cadre du dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme, le mode MRM est utilisé pour l'analyse sélective des acides aminés et des acylcarnitines qui ne sont pas adéquatement détectés par les balayages en perte neutre (acides aminés) ou le balayage d'ions parents (acylcarnitines)⁴⁸. De plus, le MRM est le mode qui permet de restreindre les analyses à certains métabolites d'intérêt tout en évitant la détection de maladies dont on connaît moins bien l'évolution naturelle et (ou) le traitement.

46. Le fragment neutre ne peut être détecté directement par le spectromètre de masse, car il n'est pas ionisé.

47. L'ion fils choisi est habituellement l'ion le plus abondant provenant de cet ion parent.

48. Cette situation prévaut par exemple pour le dosage du hexose-1 phosphate pour le dépistage de la galactosémie, le dosage de stéroïdes pour le test de 2^e ligne de dépistage de l'hyperplasie congénitale des surrénales, et le dosage de la succinylacétone pour le dépistage néonatal de la THI.

ANNEXE F

Principales étapes de l'analyse du profil des acides aminés et des acylcarnitines

TABLEAU F-1

Principales étapes de l'analyse concomitante par MS/MS du profil des acides aminés et des acylcarnitines dans le cadre du dépistage néonatal

La préparation de l'échantillon

1. Extraction des acides aminés et des acylcarnitines

- Poinçonnage des cartes de Guthrie et chargement sur plaques multipuits
- Éluion dans une solution contenant du méthanol et des standards internes
- Incubation et agitation pendant l'extraction
- Transfert de la solution contenant les extraits vers une 2^e plaque multipuits
- Élimination du méthanol en excès par évaporation

2. Butylation

- Ajout d'acide butanolique aux extraits
- Incubation à une température favorisant la conversion des métabolites en esters butyliques
- Élimination de l'acide butanolique en excès par évaporation
- Reconstitution en solution

L'analyse MS/MS

1. Prélèvement automatique d'aliquotes et injection dans l'appareil à débit programmé

2. Processus d'ionisation par ESI

3. Passage dans l'analyseur programmé pour réaliser de façon séquentielle trois modes de balayage

- Mode de balayage d'ions parents à ratio m/z de 85 Da pour l'analyse des acylcarnitines
- Mode de balayage en perte de fragment neutre de 102 Da pour l'analyse des acides aminés acides et neutres
- Mode de balayage en perte de fragment neutre de 119 Da pour les acides aminés basiques

4. Détection et production des résultats

- Détection du signal correspondant à la gamme des ratios m/z sélectionnée
- Quantification par référence aux standards internes
- Conversion par ordinateur des signaux en spectre de masse
- Comparaison des taux de métabolites et des ratios de métabolites aux valeurs limites préétablies

Avantages et inconvénients de la MS/MS

Avantages

On reconnaît à la technologie MS/MS plusieurs avantages [Cheillan *et al.*, 2004; Fearing et Levy, 2003; Carpenter et Wiley, 2002; Clarke, 2002]. Les avantages liés à la gamme des analyses pouvant être effectuées et aux possibilités d'utilisation à grande échelle sont résumés ci-dessous, alors que les données concernant la performance de la MS/MS pour le dépistage néonatal ont été présentées au chapitre 5.

- La technologie MS/MS permet de réaliser le dépistage néonatal d'un nombre important d'erreurs innées du métabolisme en une étape analytique unique. Par ailleurs, pour certaines d'entre elles (par exemple le MCADD), aucun autre test de dépistage n'est disponible.
- La MS/MS est versatile, dans la mesure où une grande variété de métabolites peut être détectée et où l'analyse peut être programmée pour dépister un groupe de maladies ou, au contraire, pour cibler certaines d'entre elles de manière sélective.
- L'analyse est possible à partir d'échantillons de sang et d'urine, et elle a en outre été adaptée pour les échantillons sanguins séchés, un substrat très pratique pour le dépistage néonatal (faible quantité de sang à prélever, envoi par la poste possible).
- De très faibles quantités de métabolites peuvent être détectées, séparées et identifiées.
- Grâce à l'utilisation de deux spectromètres de masse, l'analyse par MS/MS ne nécessite pas de séparation chromatographique préalable des métabolites.
- La durée totale d'analyse depuis l'étape d'ionisation jusqu'à l'obtention des résultats, incluant la commutation entre le mode d'analyse des acides aminés et celui des acylcarnitines, est de l'ordre de deux à trois minutes par échantillon. Pour des raisons pratiques, les échantillons sont préparés et analysés sur des microplaques à 96 puits. Pour chacune de ces plaques, il faut compter trois heures pour la préparation des échantillons et cinq heures pour l'analyse.
- L'analyse est automatisée et permet un débit d'analyse important de l'ordre de 600 échantillons par 24 heures.

Inconvénients

Malgré l'apport indéniable de la MS/MS, plusieurs inconvénients de la technologie sont signalés [Chace *et al.*, 2005; Cheillan *et al.*, 2004; Fearing et Levy, 2003; Carpenter et Wiley, 2002; Clarke, 2002]. Comme le précisent les lignes qui suivent, ceux-ci concernent en premier lieu les exigences techniques, qui sont assez lourdes et impliquent que des précautions soient prises depuis le prélèvement des échantillons sanguins jusqu'à l'interprétation des résultats. Certaines limites dérivent de l'application particulière de la MS/MS au dépistage néonatal, soit en raison de la nature du substrat, soit en raison du moment du prélèvement. Enfin, nombre de problèmes d'interprétation se posent pour le diagnostic différentiel entre les métabolites ciblés et des contaminants ou entre différentes maladies.

- Les étapes de préparation des échantillons sanguins séchés pour l'analyse MS/MS sont plus laborieuses que l'analyse MS/MS elle-même, qui est totalement automatisée.
- L'analyse MS/MS, comme d'autres techniques de dépistage, dépend du volume et des conditions de prélèvement, de transport et de conservation de l'échantillon sanguin. La quantité de sang nécessaire dans les échantillons sanguins séchés varie selon l'hématocrite, le diamètre du médaillon, le degré de saturation, le degré d'hémolyse, la qualité du papier filtre ainsi que les conditions environnementales (humidité et

température), de transport et de conservation des cartes de Guthrie⁴⁹ [Holub *et al.*, 2006; Lindner *et al.*, 2006; Al-Dirbashi *et al.*, 2005; Nagy *et al.*, 2003; Santer *et al.*, 2003].

- Du fait de la constitution complexe de la matrice sanguine, l'ionisation peut être entravée par l'interaction entre les métabolites d'intérêt et des ions tels que le sodium et le chlore, ou par la compétition entre ces métabolites et d'autres molécules. La réalisation minutieuse de l'étape d'extraction et l'utilisation de standards internes permettent d'en minimiser les conséquences.
- L'étape de la butylation présente certains inconvénients. Il s'agit d'une étape qui rallonge le temps de préparation des échantillons d'environ 45 minutes et expose, comme toute étape analytique, à des risques d'erreurs. Celles-ci peuvent être liées à des problèmes tels que l'instabilité des dérivés ou les interférences avec les réactifs. On attribue en outre à la butylation deux problèmes importants liés à la quantification de l'asparagine et de la glutamine et au dosage de la carnitine libre (l'annexe G du rapport technique [Makni *et al.*, 2007] fournit plus d'informations sur ces problèmes).
- La concentration de certains métabolites peut s'avérer insuffisante pour permettre leur détection au cours de la période néonatale, même en présence d'une erreur innée du métabolisme, soit à cause d'une ingestion insuffisante de protéines, soit à cause de l'âge au moment du prélèvement. En effet, le taux d'acides aminés tend à augmenter avec l'âge alors que celui des acylcarnitines, surtout à chaînes longues, tend à diminuer [Cavedon *et al.*, 2005].
- Certains médicaments ou autres produits, comme l'acide valproïque, l'acide pivalique et l'acide benzoïque, produisent des acylcarnitines détectés par MS/MS dont le profil peut chevaucher celui des métabolites d'intérêt. Par exemple, l'acide valproïque, un anticonvulsivant, produit un dérivé C8 qui peut être confondu avec un profil métabolique du MCADD. La différenciation peut être établie sur la base du ratio C8/C10, qui n'est élevé que si le nouveau-né est réellement atteint de MCADD. La prise de vitamines, de suppléments nutritionnels ou l'hyperalimentation parentérale peuvent également fausser les résultats de la MS/MS et se solder, par exemple, par des taux d'acides aminés artificiellement élevés.
- Les acylcarnitines ne sont généralement pas spécifiques à une maladie, de sorte que pour les erreurs innées du métabolisme des acides organiques et des acides gras, le dépistage néonatal repose sur l'analyse de plusieurs métabolites. En effet, les voies métaboliques de l'oxydation des acides gras sont imbriquées les unes dans les autres et le déficit d'une enzyme peut se manifester par l'élévation de plus d'un type d'acylcarnitine. Par exemple, le C8 est généralement élevé dans le MCADD, mais peut l'être aussi dans le déficit en *Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase* (MAD), appelé aussi *Glutaric Aciduria* de type II (GAII), et dans le déficit en *Medium/Short Chain-L-3-Hydroxy Acyl CoA Dehydrogenase* (M/SCHAD). Le diagnostic différentiel se fait grâce au ratio C8/C10, qui est élevé dans le MCADD. La confirmation diagnostique repose obligatoirement sur des tests supplémentaires⁵⁰.
- L'analyse MS/MS ne permet pas la quantification individuelle de molécules isomasses telles que la leucine, l'isoleucine et l'hydroxyproline. Cependant, pour les fins du dépistage, le dosage semi-quantitatif est acceptable, la quantification exacte de ces molécules isomasses pouvant être réalisée au moment du diagnostic [Casetta *et al.*, 2000]⁵¹.

49. À titre d'exemple, la libération de particules à partir du papier filtre et la rupture de globules rouges peuvent entraîner une perte majeure du signal de détection en ESI-MS/MS.

50. D'autres exemples concernent le déficit en *Long Chain Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase* (LCHAD) et le déficit en protéine trifonctionnelle (C16OH); l'acidémie méthylmalonique, l'acidémie propionique, les déficits en biotine et la carence en vitamine B12 (C3), l'acidémie isovalérique et le déficit en méthylbutyryl-CoA dehydrogenase (C5).

51. De tels problèmes sont rencontrés pour la maladie du sirop d'érable (leucinose aiguë), le déficit en *Short Chain Acyl-CoA Dehydrogenase* (SCAD) et en isobutyryl-CoA dehydrogenase (C4 et isobutyrylcarnitine). L'analyse minutieuse de ratios de fragment peut parfois constituer une solution [Carpenter et Wiley, 2002]. Autrement, on peut utiliser la LC-MS/MS, qui inclut une étape supplémentaire de séparation chromatographique rapide de moins de 4 minutes. De plus, il faut avoir recours au mode MRM pour la quantification individuelle de ces acides aminés isomasses [Nagy *et al.*, 2003].

ANNEXE H

Sélection des articles primaires sur la performance de la MS/MS

FIGURE H-1

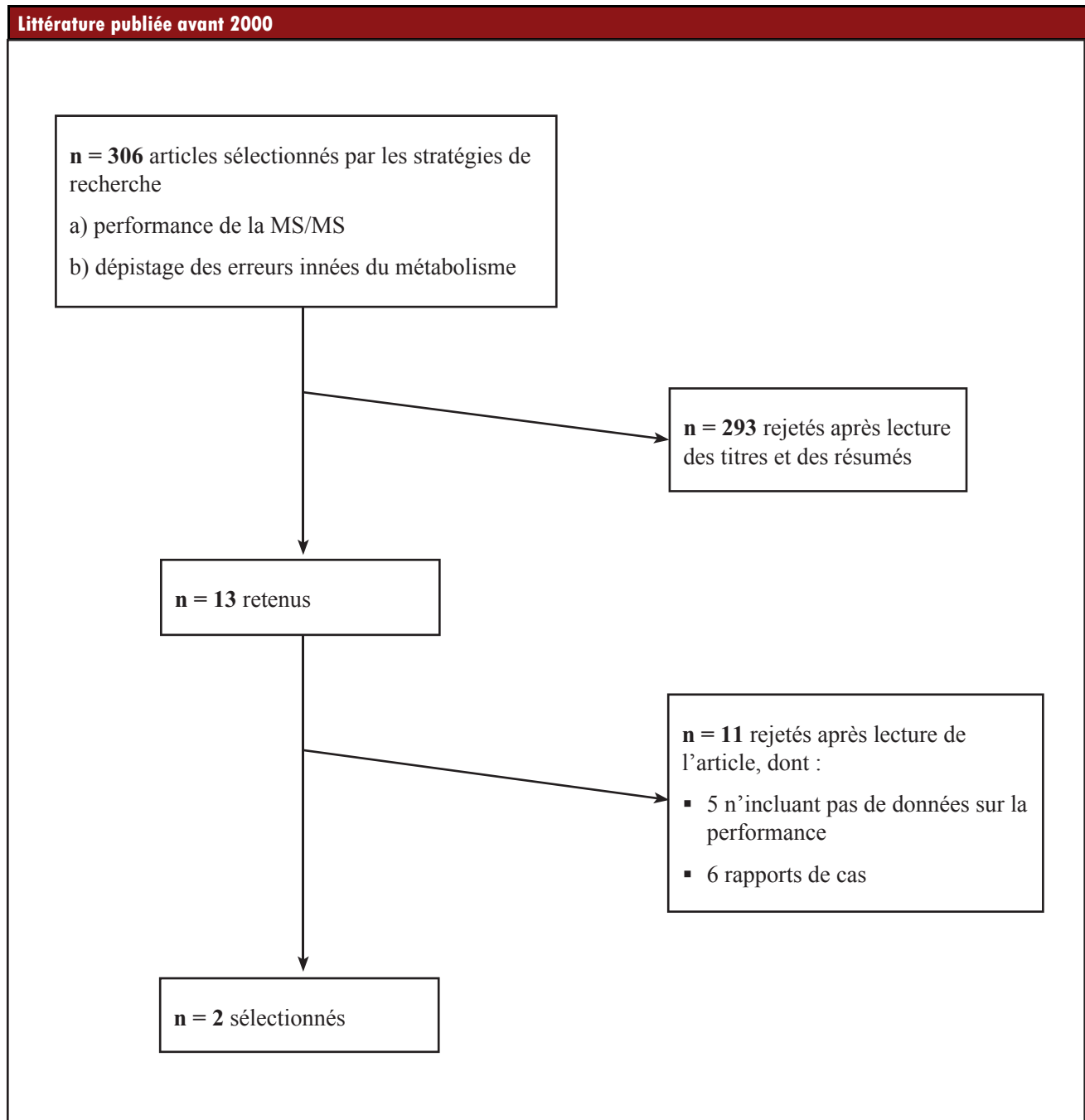
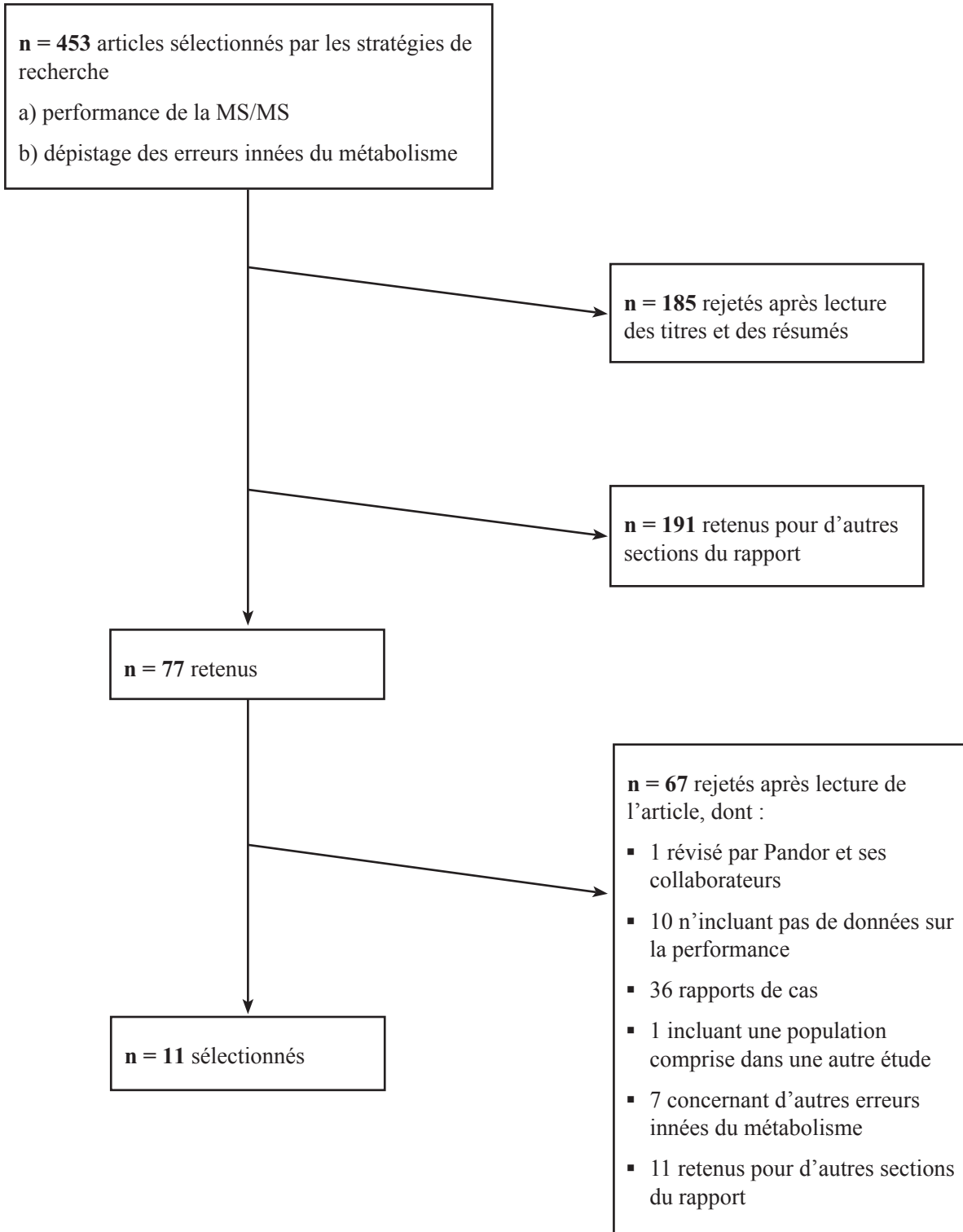


FIGURE H-2

Littérature publiée à partir de 2000



Caractéristiques des études primaires sur la performance de la MS/MS

TABLEAU I-1
Caractéristiques générales des études retenues pour le chapitre sur la performance de la MS/MS pour le dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme

EIM	AUTEURS, ANNÉE	PAYS	PÉRIODE D'ÉTUDE	PROGRAMME DE DÉPISTAGE NÉONATAL	POPULATION*	PLAN D'ÉTUDE
Groupes	Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001	Nouvelle-Angleterre, États-Unis	1999-2001	<i>New England Newborn Screening Program</i> , University of Massachusetts Medical School	Nouveau-nés nés au Massachusetts ainsi que certains nés dans le Maine, le New Hampshire, le Vermont et Rhode Island	Cohorte prospective
	Shigematsu <i>et al.</i> , 2002	Japon	Non précisé	Non précisé	Non précisé	Étude pilote
	Wilcken <i>et al.</i> , 2003	Australie	1998-2002	<i>New South Wales Newborn Screening Program</i>	> 99 % des nouveau-nés nés en Nouvelle-Galles du Sud et sur le Territoire de la capitale australienne entre 1998 et 2002	Cohorte prospective
	Schulze <i>et al.</i> , 2003a	Allemagne	1998-2001	Non précisé	Nouveau-nés nés au Baden-Württemberg entre avril 1998 et septembre 2001	Cohorte prospective
	Feuchtbaum <i>et al.</i> , 2006b	Californie, États-Unis	2002-2003	Genetic Disease Branch, California Department of Health Services, Genetic Disease Laboratory	47 % des nouveau-nés nés en Californie entre janvier 2002 et juin 2003	Cohorte prospective
	Frazier <i>et al.</i> , 2006†	Caroline du Nord, États-Unis	2003-2004	<i>North Carolina's Tandem Mass Spectrometry Newborn Screening Program</i>	Nouveau-nés nés dans l'État de la Caroline du Nord entre 2003-2004	Cohorte prospective

Abréviations : MS/MS : spectrométrie de masse en tandem; EIM : erreurs innées du métabolisme; ESS : échantillons sanguins séchés; PCU : phénylcétonurie, TH1 : tyrosinémie héréditaire de type I; MCADD : *Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency*.

* Seules les populations d'étude sur lesquelles s'est basé le calcul des critères de performance de la MS/MS sont décrites.

† Il s'agit d'une étude de huit ans (1997-2005), mais qui présente des données sur la performance de la MS/MS pour le dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme pour une année uniquement (2003-2004).

TABLEAU I-1

Caractéristiques générales des études retenues pour le chapitre sur la performance de la MS/MS pour le dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme (suite)						
EIM	AUTEURS, ANNÉE	PAYS	PÉRIODE D'ÉTUDE	PROGRAMME DE DÉPISTAGE NÉONATAL	POPULATION*	PLAN D'ÉTUDE
PCU	Chace <i>et al.</i> , 1998	Californie, États-Unis	Non précisé	<i>California Newborn Screening Program</i>	Échantillons préservés depuis 1992-1994 testés originalement par fluorométrie avant 24 h de vie	Analyse rétrospective d'ESS archivés
	Ceglarek <i>et al.</i> , 2002	Allemagne	Non précisé	Non précisé	Non précisé	Analyse rétrospective d'ESS
THI	Sander <i>et al.</i> , 2006	Allemagne	Non précisé	Laboratoire de dépistage néonatal, Hanovre	ESS résiduels ayant déjà été utilisés pour les fins du programme de dépistage néonatal routinier	Cohorte prospective
MCADD	Chace <i>et al.</i> , 1997	Pennsylvanie, États-Unis	1992-1997	<i>Supplemental Newborn Screening Program</i> , Neo Gen Screening, Neo Pennsylvanie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 16 500 ESS obtenus du North Carolina Division of Laboratory Services Newborn Screening Program entre 1993-1995 ▪ 267 303 ESS provenant de Neo Gen Screening, Pennsylvanie 	Cohorte prospective
	Andresen <i>et al.</i> , 2001	États-Unis	1992-2001	Programme non précisé, États-Unis	Nouveau-nés de Pennsylvanie, Ohio, New Jersey, Illinois, Floride, Caroline du Nord	Cohorte prospective
	Carpenter <i>et al.</i> , 2001	Australie	1998-2001	<i>New South Wales Newborn Screening Programme</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ > 99 % des nouveau-nés nés en Nouvelle-Galles du Sud et dans le Territoire de la capitale australienne entre avril 1998 et mars 2001 ▪ 13 nouveau-nés atteints de MCADD nés entre janvier 1981 et juin 1997 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cohorte prospective ▪ Analyse rétrospective d'ESS archivés
	Pourfarzam <i>et al.</i> , 2001	Royaume-Uni	Non précisé	Northern Region of the National Health Service	Nouveau-nés nés entre le 1 ^{er} janvier 1991 et le 20 juillet 1993 dans la région du Nord du National Health Service du Royaume-Uni	Cohorte rétrospective

Abréviations : MS/MS : spectrométrie de masse en tandem; EIM : erreurs innées du métabolisme; ESS : échantillons sanguins séchés; PCU : phénylcétonurie, THI : tyrosinémie héréditaire de type I; MCADD : *Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency*.

* Seules les populations d'étude sur lesquelles s'est basé le calcul des critères de performance de la MS/MS sont décrites.

Performance de la MS/MS pour le dépistage néonatal de groupes d'erreurs innées du métabolisme

TABLEAU J-1

		Performance de la MS/MS pour le dépistage de groupes d'erreurs innées du métabolisme											
		Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001*	Shigematsu <i>et al.</i> , 2002† n = 102 200	Wilcken <i>et al.</i> , 2003 n = 362 000	Schulze <i>et al.</i> , 2003a‡ n = 250 000		Frazier <i>et al.</i> , 2006§ n = 239 415			Feuchtb Baum <i>et al.</i> , 2006b n = 353 894			
	EIM pour lesquelles le nombre d'enfants testés = 257 000	EIM pour lesquelles le nombre d'enfants testés = 164 000			Scénario a	Scénario b	Scénario a	Scénario b	Scénario c	MS/MS Scénario a	MS/MS Scénario b	MS/MS + revue clinique Scénario c	MS/MS + revue clinique Scénario d
Prévalence (%)	0,008	0,006	0,01	0,03	0,04	0,05	0,02-0,03	0,02	0,02-0,03	0,02	0,1	0,02	0,04
Vrais positifs (n)	20	10	11	96	106	132	58	49	58	51	366	51	126
Faux positifs (n)	84	244	581	520	851	825	51	33	1108	650	335	410	335
Faux négatifs (n)	?	?	1	7	4	4	0-4	0-4	0-4	3	3	3	3
Vrais négatifs (n)	256 896	163 746	101 606	361 377	249 039	249 039	239 306 / 239 302	239 333 / 239 329	238 249 / 238 245	353 190	353 190	353 430	353 430
Sensibilité (%)	?	?	91,66	93,20	96,36	97,06	93,55-100	92,45-100	93,55-100	94,44	99,19	94,44	97,67
Spécificité (%)	99,97	99,85	99,43	99,86	99,66	99,67	99,98	99,99	99,54	99,82	99,90	99,88	99,90
Valeur prédictive positive (%)	19,23	3,94	2,02	15,58	11,08	13,79	53,21	59,76	4,98	7,28	52,21	11,06	27,33
Valeur prédictive négative (%)	?	?	99,99	99,99	99,99	99,99	99,99-100	99,99-100	99,99-100	99,99	99,99	99,99	99,99
Taux de rappel (%)	0,04	0,16	0,58	0,17	0,38	0,38	0,05	0,03	0,49	0,20	0,20	0,13	0,13

* Le nombre de nouveau-nés testés varie selon la maladie : il était de 257 000 pour la PCU, la leucine et l'hyperméthioninémie; de 164 000 pour toutes les autres erreurs innées du métabolisme des acides aminés et des acylcarnitines, sauf le MCADD; et de 184 000 pour le MCADD. Pour cette raison, les résultats sur le MCADD ne sont pas présentés dans ce tableau, mais uniquement dans la section 5.2.2.4 et le tableau 3, qui donnent les résultats de la performance de la MS/MS pour le dépistage sélectif de cette maladie. Pour les erreurs innées du métabolisme des acides aminés, ont été considérées comme positives les nouveau-nés ayant eu une élévation du taux du métabolite principal et du ratio des métabolites utilisés comme marqueurs pour la maladie correspondante.

† L'article ne donne que le nombre de faux positifs et le taux de rappel, et c'est à partir de ce dernier taux que le nombre total de résultats positifs au test MS/MS a été estimé à 593 et que le calcul des critères de performance a été réalisé.

‡ 26 sujets pour lesquels un diagnostic a été soupçonné mais n'a pas été formellement établi (9 perdus de vue et 17 erreurs innées du métabolisme dont le diagnostic était difficile à établir) ont été considérés parmi les faux positifs dans le scénario (a) et parmi les vrais positifs dans le scénario (b).

§ Le scénario (a) considère comme positifs (vrais et faux positifs) les sujets ayant eu 2 tests > à la valeur seuil limite ou 1 test > à la valeur seuil diagnostique; le scénario (b) considère comme positifs les sujets ayant eu 1 test > à la valeur seuil diagnostique; le scénario (c) considère comme positifs les sujets ayant eu un test > à la valeur seuil limite ou diagnostique. Pour cette étude, les auteurs ont état de quatre cas de faux négatifs sans préciser la période à laquelle cette observation a été réalisée, surtout par rapport à l'année 2003, année où les valeurs seuils ont été fixées et sur laquelle se basent les résultats de performance présentés dans le tableau. Pour cette raison, deux valeurs sont fournies pour le nombre de faux négatifs et pour la sensibilité et la valeur prédictive négative. Il est à noter que les auteurs signalent également deux autres cas de faux négatifs, mais sur lesquels ils précisent clairement qu'ils ont été détectés avant la détermination finale des valeurs seuils, donc avant 2003, d'où leur exclusion du calcul des critères de performance.

|| Scénario (a) : 240 sujets non adressés pour des tests de confirmation diagnostique après la revue clinique et 75 cas adressés, mais pour qui un diagnostic final n'a pas été établi (refus du dépistage, perdus de vue, décès, etc.) sont considérés comme des faux positifs; scénario (b) : 240 sujets non adressés pour des tests de confirmation diagnostique après la revue clinique et les 75 cas adressés, mais pour qui un diagnostic final n'a pas été établi (refus du dépistage, perdus de vue, décès, etc.) sont considérés comme des vrais positifs; scénario (c) : les 75 cas adressés à des tests de confirmation diagnostique pour qui un diagnostic final n'a pas été établi (refus du dépistage, perdus de vue, décès, etc.) sont considérés comme des faux positifs; scénario (d) : les 75 cas adressés à des tests de confirmation diagnostique pour qui un diagnostic final n'a pas été établi (refus du dépistage, perdus de vue, décès, etc.) sont considérés comme des vrais positifs.

ANNEXE K

Aspects économiques : revue de la littérature

TABEAU K-1

Description des études économiques sur le dépistage néonatal sanguin par MS/MS			
AUTEURS, PAYS	DESCRIPTION DE L'ÉTUDE ET MÉTHODOLOGIE	DÉTAILS SUR LES COÛTS ET L'EFFICACITÉ CONSIDÉRÉS	PRINCIPAUX RÉSULTATS
Tran <i>et al.</i> , 2006 (OCCETS) Canada	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Revue sur l'utilisation de la MS/MS pour le dépistage néonatal du MCADD comparativement au diagnostic clinique. Deux études économiques retenues selon les critères établis par la <i>BMJ 35-item checklist</i> [Venditti <i>et al.</i>, 2003; Insinga <i>et al.</i>, 2002] ▪ Analyse du rapport coût-efficacité avec modèle de décision (arbre) et analyse de sensibilité (3 scénarios : de base, meilleur et pire) ▪ Perspective du système de santé ▪ Hypothèse : prévalence du MCADD au Canada = 1:16 000 par an ▪ Analyse basée sur l'expérience de la Nouvelle-Écosse (8 533 nouveau-nés par année) ▪ Horizon d'analyse de l'impact budgétaire = 5 ans; modélisation : 77 ans et 66 ans ▪ Seuil = 50 000 \$/AVAQ (littérature) et seuil = 20 000 \$/AVAQ (contexte canadien) ▪ Probabilité de décès de 26 % pour les enfants atteints de MCADD non dépistés 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Coûts (\$ CA de 2005) du laboratoire provincial de Nouvelle-Écosse : un appareil MS/MS, réactifs, personnel, complications, incapacités et décès associés à MCADD ▪ Coût unitaire du dépistage : 2,40 \$ ▪ Taux d'actualisation : 3 % ▪ Modélisation avec cohorte de 330 803 nouveau-nés ▪ Coûts anticipés du dépistage <i>versus</i> aucun dépistage; efficacité escomptée du dépistage <i>versus</i> aucun dépistage (nombre d'AVAQ gagnées, années de vies gagnées, nombre de cas détectés avant symptômes, nombre d'hospitalisations évitées, nombre de cas de morbidité et de mortalité évités; rapport coût-efficacité différentiel (ICER) du dépistage <i>versus</i> aucun dépistage 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La littérature et l'analyse économique montrent que le dépistage par MS/MS consomme plus de ressources mais donne de meilleurs résultats en matière de santé que l'absence de dépistage (morbidité et mortalité réduites). ▪ La majorité des patients atteints de MCADD dépistés étaient asymptomatiques, alors que ceux qui avaient été diagnostiqués en clinique présentaient des dommages irréversibles. ▪ ICER = 2 514 \$/AVAQ. Coût différentiel du meilleur scénario = 389 118 \$; 596 075 \$ pour le pire. ICER = 928 \$/AVAQ pour le meilleur scénario; 11 456 \$/AVAQ pour le pire.

Abréviations : AVAQ : année de vie ajustée par la qualité; ICER : *incremental cost-effectiveness ratio* (rapport coût-efficacité différentiel); MCADD : *Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency*; MS/MS : spectrométrie de masse en tandem.

TABLEAU K-1

Description des études économiques sur le dépistage néonatal sanguin par MS/MS (suite)			
AUTEURS, PAYS	DESCRIPTION DE L'ÉTUDE ET MÉTHODOLOGIE	DÉTAILS SUR LES COÛTS ET L'EFFICACITÉ CONSIDÉRÉS	PRINCIPAUX RÉSULTATS
Pandor <i>et al.</i> , 2006 Royaume-Uni	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analyse du rapport coût-efficacité du dépistage de la PCU et du MCADD par MS/MS ▪ Modélisation probabiliste du dépistage de nouveau-nés dans la perspective du système de santé ▪ Mise à jour du rapport de 2004 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estimation du coût (£ de 1997 valorisées pour 2001) différentiel et du nombre d'années de vie gagnées ▪ Taux d'actualisation : 6 % pour les coûts et 1,5 % pour les années de vie gagnées 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Substituer la MS/MS aux technologies existantes pour le dépistage de la PCU augmente les coûts sans améliorer les résultats en matière de santé. ▪ L'ajout du MCADD à la PCU générerait une épargne de coûts de 17 298 £ pour chaque cohorte de 100 000 nouveau-nés dépistés. ▪ Une augmentation du nombre d'années de vie est aussi anticipée (57,3 années).
Autti-Rämö et al., 2005 Finlande	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Évaluation de l'efficience d'un dépistage néonatal par MS/MS élargi pour 5 erreurs innées du métabolisme (CAH, MCADD, LCHADD, PCU et GAI) par une étude pilote ▪ Modélisation et analyse de sensibilité à partir de données d'études publiées, de registres de soins de santé et d'opinions d'experts ▪ Perspective du système de santé ▪ Probabilité de décès de 40 % pour les enfants atteints de MCADD non dépistés ▪ Probabilité d'incapacité neurologique chez les survivants : 30 % (forme modérée) et 30 % (forme grave) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dans les coûts considérés (€ de 2002) figurent : les coûts liés à la construction d'une nouvelle organisation de dépistage; les coûts de fonctionnement (matériel, temps, personnel, espace de laboratoire, équipement et contrôle de la qualité) ▪ Données sur l'efficacité : données sur l'incidence des maladies (groupe d'experts), données sur l'incidence anticipée (fiables pour la CAH et la LCHADD); effets sur la qualité de vie (<i>profile of health related quality of life</i> [16 D]) ▪ Taux d'actualisation : 5 % 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Le coût annuel du dépistage de 56 000 nouveau-nés est estimé à 2,5 millions € (valeur de 2002), soit 45 € par nouveau-né → pour dépister 5 à 10 cas annuellement. ▪ Les coûts par AVAQ gagnée varient entre 25 500 € (max.) et 5 500 € (min.), selon les données d'incidence et pondérations des AVAQ. ▪ Si les handicaps graves sont considérés, le coût maximal diminue à 18 000 € par AVAQ gagnée (de 3 900 à 18 000 €).

Abréviations : AVAQ : année de vie ajustée par la qualité; CAH : hyperplasie congénitale surrénalienne; GAI : acidémie glutarique de type I; LCHADD : *Long Chain Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency*; MCADD : *Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency*; MS/MS : spectrométrie de masse en tandem; PCU : phénylcétonurie.

TABLEAU K-1

Description des études économiques sur le dépistage néonatal sanguin par MS/MS (suite)			
AUTEURS, PAYS	DESCRIPTION DE L'ÉTUDE ET MÉTHODOLOGIE	DÉTAILS SUR LES COÛTS ET L'EFFICACITÉ CONSIDÉRÉS	PRINCIPAUX RÉSULTATS
Venditti <i>et al.</i> , 2003 États-Unis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analyse de l'efficacité (rapports coût-efficacité et coût utilité) du dépistage néonatal par MS/MS du MCADD <i>versus</i> absence de dépistage ▪ Modèle de Markov pour estimation du coût différentiel actualisé par année de vie sauvée et par AVAQ gagnée, et analyse de sensibilité sur des variables clés (simulations Monte Carlo de second ordre, intervalles de confiance de 95 %) ▪ Perspective sociétale ▪ Horizons de 20 ans et de 70 ans pour les états de santé estimés ▪ Patients classés par catégories en fonction de leur diagnostic; aucune considération de l'état de santé ▪ Probabilité d'incapacité neurologique chez les survivants : 10 % 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Coûts (\$ US de 2001) et probabilités d'une revue rétrospective d'une cohorte de 32 patients traités pendant 30 ans au Children's Hospital de Philadelphie, expérience clinique avec prise en charge de patients atteints de MCADD, entrevues auprès des familles et patients, enquêtes sur les coûts et études publiées ▪ Les coûts incluent : dépistage et suivi, test de confirmation, test de carnitine pour les patients atteints de MCADD dépistés et soins aux patients affectés gravement ▪ Estimation des ICER ▪ Hypothèse : coûts de fonctionnement du MS/MS déjà couverts par son utilisation pour le dépistage de la PCU ▪ Taux d'actualisation : 3 % 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Scénario de base : coût = 11 000 \$/année de vie sauvée pour les 20 premières années; ICER = 5 600 \$/ AVAQ <i>versus</i> non dépistage. Sur 70 ans : coût = 300 \$/ année de vie sauvée; ICER = 100 \$/AVAQ. Le dépistage néonatal du MCADD réduit la morbidité et la mortalité à un coût différentiel inférieur au coût accepté pour ce genre d'intervention. En 70 ans, tous les coûts additionnels du dépistage sont compensés par les séquelles évitées. ▪ La modification des variables du modèle à l'intérieur des intervalles retenus n'affecte pas l'efficacité du dépistage.
Medical Advisory Secretariat (MAS), 2002 Canada	Revue systématique sur l'efficacité du dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme par MS/MS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas d'estimations de coûts réalisées ▪ Indication selon laquelle les coûts initiaux sont très élevés (acquisition de l'équipement; soutien de la technologie de l'information et personnel expérimenté pour la détermination des valeurs seuils appropriées pour chaque test) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Efficacité probable d'un programme de dépistage néonatal par MS/MS plus large incluant la PCU et le MCADD

Abréviations : AVAQ : année de vie ajustée par la qualité; ICER : *incremental cost-effectiveness ratio* (rapport coût-efficacité différentiel); MCADD : *Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency*; MS/MS : spectrométrie de masse en tandem; PCU : phénylcétonurie.

TABLEAU K-1

Description des études économiques sur le dépistage néonatal sanguin par MS/MS (suite)			
AUTEURS, PAYS	DESCRIPTION DE L'ÉTUDE ET MÉTHODOLOGIE	DÉTAILS SUR LES COÛTS ET L'EFFICACITÉ CONSIDÉRÉS	PRINCIPAUX RÉSULTATS
Insinga <i>et al.</i> , 2002 États-Unis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Efficience du dépistage néonatal par MS/MS du MCADD, puis du MCADD associé avec certains déficits de l'oxydation des acides gras (LCHADD, VLCADD, SCADD, CPTII, GAII) et aciduries organiques (GAI, PA, MMA, IVA, 3-MCC, β-KT et HMG) ▪ 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) ▪ Cohorte hypothétique de 100 000 enfants ▪ Seuil de rentabilité établi à 50 000 \$/AVAQ ▪ Perspective sociétale pour la durée de vie de la cohorte hypothétique ▪ Probabilité de décès : 16 % pour les enfants atteints de MCADD non dépistés ▪ Probabilité d'incapacité neurologique chez les survivants : environ 15 % 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les coûts différentiels exprimés en \$ US de 2001 incluent l'équipement, les fournitures non durables, le personnel, les frais généraux (coûts communs), les frais de laboratoire (test de confirmation, suppléments de carnitine à l'âge de 18 ans) et de suivi, les coûts des incapacités neurologiques et de décès. ▪ Taux d'actualisation : 3 % ▪ Cinq conséquences en matière de santé : asymptotique; complications aiguës; incapacités neurologiques modérées; incapacités neurologiques graves; décès. ▪ N. B. Comme l'indiquent Venditti <i>et al.</i> [2003], le type de coûts utilisés ici ne reflète pas une perspective sociétale. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Selon des hypothèses conservatrices, le dépistage du MCADD seul génère un ICER de 41 862 \$/AVAQ. Avec des hypothèses plus réalistes : ICER = 6 008 \$/AVAQ. ▪ L'ajout des 12 autres erreurs innées du métabolisme tend à générer un rapport coût-efficacité se situant dans les normes d'efficacité acceptées, soit 15 252 \$/AVAQ.

Abréviations : AVAQ : année de vie ajustée par la qualité; β -KT : déficit en « beta-ketothiolase »; CAH : hyperplasie congénitale surrénalienne; CPTII : déficit en carnitine palmitoyltransférase II; GAI : acidémie glutarique de type I; GAII : acidémie glutarique de type II; HMG : déficit en 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA lyase; ICER : *incremental cost-effectiveness ratio* (rapport coût-efficacité différentiel); IVA : acidémie isovalérique; LCHADD : *Long Chain Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency*; MCADD : *Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency*; 3-MCC : déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase; MMA : acidémie méthylmalonique; MS/MS : spectrométrie de masse en tandem; PCU : phénylcétonurie; SCADD : *Short Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency*; VLCADD : *Very Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency*.

TABLEAU K-1

Description des études économiques sur le dépistage néonatal sanguin par MS/MS (suite)			
AUTEURS, PAYS	DESCRIPTION DE L'ÉTUDE ET MÉTHODOLOGIE	DÉTAILS SUR LES COÛTS ET L'EFFICACITÉ CONSIDÉRÉS	RÉSULTATS PRINCIPAUX
Schoen <i>et al.</i> , 2002 États-Unis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estimation des coûts et des bénéfices potentiels d'un dépistage néonatal de routine par MS/MS pour PCU, MCADD, MSUD, MMA et PA ▪ Scénario de base et scénarios le plus et le moins favorables (frais de laboratoire plus élevés, plus grand nombre de faux positifs et plus petits effets sur les taux de mortalité et de morbidité) ▪ Perspective du payeur ▪ Probabilité de décès de 2,5 % pour les enfants atteints de MCADD non dépistés ▪ Probabilité d'incapacité neurologique chez les survivants : 0 % 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Données sur 32 000 nouveau-nés provenant du programme <i>Kaiser Permanente Medical Care</i> (HMO de la Californie du Nord) ainsi que d'autres données publiées ▪ Coûts (\$ US de 2001) : collecte et laboratoire (incluant faux positifs), traitement, hospitalisation, incapacités et diètes spéciales ▪ Taux d'actualisation : 3 % 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Scénario moins favorable (frais de laboratoire = 20 \$/test) : coût/AVAQ = 11 419 \$ ▪ Scénario plus favorable (frais de laboratoire = 7 \$ par test), coût ajusté pour la qualité de vie = 736 \$. Dans le scénario le moins favorable, le coût des faux positifs était plus important : coût moyen par test des faux positifs = 12,25 \$. ▪ Pour scénario de base : coût/AVAQ gagnée = 5 827 \$ (frais de laboratoire = 15 \$/test)

Abréviations : AVAQ : année de vie ajustée par la qualité; HMO : Health Maintenance Organization; MCADD : *Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency*; MMA : acidémie méthylmalonique; MS/MS : spectrométrie de masse en tandem; MSUD : *Maple Syrup Urine Disease*; PA : acidémie propionique; PCU : phénylcétonurie.

ANNEXE L

Aspects économiques : estimation des coûts

TABLEAU L-1

Prix moyen des réactifs utilisés pour le dépistage néonatal sanguin par MS/MS (\$ CA de 2006)	
RÉACTIFS*	PRIX APPROXIMATIF PAR ÉCHANTILLON
Standards (isotopes) internes 100 µL par échantillon (800 \$ CA pour 500 L)	0,01 \$
Méthanol 100 µL par échantillon (100 \$ CA pour 4 L)	0,01 \$
Butanol 70 µL par échantillon (60 \$ CA pour 1 L grade HPLC)	0,01 \$
Aluminium	0,01 \$
Acétonitrile 70 µL par échantillon (350 \$ CA pour 4 L)	0,09 \$
3 plaques 96 puits [†] (400 \$ CA pour 100 plaques)	0,20 \$
Embouts multicanaux	0,02 \$
Total par échantillon	0,35 \$

* Ces informations ont été fournies par un biochimiste clinique spécialisé en génétique et validées par d'autres experts du domaine. Les coûts des pipettes, fioles, poinçons et autres instruments servant à tout type de dépistage n'ont pas été considérés.

[†] La troisième plaque sert pour le dosage de la succinylacétone.

TABLEAU L-2

Tarifs horaires des professionnels affectés au dépistage par MS/MS (\$ CA de 2006)		
CATÉGORIE DE PROFESSIONNEL	TARIF HORAIRE	TÂCHES DANS LE DÉPISTAGE PAR MS/MS
Infirmière* (tarif horaire variant entre 23 \$ et 42 \$, incluant les avantages sociaux)	42 \$/heure	Collecte d'échantillons : coût identique à la pratique habituelle, donc non considéré dans les calculs (± 15 minutes)
Technicien en informatique [†]	30 \$/heure	Entrée de données : coût semblable à la pratique habituelle, donc non considéré dans les calculs (temps inconnu)
Technicien de laboratoire [†] (échelon 12) (Si 1,5 équivalent temps complet (ETC) : 31,47 \$ x 7,75 h x 250 jours x 1,5 = 91 460 \$ Si 2 ETC : 31,47 \$ x 7,75 h x 250 jours x 2 = 121 946 \$	31 \$/heure	Préparation et fonctionnement de l'appareil, vérification et suivi des échantillons (deux scénarios sont retenus, soit 1,5 ETC et 2 ETC, puisque le dépistage doit fonctionner sur une base annuelle de 365 jours)
Biochimiste clinique* (tarif horaire variant entre 37,99 \$ et 53,19 \$, incluant les avantages sociaux)	53 \$/heure	Analyse : selon les experts consultés, cette étape du procédé est équivalente à celle du dépistage habituel. Les coûts en découlant ne sont donc pas considérés.

* Gouvernement du Québec. Carrières dans le réseau de la santé et des services sociaux (2006). Disponible à : <http://www.avenirensante.com/index.php?universitaire>.

[†] Ces tarifs incluent les avantages sociaux. Secrétariat du Conseil du trésor du Québec. Échelles de traitement – Santé et services sociaux (2006). Disponible à : http://www.tresor.gouv.qc.ca/fr/publications/ress_humaine/condition/echelle/sss_tech.pdf.

Tableau synthèse des enjeux liés au dépistage néonatal

Enjeux du dépistage néonatal		
ENJEUX (DÉTENTEUR D'INTÉRÊTS)	ASPECTS	RÉFÉRENCES CHOISIES
<ul style="list-style-type: none"> ■ Répercussions de l'incertitude (parents) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Temps d'attente des résultats diagnostiques ■ Compréhension des résultats (faux positifs, vrais positifs, faux négatifs) ■ Méconnaissance des manifestations cliniques ■ Dénî du diagnostic en l'absence de symptômes 	<p>Tran <i>et al.</i>, 2006; Kerruish et Robertson, 2005; Sewell <i>et al.</i>, 2004; Green <i>et al.</i>, 2004; Pandor <i>et al.</i>, 2004; Liebl <i>et al.</i>, 2003; Waisbren <i>et al.</i>, 2003; Wilcken, 2003; Kwon et Farrell, 2000</p>
<ul style="list-style-type: none"> ■ Répercussions de la connaissance (parents) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Réactions à un diagnostic précoce ■ Effets sur la relation parent-enfant ■ Influence du suivi et du traitement ■ Répercussions sur les décisions de procréation 	<p>Tran <i>et al.</i>, 2006; Crone <i>et al.</i>, 2005; Green <i>et al.</i>, 2004; Pandor <i>et al.</i>, 2004; Campbell et Ross, 2003; Lloyd-Puryear et Forsman, 2002</p>
<ul style="list-style-type: none"> ■ Stigmatisation (parents) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Discrimination génétique par des tierces parties ■ Découverte inattendue du statut de porteur ■ Découverte fortuite d'un lien de parenté faussement attribué 	<p>Tran <i>et al.</i>, 2006; McCabe et McCabe, 2004; 2002; Oliver <i>et al.</i>, 2004; Read, 2004; Wilcken, 2003</p>
<ul style="list-style-type: none"> ■ Consentement (parents et professionnels de la santé) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Consentement éclairé et explicite ■ Taux de participation au dépistage ■ Moment propice pour l'éducation des parents ■ Rôles des professionnels dans l'éducation des patients 	<p>Faulkner <i>et al.</i>, 2006; Feuchtbaum <i>et al.</i>, 2006b; Grosse <i>et al.</i>, 2006a; Newson, 2006; Hargreaves <i>et al.</i>, 2005; Green <i>et al.</i>, 2004; McCabe et McCabe, 2004; Kim <i>et al.</i>, 2003; Clague et Thomas, 2002; Liebl <i>et al.</i>, 2002b; Lloyd-Puryear et Forsman, 2002</p>
<ul style="list-style-type: none"> ■ Manque de connaissances des professionnels (professionnels de la santé) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Formation professionnelle ■ Formation professionnelle continue 	<p>Alexander et van Dyck, 2006; Faulkner <i>et al.</i>, 2006; Feuchtbaum <i>et al.</i>, 2006b; Lukacs et Santer, 2006; Gennaccaro <i>et al.</i>, 2005; Kenner et Moran, 2005; McCabe et McCabe, 2004; Kim <i>et al.</i>, 2003; Farrell <i>et al.</i>, 2001</p>

TABLEAU M-1

TABLEAU M-1

Enjeux du dépistage néonatal (suite)		
ENJEUX (DÉTENTEUR D'INTÉRÊTS)	ASPECTS	RÉFÉRENCES CHOISIES
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Impacts sociétaux (la société) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Accessibilité et équité ▪ Enjeux légaux ▪ Participation des acteurs à la planification des services 	Alexander et van Dyck, 2006; ASTHO, 2005; Avard, 2005; Waisbren <i>et al.</i> , 2004; Al-Odaib <i>et al.</i> , 2003; Campbell et Ross, 2003
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Recherche et évaluation (système de santé et société) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Manque de données probantes* ▪ Prestation des soins ▪ Mise en banque des échantillons 	Cunningham <i>et al.</i> , 2005; Seashore et Seashore, 2005; McCabe et McCabe, 2004; Khoury <i>et al.</i> , 2002; Farrell <i>et al.</i> , 2001
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aspects organisationnels (système de santé) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Techniques : entretien et assurance de la qualité ▪ Professionnels : disponibilité, interdépendance et expertise ▪ Système intégré : développement et viabilité 	Feuchtbaum <i>et al.</i> , 2006a; Frazier <i>et al.</i> , 2006; Marsden <i>et al.</i> , 2006; ASTHO, 2005; Carlson, 2004; Comeau <i>et al.</i> , 2004; Wilken, 2004; Kim <i>et al.</i> , 2003; Roschinger <i>et al.</i> , 2003; Therrell, 2003; Wilken, 2003; Wiley <i>et al.</i> , 2003; Elliman <i>et al.</i> , 2002; Liebl <i>et al.</i> , 2002a; McCabe et McCabe, 2002; McCabe <i>et al.</i> , 2002

* Besoin d'accumuler plus de données probantes sur l'efficacité de nouveaux traitements, le risque de maladies selon le groupe ethnique et la pénétrance des mutations.

Scénarios décisionnels proposés

TABLEAU N-1

Options proposées pour le passage à la spectrométrie de masse en tandem					
OPTION	MODALITÉS	JUSTIFICATION	AVANTAGES	INCONVÉNIENTS	ENJEUX
Étude pilote	<p>a) Phase pilote pré-implantation :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dépistage néonatal de la PCU et de la TH1 : MS/MS et méthodes classiques ▪ Dépistage néonatal du MCADD : MS/MS <p>b) Étude pilote comparative :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ groupe expérimental : dépistage néonatal par MS/MS pour la PCU, la TH1 et le MCADD ▪ Groupe témoin : dépistage néonatal classique pour la PCU et la TH1 ; pas de dépistage néonatal pour le MCADD 	Comblent les lacunes dans l'état des connaissances et l'évaluation des coûts	<p>Modalités a et b :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rodage de l'organisation du dépistage néonatal par la MS/MS ▪ Évaluation terrain des coûts du dépistage néonatal classique et de la MS/MS ▪ Comparaison de la performance de la MS/MS et des méthodes classiques : PCU et TH1 ▪ Avancement des connaissances épémiologiques et génétiques sur le MCADD ▪ Collecte de données cliniques à court terme sur le MCADD <p>Modalité b :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Possibilité d'évaluer les bénéfices du dépistage néonatal du MCADD 	<p>Modalités a et b :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Coûts liés à l'évaluation ▪ Maintien des méthodes classiques de dépistage néonatal de la PCU et de la TH1 ▪ Possibilité d'affecter le déroulement du dépistage néonatal ▪ Avancement limité des connaissances cliniques sur le MCADD <p>Modalité a :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Impossibilité d'évaluer les bénéfices du dépistage néonatal du MCADD 	<p>Modalités a et b :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Objectifs clairs ▪ Plan d'étude rigoureux ▪ Planification minutieuse <p>Modalité b :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Difficulté d'identifier un groupe témoin

Options proposées pour le passage à la spectrométrie de masse en tandem (suite)

OPTION	MODALITÉS	JUSTIFICATION	AVANTAGES	INCONVÉNIENTS	ENJEUX
Transfert technologique différé : PCU, TH1 et MCADD	Ne s'applique pas	Achever les études validant le dosage de la succinylacétone par MS/MS pour le dépistage néonatal de la TH1 par un protocole commun à tous les métabolites	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Transfert technologique concomitant pour les trois maladies, donc plus simple ▪ Exploitation de la période d'attente pour réaliser les étapes pré-implantation nécessaires pour le transfert technologique 	Délai dans l'offre du dépistage néonatal du MCADD	Gestion de la pression en faveur du transfert technologique
Transfert technologique progressif : <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>immédiat</i> : PCU et MCADD ▪ <i>par paliers</i> : TH1 	<p>Pour le dépistage néonatal de la TH1 :</p> <ol style="list-style-type: none"> a) maintien du dosage de la tyrosine et de la succinylacétone par les méthodes classiques b) maintien du dosage de la succinylacétone par les méthodes classiques et dosage de la tyrosine par MS/MS c) dosage de la succinylacétone par un protocole MS/MS séparé : <ul style="list-style-type: none"> ▪ en alternant l'utilisation du même appareil* ▪ en utilisant 2 appareils 	Achever les études validant le dosage de la succinylacétone par MS/MS pour le dépistage néonatal de la TH1 par un protocole commun à tous les métabolites	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Offre immédiate du dépistage néonatal du MCADD avec rentabilisation d'emblée de l'investissement technologique par l'utilisation de la MS/MS pour le dépistage néonatal de la PCU 	<p>Modalité a :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Maintien de toutes les méthodes actuelles de dépistage néonatal de la TH1 parallèlement au transfert technologique <p>Modalité b :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Maintien des méthodes actuelles pour le dosage de la succinylacétone parallèlement au transfert technologique <p>Modalité c :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Coûts (investissement et [ou] durée de vie de l'appareil) potentiellement supérieurs avec l'utilisation de la MS/MS pour le dosage séparé de la succinylacétone 	<p>Modalités a, b et c :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Assurer la coordination de la gestion des échantillons sanguins pour le bon déroulement du dépistage néonatal de toutes les maladies, y compris l'hypothyroïdie congénitale. ▪ Gérer les problèmes organisationnels et éviter les délais pour communiquer les résultats ▪ Déceler et résoudre préalablement les problèmes éventuels liés à l'étape de transition supplémentaire si les résultats de validation du protocole commun à tous les métabolites sont concluants. <p>Modalité c :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Déterminer la meilleure stratégie à suivre : utilisation d'un ou de deux appareils MS/MS

Abréviations : MCADD : *Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency*; MS/MS : spectrométrie de masse en tandem; PCU : phénylcétonurie; TH1 : tyrosinémie héréditaire de type I.

* Le dosage de la succinylacétone pourrait être effectué lorsque l'appareil MS/MS n'est pas utilisé pour le dépistage néonatal de la PCU et du MCADD, soit pendant la nuit ou la fin de semaine, soit le lendemain de la réception des échantillons sanguins séchés d'une journée pendant la préparation des échantillons sanguins séchés nouvellement reçus.

RÉFÉRENCES

- Abadie V, Berthelot J, Feillet F, Maurin N, Mercier A, Ogier de Baulny H, et al. Consensus national sur la prise en charge des enfants dépistés avec une hyperphénylalaninémie. *Arch Pediatr* 2005;12(5):594-601.
- Adeli K. Special reviews issue—August 2003. *Clin Biochem* 2003;36(6):411-2.
- Advisory Committee on Inborn Errors of Metabolism (ACIEM). Phenylketonuria variants in Ontario. *CMAJ* 1976;115(6):509-12.
- Al-Dirbashi OY, Jacob M, Al-Hassnan Z, El-Badaoui F, Rashed MS. Diagnosis of methylmalonic acidemia from dried blood spots by HPLC and intramolecular-excimerfluorescencederivatization. *Clin Chem* 2005;51(1):235-7.
- Alexander D et van Dyck PC. A vision of the future of newborn screening. *Pediatrics* 2006;117(5 Pt 2):S350-4.
- Allard P. Combined analysis of amino acids, acylcarnitines and succinylacetone by tandem mass spectrometry [présentation PowerPoint]. Garrod Association; 2005.
- Allard P, Grenier A, Korson MS, Zytkevich TH. Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia by tandem mass spectrometry: Analysis of succinylacetone extracted from dried blood spots. *Clin Biochem* 2004;37(11):1010-5.
- Al-Odaib AN, Abu-Amero KK, Ozand PT, Al-Hellani AM. A new era for preventive genetic programs in the Arabian Peninsula. *Saudi Med J* 2003;24(11):1168-75.
- Andresen BS, Dobrowolski SF, O'Reilly L, Muenzer J, McCandless SE, Frazier DM, et al. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) mutations identified by MS/MS-based prospective screening of newborns differ from those observed in patients with clinical symptoms: Identification and characterization of a new, prevalent mutation that results in mild MCAD deficiency. *Am J Hum Genet* 2001;68(6):1408-18.
- Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics* 2000;105(1):e10.
- Ashorn M, Pitkänen S, Salo MK, Heikinheimo M. Current strategies for the treatment of hereditary tyrosinemia type I. *Paediatr Drugs* 2006;8(1):47-54.
- Association of State and Territorial Health Officials (ASTHO). Financing state newborn screening systems in an era of change. Washington, D.C. : ASTHO; 2005. Disponible à : [http://www.astho.org/pubs/newbornscreening\(3\).pdf](http://www.astho.org/pubs/newbornscreening(3).pdf).
- Autti-Rämö I, Mäkelä M, Sintonen H, Koskinen H, Laajalahti L, Halila R, et al. Expanding screening for rare metabolic disease in the newborn: An analysis of costs, effect and ethical consequences for decision-making in Finland. *Acta Paediatr* 2005;94(8):1126-36.
- Avard D. Policy issues regarding newborn screening and tandem mass spectrometry. Working Group Report. Ottawa : Garrod Society Annual Symposium; 2005.
- Banta-Wright SA et Steiner RD. Tandem mass spectrometry in newborn screening: A primer for neonatal and perinatal nurses. *J Perinat Neonatal Nurs* 2004;18(1):41-58.
- Bergeron P, Laberge C, Grenier A. Hereditary tyrosinemia in the province of Quebec: Prevalence at birth and geographic distribution. *Clin Genet* 1974;5(2):157-62.
- Burgard P, Link R, Schweitzer-Krantz S. Phenylketonuria: Evidence-based clinical practice. Summary of the roundtable discussion. *Eur J Pediatr* 2000;159 (Suppl 2):S163-8.
- Camfield CS, Joseph M, Hurley T, Campbell K, Sanderson S, Camfield PR. Optimal management of phenylketonuria: A centralized expert team is more successful than a decentralized model of care. *J Pediatr* 2004;145(1):53-7.
- Campbell E et Ross LF. Incorporating newborn screening into prenatal care. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(4):876-7.
- Campbell E et Ross LF. Parental attitudes regarding newborn screening of PKU and DMD. *Am J Med Genet A* 2003;120(2):209-14.
- Carlson MD. Recent advances in newborn screening for neurometabolic disorders. *Curr Opin Neurol* 2004;17(2):133-8.
- Carpenter KH et Wiley V. Application of tandem mass spectrometry to biochemical genetics and newborn screening. *Clin Chim Acta* 2002;322(1-2):1-10.

- Carpenter KH, Wiley V, Sim KG, Heath D, Wilcken B. Evaluation of newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in 275 000 babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85(2):F105-9.
- Casetta B, Tagliacozzi D, Shushan B, Federici G. Development of a method for rapid quantitation of amino acids by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MSMS) in plasma. *Clin Chem Lab Med* 2000;38(5):391-401.
- Cavedon CT, Bourdoux P, Mertens K, Thi HVV, Herremans N, De Laet C, Goyens P. Age-related variations in acylcarnitine and free carnitine concentrations measured by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2005;51(4):745-52.
- Ceglarek U, Muller P, Stach B, Buhrdel P, Thiery J, Kiess W. Validation of the phenylalanine/tyrosine ratio determined by tandem mass spectrometry: Sensitive newborn screening for phenylketonuria. *Clin Chem Lab Med* 2002;40(7):693-7.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Using tandem mass spectrometry for metabolic disease screening among newborns: A report of a work group. *MMWR Recomm Rep* 2001;50(RR-3):1-34.
- Chace DH et Kalas TA. A biochemical perspective on the use of tandem mass spectrometry for newborn screening and clinical testing. *Clin Biochem* 2005;38(4):296-309.
- Chace DH, Kalas TA, Naylor EW. Use of tandem mass spectrometry for multianalyte screening of dried blood specimens from newborns. *Clin Chem* 2003;49(11):1797-817.
- Chace DH, Kalas TA, Naylor EW. The application of tandem mass spectrometry to neonatal screening for inherited disorders of intermediary metabolism. *Annu Rev Genomics Human Genet* 2002;3:17-45.
- Chace DH, Sherwin JE, Hillman SL, Lorey F, Cunningham GC. Use of phenylalanine-to-tyrosine ratio determined by tandem mass spectrometry to improve newborn screening for phenylketonuria of early discharge specimens collected in the first 24 hours. *Clin Chem* 1998;44(12):2405-9.
- Chace DH, Hillman SL, Van Hove JL, Naylor EW. Rapid diagnosis of MCAD deficiency: Quantitative analysis of octanoylcarnitine and other acylcarnitines in newborn blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1997;43(11):2106-13.
- Chace DH, Hillman SL, Millington DS, Kahler SG, Adam BW, Levy HL. Rapid diagnosis of homocystinuria and other hypermethioninemias from newborns' blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1996;42(3):349-55.
- Chace DH, Hillman SL, Millington DS, Kahler SG, Roe CR, Naylor EW. Rapid diagnosis of maple syrup urine disease in blood spots from newborns by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1995;41(1):62-8.
- Chace DH, Millington DS, Terada N, Kahler SG, Roe CR, Hofman LF. Rapid diagnosis of phenylketonuria by quantitative analysis for phenylalanine and tyrosine in neonatal blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1993;39(1):66-71.
- Cheillan D, Cognat S, Vianey-Saban C, Maire I, Dorche C. La spectrométrie de masse en tandem appliquée au dépistage néonatal des maladies héréditaires du métabolisme : le point sur les utilisations actuelles. *Ann Biol Clin (Paris)* 2004;62(3):269-77.
- Clague A et Thomas A. Neonatal biochemical screening for disease. *Clin Chim Acta* 2002;315(1-2):99-110.
- Clarke S. Tandem mass spectrometry: The tool of choice for diagnosing inborn errors of metabolism? *Br J Biomed Sci* 2002;59(1):42-6.
- Comeau AM, Larson C, Eaton RB. Integration of new genetic diseases into statewide newborn screening: New England experience. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004;125C(1):35-41.
- Conne B, Zufferey R, Belin D. The A985G mutation in the medium-chain acyl-CoA dehydrogenase gene: High prevalence in the Swiss population resident in Geneva. *J Inherit Metab Dis* 1995;18(5):577-83.
- Conseil d'évaluation des technologies de la santé (CETS). Tyrosinémie héréditaire de type I : contribution de la génétique moléculaire au dépistage familial des porteurs. Montréal, Qc : CETS; 1998.
- Crone MR, van Spronsen FJ, Oudshoorn K, Bekhof J, van Rijn G, Verkerk PH. Behavioural factors related to metabolic control in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2005;28(5):627-37.
- Cunningham G, Green NS, Hardelid P, Dezateux C. Neonatal screening for inborn errors of metabolism. *Lancet* 2005;365(9478):2175-6.
- De Braekeleer M et Larochelle J. Genetic epidemiology of hereditary tyrosinemia in Quebec and in Saguenay-Lac-St-Jean. *Am J Hum Genet* 1990;47(2):302-7.

- Derks TG, Reijngoud DJ, Waterham HR, Gerver WJ, van den Berg MP, Sauer PJ, Smit GP. The natural history of medium-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency in the Netherlands: Clinical presentation and outcome. *J Pediatr* 2006;148(5):665-70.
- De Vries HG, Niezen-Koning K, Kliphuis JW, Smit GP, Scheffer H, ten Kate LP. Prevalence of carriers of the most common medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency mutation (G985A) in The Netherlands. *Hum Genet* 1996; 98(1):1-2.
- Donlon J, Levy H, Scriver CR. Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine hydroxylase deficiency. Dans : Scriver CR, Beaudet AL, Sly SW, Valle D, réd. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York, NY : McGraw-Hill; 2004: chapitre 77.
- Dooley KC. Tandem mass spectrometry in the clinical chemistry laboratory. *Clin Biochem* 2003;36(6):471-81.
- Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3^e éd. Oxford : Oxford University Press; 2005.
- Dundar M, Lanyon WG, Connor JM. Scottish frequency of the common G985 mutation in the medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) gene and the role of MCAD deficiency in sudden infant death syndrome (SIDS). *J Inherit Metab Dis* 1993;16(6):991-3.
- Elgstoen KB, Zhao JY, Anacleto JF, Jellum E. Potential of capillary electrophoresis, tandem mass spectrometry and coupled capillary electrophoresis-tandem mass spectrometry as diagnostic tools. *J Chromatogr A* 2001;914(1-2):265-75.
- Elliman DAC, Dezateux C, Bedford HE. Newborn and childhood screening programmes: Criteria, evidence, and current policy. *Arch Dis Child* 2002; 87(1):6-9.
- 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.
- 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.
- Fearing MK et Levy HL. Expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *Adv Pediatr* 2003;50:81-111.
- Feillet F. Phénylcétonurie. *Presse Med* 2006;35(3 Pt 2):502-8.
- 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.
- 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.
- Garg U et Dasouki M. Expanded newborn screening of inherited metabolic disorders by tandem mass spectrometry: Clinical and laboratory aspects. *Clin Biochem* 2006;39(4):315-22.
- 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.
- Goddard P. Newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD) in the UK. *J Fam Health Care* 2004;14(4):90-2.
- 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.
- Gregersen N, Winter V, Curtis D, Deufel T, Mack M, Hendrickx J, et al. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency: The prevalent mutation G985 (K304E) is subject to a strong founder effect from northwestern Europe. *Hum Hered* 1993;43(6):342-50.
- Grenier A, Dussault JH, Laberge C, Morissette J. *Maladies congénitales et héréditaires : l'importance d'un dépistage précoce*. *Le Clinicien* 1988;3:57-69.
- Grosse SD et Dezateux C. Newborn screening for inherited metabolic disease. *Lancet* 2007;369(9555):5-6.
- 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.
- Grosse SD, Khoury MJ, Greene CL, Crider KS, Pollitt RJ. The epidemiology of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: An update. *Genet Med* 2006b;8(4):205-12.
- Hanley WB. Adult phenylketonuria. *Am J Med* 2004; 117(8):590-5.

- Hargreaves KM, Stewart RJ, Oliver SR. Informed choice and public health screening for children: The case of blood spot screening. *Health Expect* 2005;8(2):161-71.
- Health Council of the Netherlands. Neonatal screening. La Haye, Pays-Bas : Health Council of the Netherlands; 2005. Disponible à : <http://www.gr.nl/pdf.php?ID=1258&p=1>.
- Hoffmann GF, von Kries R, Klose D, Lindner M, Schulze A, Muntau AC, et al. Frequencies of inherited organic acidurias and disorders of mitochondrial fatty acid transport and oxidation in Germany. *Eur J Pediatr* 2004;163(2):76-80.
- Holme E et Lindstedt S. Nontransplant treatment of tyrosinemia. *Clin Liver Dis* 2000;4(4):805-14.
- Holme E et Lindstedt S. Tyrosinaemia type I and NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione). *J Inherit Metab Dis* 1998;21(5):507-17.
- Holtzman NA. Expanding newborn screening: How good is the evidence? *JAMA* 2003;290(19):2606-8.
- Holub M, Tuschl K, Ratschmann R, Strnadova KA, Muhl A, Heinze G, et al. Influence of hematocrit and localisation of punch in dried blood spots on levels of amino acids and acylcarnitines measured by tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 2006;373(1-2):27-31.
- Iafolla AK, Thompson RJ, Jr., Roe CR. Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: Clinical course in 120 affected children. *J Pediatr* 1994;124(3):409-15.
- 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.
- Johansson A, Guthenberg C, Ahlman H, Von Dobeln U, Hagenfeldt L. Prevalence of the 985A>G mutation in the medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) gene in Sweden. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59(4):289-91.
- Kalter H. Teratology in the 20th century: Environmental causes of congenital malformations in humans and how they were established. *Neurotoxicol Teratol* 2003;25(2):131-282.
- Kenner C et Moran M. Newborn screening and genetic testing. *J Midwifery Womens Health* 2005;50(3):219-26.
- Kerruish NJ et Robertson SP. Newborn screening: New developments, new dilemmas. *J Med Ethics* 2005;31(7):393-8.
- Khoury MJ, Burke W, Atkins D, Gwinn M, Guttmacher A, Haddow J, et al. Genetic test evaluation: Information needs of clinicians, policy makers, and the public. *Am J Epidemiol* 2002;156(4):311-8.
- 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.
- Koch R, Burton B, Hoganson G, Peterson R, Rhead W, Rouse B, et al. Phenylketonuria in adulthood: A collaborative study. *J Inherit Metab Dis* 2002;25(5):333-46.
- Kozak L, Hrabincova E, Rudolfova J, Vrabelova S, Freiburger T. Screening of the most common medium-chain acyl CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency mutation (K329E) in the Czech newborn population. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999;30(Suppl 2):49-50.
- 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.
- Laberge AM, Michaud J, Richter A, Lemyre E, Lambert M, Brais B, Mitchell GA. Population history and its impact on medical genetics in Quebec. *Clin Genet* 2005;68(4):287-301.
- Laberge C, Ferreira P, Grenier A, Laframboise R, Morissette J. Hyperphénylalaninémies : expérience canadienne et québécoise. *Arch Fr Pediatr* 1987;44:643-7.
- 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> (consulté le 22 juin 2006).
- Lecoq I, Mallet E, Bonte JB, Travert G. The A985 to G mutation of the medium-chain acyl-CoA dehydrogenase gene and sudden infant death syndrome in Normandy. *Acta Paediatr* 1996;85(2):145-7.
- Levin ML, Zhang YH, Adams V, Schwartz EI, McCabe ER. MCAD K329E mutant allele frequency in Russia: Unselected sampling with newborn screening specimens and need for automation. *Am J Hum Genet* 1992;51(Suppl):A172 (abstract).
- 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.

- Liebl B, Nennstiel-Ratzel U, von Kries R, Fingerhut R, Olgemoller B, Zapf A, Roscher AA. Expanded newborn screening in Bavaria: Tracking to achieve requested repeat testing. *Prev Med* 2002a;34(2):132-7.
- Liebl B, Nennstiel-Ratzel U, von Kries R, Fingerhut R, Olgemoller B, Zapf A, Roscher AA. Very high compliance in an expanded MS-MS-based newborn screening program despite written parental consent. *Prev Med* 2002b;34(2):127-31.
- Lindner M, Ho S, Fang-Hoffmann J, Hoffmann GF, Kolker S. Neonatal screening for glutaric aciduria type I: Strategies to proceed. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(2-3):378-82.
- Lloyd-Puryear MA et Forsman I. Newborn screening and genetic testing. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2002;31(2):200-7.
- Lukacs Z et Santer R. Evaluation of electrospray-tandem mass spectrometry for the detection of phenylketonuria and other rare disorders. *Mol Nutr Food Res* 2006;50(4-5):443-50.
- Macdonald A, Daly A, Davies P, Asplin D, Hall SK, Rylance G, Chakrapani A. Protein substitutes for PKU: What's new? *J Inherit Metab Dis* 2004;27(3):363-71.
- Mackner LM, McGrath AM, Stark LJ. Dietary recommendations to prevent and manage chronic pediatric health conditions: Adherence, intervention, and future directions. *J Dev Behav Pediatr* 2001;22(2):130-43.
- Maier EM, Liebl B, Roschinger W, Nennstiel-Ratzel U, Fingerhut R, Olgemoller B, et al. Population spectrum of ACADM genotypes correlated to biochemical phenotypes in newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Hum Mutat* 2005;25(5):443-52.
- 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 : AETMIS; 2007.
- Marsden D, Larson C, Levy HL. Newborn screening for metabolic disorders. *J Pediatr* 2006;148(5):577-84.
- Matern D. Tandem mass spectrometry in newborn screening. *Endocrinologist* 2002;12(1):50-7.
- Matsubara Y, Narisawa K, Tada K, Ikeda H, Yao YQ, Danks DM, et al. Prevalence of K329E mutation in medium-chain acyl-CoA dehydrogenase gene determined from Guthrie cards. *Lancet* 1991;338(8766):552-3.
- McCabe LL et McCabe ER. Genetic screening: Carriers and affected individuals. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2004;5:57-69.
- McCabe LL et McCabe ER. Newborn screening as a model for population screening. *Mol Genet Metab* 2002;75(4):299-307.
- 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.
- McCandless SE. A primer on expanded newborn screening by tandem mass spectrometry. *Prim Care* 2004;31(3):583-604, ix-x.
- Medical Advisory Secretariat (MAS). Neonatal screening of inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry. Health Technology Literature Review. Toronto, ON : Ontario Ministry of Health and Long-Term Care; 2002. Disponible à : http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_tandms_090102.pdf.
- Millington DS. Newborn screening for metabolic diseases. *American Scientist* 2002;90(1):40-7.
- Millington DS, Kodo N, Norwood DL, Roe CR. Tandem mass spectrometry: A new method for acylcarnitine profiling with potential for neonatal screening for inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis* 1990;13(3):321-4.
- Ministère de la Famille, des Aînés et de la Condition féminine (MFAFCF). Le Québec soutient ses familles : des politiques généreuses et innovatrices, des résultats significatifs. Québec : Gouvernement du Québec; 2007.
- Mitchell GA, Grompe M, Lambert M, Tanguay RM. Hypertyrosinemia. Dans : Scriver CR, Beaudet AL, Sly SW, Valle D, réd. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8^e éd. New York, NY : McGraw-Hill; 2001: 1777-805.
- Nagy K, Takats Z, Pollreisz F, Szabo T, Vekey K. Direct tandem mass spectrometric analysis of amino acids in dried blood spots without chemical derivatization for neonatal screening. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2003;17(9):983-90.
- National Health and Medical Research Council (NHMRC). How to review the evidence: Systematic identification and review of the scientific literature. Canberra, Australie : NHMRC; 2000. Disponible à : http://www.nhmrc.gov.au/publications/_files/cp65.pdf.
- Nennstiel-Ratzel U, Arenz S, Maier EM, Knerr I, Baumkotter J, Roschinger W, et al. Reduced incidence of severe metabolic crisis or death in children with medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency homozygous for c.985A>G identified by neonatal screening. *Mol Genet Metab* 2005;85(2):157-9.

- Newson A. Should parental refusals of newborn screening be respected? *Camb Q Healthc Ethics* 2006; 15(2):135-46.
- NIH Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Phenylketonuria: Screening and management, October 16-18, 2000. *Pediatrics* 2001;108(4):972-82.
- Oerton J, Downing M, Andresen BS, Champion M, Cleary M, Chakrapani A, et al. Predictive value, clinical status and genotype of medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency (MCADD) ascertained by screening at one week of age using electrospray tandem mass spectrometry of underivatized blood spots: Findings from a UK multicentre. *J Inherit Metab Dis* 2005;28(Suppl 1):9 (abstract 018-P).
- Oliver S, Dezateux C, Kavanagh J, Lempert T, Stewart R. Disclosing to parents newborn carrier status identified by routine blood spot screening. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD003859 Disponible à : <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD003859/frame.html>.
- Olpin SE. Implications of impaired ketogenesis in fatty acid oxidation disorders. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004;70(3):293-308.
- Pandor A, Eastham J, Chilcott J, Paisley S, Beverley C. Newborn screening using tandem mass spectrometry: A systematic review. *Health Economics and Decision Science*. Sheffield, Royaume-Uni : University of Sheffield; 2006a. Disponible à : <http://www.sheffield.ac.uk/content/1/c6/01/87/47/0603FT.pdf>.
- Pandor A, Eastman J, Chilcott J, Paisley S, Beverley C. Economics of tandem mass spectrometry screening of neonatal inherited disorders. *Int J Technol Assess Health Care* 2006b;22(3):321-6.
- 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.
- Pollitt RJ. International perspectives on newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(2-3):390-6.
- 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.
- Pourfarzam M, Morris A, Appleton M, Craft A, Bartlett K. Neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2001;358(9287):1063-4.
- Poustie VJ et Rutherford P. Dietary interventions for phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev* 2000a;(2):CD001304.
- Poustie VJ et Rutherford P. Tyrosine supplementation for phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev* 2000b;(2):CD001507.
- Qu J, Wang Y, Luo G, Wu Z, Yang C. Validated quantitation of underivatized amino acids in human blood samples by volatile ion-pair reversed-phase liquid chromatography coupled to isotope dilution tandem mass spectrometry. *Anal Chem* 2002;74(9):2034-40.
- Quebec NTBC Study Group. Nitisinone (NTBC) treatment of hepatorenal tyrosinemia in Quebec. *Abstract 98-O J Inherit Metab Dis* 2005;28(suppl 1):49.
- Raghuveer TS, Garg U, Graf WD. Inborn errors of metabolism in infancy and early childhood: An update. *Am Fam Physician* 2006;73(11):1981-90.
- Rashed MS, Ozand PT, Bucknall MP, Little D. Diagnosis of inborn errors of metabolism from blood spots by acylcarnitines and amino acids profiling using automated electrospray tandem mass spectrometry. *Pediatr Res* 1995;38(3):324-31.
- 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.
- Rinaldo P, Tortorelli S, Matern D. Recent developments and new applications of tandem mass spectrometry in newborn screening. *Curr Opin Pediatr* 2004;16(4):427-33.
- Roe CR et Ding J. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. Dans : Scriver CR, Beaudet AL, Sly WL, Valle D, réd. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8^e éd. New York, NY : McGraw-Hill; 2001 : 2297-326.
- Roscher AA et Olgemoller B. Newborn screening for inborn errors of metabolism with tandem spectrometry in Bavaria, Germany. *LaboratoriumsMedizin* 2004;28(6):521-4.
- 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.
- Rutherford P et Poustie VJ. Protein substitute for children and adults with phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD004731.
- Sander J, Janzen N, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Holtkamp U, et al. Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia: Tandem mass spectrometric quantification of succinylacetone. *Clin Chem* 2006;52(3):482-7.

- Sander S, Janzen N, Janetzky B, Scholl S, Steuerwald U, Schafer J, Sander J. Neonatal screening for medium chain acyl-CoA deficiency: High incidence in Lower Saxony (northern Germany). *Eur J Pediatr* 2001;160(5):318-9.
- Santer R, Fingerhut R, Lassker U, Wightman PJ, Fitzpatrick DR, Olgemoller B, Roscher AA. Tandem mass spectrometric determination of malonylcarnitine: Diagnosis and neonatal screening of malonyl-CoA decarboxylase deficiency. *Clin Chem* 2003; 49(4):660-2.
- Santer R, Gregersen N, Tanaka K, Hinck-Kneip C, Krawinkel M, Schaub J. The prevalence of the G985 allele of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency among sudden infant death victims and healthy newborns in northern Germany. *Eur J Pediatr* 1995;154(6):497.
- Schoen E, Baker J, Colby C, To T. Cost-benefit analysis of universal tandem mass spectrometry for newborn screening. *Pediatrics* 2002;110(4):781-6.
- 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.
- Schulze A, Schmidt C, Kohlmuller D, Hoffmann GF, Mayatepek E. Accurate measurement of free carnitine in dried blood spots by isotope-dilution electrospray tandem mass spectrometry without butylation. *Clin Chim Acta* 2003b;335(1-2):137-45.
- Scott CR. The genetic tyrosinemias. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006;142(2):121-6.
- Seashore MR et Seashore CJ. Newborn screening and the pediatric practitioner. *Semin Perinatol* 2005; 29(3):182-8.
- Seddon HR, Gray G, Pollitt RJ, Iitia A, Green A. Population screening for the common G985 mutation causing medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency with Eu-labeled oligonucleotides and the DELFIA system. *Clin Chem* 1997;43(3):436-42.
- 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.
- Seymour CA, Thomason MJ, Chalmers RA, Addison GM, Bain MD, Cockburn F, et al. Newborn screening for inborn errors of metabolism: a systematic review. *Health Technol Assess* 1997;1(11):i-iv, 1-95.
- 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.
- Shortland GJ. Evidence-based neonatal screening for inborn errors of metabolism. *Curr Paediatr* 2004; 14(5):394-9.
- Spaapen LJ et Rubio-Gozalbo ME. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency, state of the art. *Mol Genet Metab* 2003;78(2): 93-9.
- 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.
- Thompson JR, Manchur D, Gregory C, Dilling L, Lacson A, Seargeant L, Greenberg CR. DNA analysis for detection of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in a Manitoba newborn population. *Screening* 1995;4(1):9-15.
- 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.
- Trinh MU, Blake J, Harrison JR, Gerace R, Ranieri E, Fletcher JM, Johnson DW. Quantification of glutamine in dried blood spots and plasma by tandem mass spectrometry for the biochemical diagnosis and monitoring of ornithine transcarbamylase deficiency. *Clin Chem* 2003;49(4):681-4.
- Van Spronsen FJ, Smit PG, Koch R. Phenylketonuria: Tyrosine beyond the phenylalanine-restricted diet. *J Inher Metab Dis* 2001a;24(1):1-4.
- Van Spronsen FJ, van Rijn M, Bekhof J, Koch R, Smit PG. Phenylketonuria: Tyrosine supplementation in phenylalanine-restricted diets. *Am J Clin Nutr* 2001b;73(2):153-7.
- Van Spronsen FJ, Thomasse Y, Smit GP, Leonard JV, Clayton PT, Fidler V, et al. Hereditary tyrosinemia type I: A new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology* 1994;20(5):1187-91.
- 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, Levy HL, Holtzman NA. Expanded screening of newborns for genetic disorders. *JAMA* 2004; 291(7):820-1.
- 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.
- Watson MS, Lloyd-Puryear MA, Mann MY, Rinaldo P, Howell RR. Main report. *Genet Med* 2006;8 (5 Suppl):12S-252S.
- Whiting P, Weswood ME, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PN, Kleijnen J. Evaluation of QUADAS, a tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *BMC Med Res Methodol* 2006;6:9. Disponible à : <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2288-6-9.pdf>.
- 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. Disponible à : <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2288-3-25.pdf>.
- Wilcken B. Mini-Symposium: Newborn screening for inborn errors of metabolism—Clinical effectiveness. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(2-3):366-9.
- Wilcken B. Screening of newborns for metabolic disorders with mass spectrometry. *JAMA* 2004;291(12):1444; author reply:5.
- Wilcken B. Ethical issues in newborn screening and the impact of new technologies. *Eur J Pediatr* 2003;162(Suppl 1):S62-6.
- Wicken B, Haas M, Joy P, Wiley V, Chaplin M, Black C, et al. Outcome of neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Australia: A cohort study. *Lancet* 2007;369(9555):37-42.
- 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.
- Wilcken B, Carpenter K, Wiley V. Neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2002;359(9306):627-8.
- 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.
- Wilson JM et Jungner G. Principles and practice of screening for disease. *Public Health Papers*, no. 34. Genève, Suisse : World Health Organization; 1968.
- Yoon HR, Lee KR, Kang S, Lee DH, Yoo HW, Min WK, et al. Screening of newborns and high-risk group of children for inborn metabolic disorders using tandem mass spectrometry in South Korea: A three-year report. *Clin Chim Acta* 2005;354 (1-2):167-80.
- Ziadeh R, Hoffman EP, Finegold DN, Hoop RC, Brackett JC, Strauss AW, Naylor EW. Medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Pennsylvania: Neonatal screening shows high incidence and unexpected mutation frequencies. *Pediatr Res* 1995;37(5):675-8.
- Zschocke J, Schulze A, Lindner M, Fiesel S, Olgemoller K, Hoffmann GF, et al. Molecular and functional characterisation of mild MCAD deficiency. *Hum Genet* 2001;108(5):404-8.
- 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.

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

Québec 