



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION EN SANTÉ PUBLIQUE

Évaluation *a priori* de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France

1^{er} volet : dépistage du déficit en MCAD

Argumentaire

Juin 2011

Les recommandations et la synthèse de cette évaluation sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé

Service documentation - information des publics

2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX

Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Abréviations	6
Sommaire tableaux et figures.....	8
Participants.....	10
Introduction	12
Méthode générale de travail	14
1 Méthode <i>Recommandations en santé publique</i>.....	14
1.1 Choix du thème de travail	14
1.2 Cadrage du sujet	14
1.3 Groupe de travail	14
1.4 Groupe de lecture	14
1.5 Version finale des recommandations en santé publique	15
1.6 Validation par le Collège de la HAS	15
1.7 Diffusion	15
1.8 Travail interne à la HAS	15
2 Gestion des conflits d'intérêts	15
Saisine	16
Argumentaire.....	17
1 Éléments de contexte.....	17
1.1 Les erreurs innées du métabolisme (EIM)	17
1.2 Le dépistage néonatal en France	19
1.3 Éléments de démographie	25
1.4 Le plan national Maladies rares (PNMR)	26
1.5 La réforme de la biologie médicale	27
1.6 La spectrométrie de masse en tandem (MS/MS)	28
1.7 Programmes nationaux et activités de dépistage néonatal par MS/MS à l'étranger	30
2 Méthodologie.....	36
2.1 Enjeux et champ d'évaluation	36
2.2 Sélection des questions abordées	37
2.3 Critères d'évaluation	39
2.4 Recherche documentaire	40
2.5 Analyse éthique	41
2.6 Modélisation	41
3 Évaluations du dépistage néonatal des EIM par MS/MS conduites à l'étranger.....	42
4 Déficit en MCAD	47
4.1 Gène et variants génétiques	47
4.2 Définition de cas et critères diagnostiques	49
4.3 Prévalence	49

4.4	Histoire naturelle de la maladie (non traitée)	53
4.5	Traitement et prévention	57
4.6	Dépistage néonatal	57
5	Phénylcétonurie	64
5.1	Gène et variants génétiques	64
5.2	Définition de cas et critères diagnostiques	65
5.3	Prévalence	65
5.4	Histoire naturelle de la maladie (non traitée)	66
5.5	Traitement et prévention	66
5.6	Dépistage néonatal	67
6	Aspects psycho-sociaux du dépistage néonatal	71
6.1	Connaissances des parents	71
6.2	Attitude des parents face au dépistage	71
6.3	Impacts psychologiques d'un diagnostic positif	72
6.4	Impact psycho-social d'un diagnostic ambigu	72
6.5	Impact psychologique d'un résultat de dépistage faux positif	73
6.6	Implications sur les décisions de grossesses futures	74
7	Enjeux éthiques de l'extension du dépistage néonatal aux erreurs innées du métabolisme (déficit en MCAD) par la technique de MS/MS	75
7.1	Introduction	75
7.2	Les enjeux du dépistage des EIM par MS/MS pour les enfants dépistés	79
7.3	Les enjeux du dépistage pour l'entourage familial	81
7.4	Les enjeux du dépistage pour la collectivité	81
7.5	Discussion	83
8	Impact organisationnel de l'extension du dépistage néonatal par MS/MS	85
8.1	Laboratoires de biologie médicale à équiper en MS/MS pour l'activité de dépistage néonatal	85
8.2	Formation des professionnels	87
8.3	Algorithme de dépistage	88
8.4	Prise en charge et traitement	88
8.5	Information des publics	89
8.6	Mise en place du dépistage néonatal du déficit en MCAD	89
9	Évaluation économique du dépistage néonatal par MS/MS	92
9.1	Revue de la littérature économique	92
9.2	Analyse coût-efficacité de l'extension du dépistage au déficit en MCAD et du passage à la MS/MS pour le dépistage de la PCU	94
9.3	Impact budgétaire	106
10	Suivi et évaluation du programme de dépistage néonatal à mettre en place	109
10.1	Assurance qualité	109
10.2	Suivi et évaluation	109
10.3	Indicateurs	110
10.4	Conservation des buvards	110
	Synthèse de l'argumentaire.....	112

Conclusions et recommandations	120
Perspectives futures	122
Annexe 1. Stratégie de recherche documentaire	123
1. Bases de données bibliographiques	123
2. Liste des sites Internet consultés	128
3. Veille.....	131
Annexe 2. Abréviations et noms en français et en anglais des EIM	132
Annexe 3. Erreurs innées du métabolisme : prévalence, cas attendus par an, test de dépistage, traitement et pertinence du dépistage.....	134
Annexe 4. Centres de référence sur les maladies héréditaires du métabolisme	138
Annexe 5. Critères d'évaluation de dépistage.....	139
Annexe 6. Algorithmes de dépistage du déficit en MCAD : Royaume-Uni, Suisse, Australie.....	149
Annexe 7. Activités de dépistage de la phénylcétonurie en France	150
Annexe 8. Estimation du coût du test de dépistage du déficit en MCAD	152
Annexe 9. Coût des tests de confirmation du déficit en MCAD	154
Annexe 10. Estimation du coût du traitement du déficit en MCAD non compliqué.....	155
Annexe 11. Estimations des coûts des traitements des complications et séquelles du déficit en MCAD.....	157
Références bibliographiques	160

Abréviations

En vue de faciliter la lecture du texte, les abréviations et acronymes utilisés sont explicités ci-dessous.

Abréviations	Libellé
ACMG	<i>American College of Medical Genetics</i>
ADELFI	Association des épidémiologistes de langue française
ADN	Acide désoxyribonucléique
AETMIS	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
AFFDPHE	Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant
Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ALD	Affection de longue durée
Anaes	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ARDPHE	Association régionale pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant
ASFEF	Association des sages-femmes enseignantes françaises
BH4	Tétrahydrobioptérine
C	Carbone
CAD	Dollar canadien
CbS	Cystathionine bêta synthase
CCNE	Comité consultatif national d'éthique
CES	Collège des économistes de la santé
CIM	Classification internationale des maladies
Cit	Citrulline
CNAMTS	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
CNOGF	Collège national des obstétriciens et gynécologues français
CNSF	Collège national des sages-femmes
CoA	Coenzyme A
DGS	Direction générale de la santé
DHOS	Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins
DNN	Dépistage néonatal
DOM	Département d'outre-mer
EBM	<i>Evidence-based medicine</i> (médecine fondée sur des preuves)
EEE	Espace économique européen
EGB	Échantillon généraliste des bénéficiaires de l'Assurance maladie
EIM	Erreur innée du métabolisme
<i>et al.</i>	<i>et alii</i> , et les autres
EURORDIS	<i>European Organisation for Rare Diseases</i>
FAD	Flavine adénine dinucléotide
FMO	Fédération des maladies orphelines
GA-I	Déficit en glutaryl CoA-déshydrogénase
GBP	Livre sterling
GHM	Groupe homogène de malades
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
HMP	Hyperphénylalaninémie modérée permanente
HPA	Hyperphénylalaninémie
IC	Intervalle de confiance
INATHA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
InVS	Institut de veille sanitaire
LCHAD	3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue
LFSS	Loi de financement de la sécurité sociale

LY	Année de vie (<i>life year</i>)
MAD	Déficit multiple des déshydrogénases à FAD
MAT	Acétoacétyl-CoA thiolase mitochondriale
MCAD	Acyl-Co-enzyme A déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne
MCC	3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase
MCKAT	Déficit en kétoacyl-CoA thiolase des acides gras à chaîne moyenne
Met	Méthionine
MRM	<i>Multiple reaction monitoring</i>
MS/MS	Spectrométrie de masse en tandem
M/SCHAD	Déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase
MTP	Protéine trifonctionnelle mitochondriale
PAH	Phénylalanine hydroxylase
PCU	Phénylcétonurie
PNMR	Plan national Maladies rares
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
Phe	Phénylalanine
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
QALY	<i>Quality-adjusted life year</i> ; année de vie ajustée sur la qualité
QI	Quotient intellectuel
RCEI	Ratio coût-efficacité incrémental
SFBC	Société française de biologie clinique
SFEIM	Société française pour l'étude des erreurs innées du métabolisme
SFGH	Société française de génétique humaine
SFMP	Société française de médecine périnatale
SFP	Société française de pédiatrie
SFSP	Société française de santé publique
SRM	<i>Selected reaction monitoring</i>
Tyr	Tyrosine
UE	Union européenne
VLCAD	Acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue
VPP	Valeur prédictive positive

Sommaire tableaux et figures

Tableaux

Tableau 1. Abréviations les plus courantes	6
Tableau 2. Nombre de naissances vivantes par région, France, 2008..	25
Tableau 3. Fréquence de l'homozygotie pour la mutation c.985A>G parmi les cas de déficit en MCAD diagnostiqués suite à un dépistage néonatal par spectrométrie de masse en tandem.....	48
Tableau 4. Prévalence à la naissance du déficit en MCAD diagnostiqué suite à un dépistage néonatal.....	50
Tableau 5. Comparaison des estimations de la prévalence du déficit en MCAD par dépistage néonatal et par surveillance active des cas diagnostiqués sur la base de symptômes cliniques.	52
Tableau 6. Fréquence observée du gène c.985A>G en population générale et fréquence calculée de l'homozygotie c.985A>G à la naissance en France.	52
Tableau 7. Pourcentage de décès parmi les cas de déficit en MCAD diagnostiqués sur la base de symptômes cliniques	55
Tableau 8. Pourcentage d'enfants déficients en MCAD et ayant survécu à une crise métabolique aiguë développant un déficit neurocognitif.....	56
Tableau 9. Résultats de la performance de la MS/MS pour le dépistage du déficit en MCAD.....	58
Tableau 10. Formes d'hyperphénylalaninémie (HPA)	65
Tableau 11. Résultats de la performance de la MS/MS pour le dépistage de la PCU.....	68
Tableau 12. Analyses coût-efficacité du dépistage néonatal du déficit en MCAD	93
Tableau 13. Valeurs des paramètres utilisés dans le modèle dépistage du déficit en MCAD.....	99
Tableau 14. Résultats de l'analyse coût-efficacité : introduction du dépistage du déficit en MCAD (2 ^e colonne) et introduction du dépistage du déficit en MCAD et passage à la MS/MS pour dépister la PCU (3 ^e colonne), scénario de référence.....	102
Tableau 15. Analyse de sensibilité unidimensionnelle : introduction du dépistage du déficit en MCAD et passage à la MS/MS pour dépister la PCU.....	103
Tableau 16. Analyse de sensibilité : scénario le plus défavorable. Introduction du dépistage du déficit en MCAD et passage à la MS/MS pour dépister la PCU	105
Tableau 17. Stratégie de recherche dans la base de données Medline	123
Tableau 18. Noms en français et noms et abréviations en anglais des EIM.....	132
Tableau 19. Erreurs innées du métabolisme : prévalence à la naissance, nombre de cas attendus par an, caractéristiques du test de dépistage, amélioration sous traitement et pertinence du dépistage	134
Tableau 20. Dépistage de la phénylcétonurie : nombre de nouveau-nés testés et nombre de cas diagnostiqués par région, France, 2008	150
Tableau 21. Dépistage de la phénylcétonurie : nombre de nouveau-nés testés, nombre de tests positifs et nombre de cas diagnostiqués par région, France, 2008.....	151
Tableau 22. Estimation du coût du test de dépistage du déficit en MCAD, sous l'hypothèse de 50 000 nouveau-nés testés par labo par an	152
Tableau 23. Tarifs et codes pour les différents tests utilisés pour la confirmation du déficit en MCAD	154

Tableau 24. Estimation des coûts (€) de prise en charge du déficit en MCAD non compliqué, actualisés au taux annuel de 4 %*	156
Tableau 25. Estimation des coûts (€) de prise en charge du déficit en MCAD non compliqué, actualisés à différents taux annuels (0 %, 3 %, 6 %)*	156
Tableau 26. Répartition des GHM pour le diagnostic CIM 10 E71.3 (<i>i.e.</i> anomalie du métabolisme des acides gras), base nationale publique et privée – 2009 et tarifs des GHM concernés	157
Tableau 27. Montants remboursés moyens et médians en 2009 pour les patients en ALD pour retard mental et pour troubles du comportement.....	158
Tableau 28. Estimation des coûts des séquelles neurologiques du déficit en MCAD*	159

Figures

Figure 1. Transmission autosomique récessive.....	17
Figure 2. Organisation du dépistage néonatal en France.....	20
Figure 3. Nombre de naissances vivantes par région, France, 2008.....	26
Figure 4. Sévérité de la maladie et performances du test de dépistage d'une EIM.....	29
Figure 5. Dépistage néonatal des EIM dans les pays de l'Union européenne et de l'Espace économique européen : nombre d'EIM faisant l'objet d'un dépistage néonatal par MS/MS	31
Figure 6. Population présentant un déficit en MCAD incluant les sous-ensembles suivants : population diagnostiquée suite à un dépistage néonatal (A) ; population développant des symptômes cliniques ; population diagnostiquée sur la base de symptômes cliniques (B).....	51
Figure 7. Modèle décisionnel pour le dépistage du déficit en MCAD	95
Figure 8. Extension du dépistage néonatal au déficit en MCAD et passage à la MS/MS pour dépister la PCU. Analyse de sensibilité unidimensionnelle : diagramme de Tornado	104
Figure 9. Centres de référence et centres de compétence sur les maladies héréditaires du métabolisme	138
Figure 10. Variation du coût unitaire du test de dépistage en fonction du nombre de nouveau-nés testés par laboratoire par an	153

Participants

L'Équipe

Ce travail a été coordonné dans le service évaluation économique et santé publique (SEESP) par Françoise F. Hamers, sous la direction d'Olivier Scemama et de Catherine Rumeau-Pichon.

La recherche et la gestion documentaire ont été effectuées à la HAS par Sophie Despeyroux, documentaliste, et Maud Lefèvre, assistante documentaliste.

Le secrétariat a été assuré par Aurore Tattou.

L'analyse éthique a été réalisée par Sandrine de Montgolfier (Université Paris-Est-Créteil), Grégoire Moutel (faculté de médecine Paris Descartes) et David Smadja (université Paris-Est, Marne-la-Vallée).

L'argumentaire scientifique, la modélisation, la synthèse et les recommandations ont été rédigées par Françoise Hamers.

Nous remercions Clémence Thébaut, Manuel Mabire et Cléa Sambuc à la HAS (SEESP) pour leur contribution à l'analyse éthique ainsi qu'Annie Rudnichi (SEESP) pour l'analyse de la base de données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires de l'Assurance maladie.

Sociétés savantes, associations et institutions

Les sociétés savantes, associations et institutions suivantes ont été sollicitées pour l'élaboration des recommandations :

- Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE)
- Société française de biologie clinique (SFBC)
- Société française pour l'étude des erreurs innées du métabolisme (SFEIM)
- Société française de pédiatrie (SFP)
- Collège national des obstétriciens et gynécologues français (CNOGF)
- Société française de santé publique (SFSP)
- Association des épidémiologistes de langue française (ADELF)
- Collège des économistes de la santé (CES)
- Société française de génétique humaine (SFGH)
- Société française de médecine périnatale (SFMP)
- Collège national des sages-femmes (CNSF)
- Association des sages-femmes enseignantes françaises (ASFEF)
- *European Organisation for Rare Diseases* (EURORDIS)
- Alliance maladies rares
- Fédération des maladies orphelines (FMO)
- Association nationale des puéricultrices diplômées et des étudiantes
- *International Society for Neonatal Screening* (ISNS)
- Collectif interassociatif autour de la naissance (CIANE)
- Direction générale de la santé (DGS)
- Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS)
- Institut de veille sanitaire (InVS)
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)
- Cnamts - Cellule maladies rares
- Agence de la biomédecine
- Comité consultatif national d'éthique (CCNE)
- Inserm - Orphanet

Groupe de travail

Dr Ségolène Aymé, génétique - épidémiologie, Inserm - Orphanet
Pr Claude Burllet, CCNE, Liverdun
Pr Brigitte Chabrol, neuropédiatrie, Marseille
Dr David Cheillan, biochimie, Bron
Pr François Feillet, pédiatrie, Nancy
Dr Roselyne Garnotel, biochimie, Reims et Nancy
Pr Didier Lacombe, génétique médicale, Bordeaux
Dr Pascale Lévy, généticienne biologiste, Agence de la biomédecine
Dr Gerard Loeber, biochimie, International Society for Neonatal Screening, Bilthoven, Pays-Bas

Mme Cécile Loup, Collectif interassociatif autour de la naissance
Mme Anne Noëlle Machu, bureau périnatalité, DHOS
Mme Valérie Seror, économie, Inserm, Marseille
Dr Florence Suzan, épidémiologie, InVS
Mme Nathalie Triclin, présidente de l'Association des patients de la maladie de Fabry, Vendresse
Pr Patrick Truffert, néonatalogie, Lille
Dr Toni Torresani, dépistage néonatal, Zurich, Suisse
Mme Cécile Vaugelade, biologie, Afssaps

Groupe de lecture

Mme Marie-Sylvie Alagama, sage-femme enseignante, Saint-Denis, La Réunion
Dr Antoine Bedu, néonatalogie, Limoges
Pr Soumeya Bekri, biochimie médicale, Rouen
Dr Alexandra Benachi, gynécologie-obstétrique, Paris
Dr Jean-François Benoist, biochimie, Paris
Dr Juliette Bloch, épidémiologie, Institut de veille sanitaire
Dr Gilbert Briand, biochimie, Lille
Dr Michèle Brivet, biochimie, Le Kremlin-Bicêtre
Pr Pierre Broue, pédiatrie, Toulouse
Dr Henri Bruel, néonatalogie, Le Havre
Dr Catherine Caillaud, génétique médicale, Paris
Dr Christine Cans, épidémiologie, Grenoble
Pr Pierre Carayon, biochimie – biologie moléculaire, Marseille
Dr Dominique Cholley, Cnamts, Paris
Dr Christelle Corne, biochimie, Grenoble
Pr Martina Cornel, épidémiologie, Amsterdam, Pays-Bas
Pr Pascale de Lonlay, pédiatrie, Paris
Pr Loïc de Parscau, pédiatrie, Brest
Mme Stéphanie Desbois, sage-femme, Besançon
Dr Laurence Desplanques, santé publique, Paris
Pr Jean-Louis Dhondt, biochimie, Lomme
Mme Claude Doyen, sage-femme enseignante, Schiltigheim
Dr Véronique Ducros, biochimie, Grenoble
Pr Anne Fagot-Largeault, philosophie des sciences, Paris

Dr Marguerite Gastaldi, biologie cellulaire, Marseille
Mme Pierrette Grange, Association Les Feux Follets, Roche-La-Molière
Dr Scott Grosse, économie et santé publique, CDC, Atlanta, États-Unis
Pr François Labarthe, pédiatrie, Tours
Dr Catherine Lejeune, économie de la santé, Dijon
Pr Gérard Lévy, gynécologie-obstétrique, Aix-en-Provence
Dr Françoise Mambourg, santé publique, KCE, Bruxelles, Belgique
Dr Régine Minet-Quinard, biochimie, Clermont-Ferrand
Pr Sylvie Odent, génétique médicale, Rennes
M. Ashveen Peerbaye, sociologie, Champs-sur-Marne
Dr Jean-Marc Perini, biologie, Lille
Dr Marie-Hélène Read-Trotoux, biochimie, Caen
Dr Isabelle Redonnet-Vernhet, biochimie, Bordeaux
Pr Daniel Ricquier, biochimie, Paris
Dr Odile Rigal, biologie, Paris
Dr Jacques Schirrer, pédiatrie, Besançon
Dr Gilles Simard, biochimie – biologie moléculaire, Angers
Dr Georges Travert, pédiatrie, Caen
Dr Vassili Valayannopoulos, pédiatrie, Paris
Dr Christine Vianey-Saban, biochimie - biologie moléculaire, Lyon
Pr Michel Vidaud, biochimie - génétique, Clichy

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des personnes ayant participé aux groupes de travail et de lecture ainsi que MM. les Prs Luc Bausmstark et Gérard Bréart, membres de la commission évaluation économique et santé publique de la HAS, pour leur relecture attentive de l'argumentaire et des recommandations.

Introduction

Le dépistage néonatal remonte au début des années 1960 lorsque le médecin américain, Robert Guthrie, met au point un test permettant de dépister la phénylcétonurie (PCU) sur une goutte de sang prélevée au talon du nouveau-né et conservée séchée sur papier buvard (1). Ce test permet de doser la phénylalanine dans le sang dont l'élévation est particulièrement toxique pour le développement cérébral de l'enfant. La PCU, maladie héréditaire, devient la première cause de retard mental évitable grâce au diagnostic précoce et à l'instauration d'un régime pauvre en phénylalanine à un stade présymptomatique (2). Le dépistage néonatal à partir de la goutte de sang séchée sur papier buvard s'est ensuite étendu à d'autres maladies. Les programmes de dépistage néonatal sont variables selon les pays.

En France, un programme national de dépistage néonatal existe depuis 1978. Cinq maladies font actuellement l'objet d'un dépistage néonatal systématique par des tests biologiques : la PCU, l'hypothyroïdie congénitale, la drépanocytose, l'hyperplasie congénitale des surrénales et la mucoviscidose. Hormis l'hypothyroïdie congénitale qui relève d'étiologies diverses, les maladies dépistées par tests biologiques sont des maladies génétiques. Le dépistage se fait entre 72 et 96 heures de vie à partir de la goutte de sang séchée sur papier buvard, communément appelée « le carton Guthrie ».

Les erreurs innées du métabolisme (EIM) sont des maladies héréditaires rares causées par des mutations de gènes codant pour des enzymes impliquées dans des voies métaboliques importantes. Il existe un très grand nombre d'EIM. La majorité d'entre elles touche le métabolisme des acides aminés, des acides gras ou des acides organiques. Ces mutations sont le plus souvent transmises selon un mode autosomique récessif. Bien que la prévalence individuelle de ces maladies soit faible (1 sur 10 000 à 1 sur 1 000 000), leur prévalence collective est élevée (3). Les EIM se manifestent cliniquement le plus souvent par des symptômes non spécifiques et le diagnostic clinique se fait généralement par exclusion. Les cas les plus graves peuvent mener au décès dans les premières semaines de vie. Dans d'autres cas, les EIM se manifestent par une décompensation métabolique pouvant entraîner des séquelles irréversibles (retard mental, troubles neurologiques, retard de croissance) ; elles peuvent également se manifester par une atteinte de certains organes (foie, rein, poumon, etc.). Un diagnostic précoce, avant la survenue des symptômes cliniques, permet d'éviter des hospitalisations prolongées dans le but d'établir un diagnostic et, lorsqu'une intervention est disponible, d'améliorer le pronostic. Le pronostic à long terme de certaines EIM, notamment certaines maladies très rares et connues depuis peu, est mal connu.

Dans les années 1990, la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) a été appliquée au dépistage néonatal ; cette technologie permet de dépister rapidement et simultanément en une seule étape analytique sur un même échantillon, entre autres sur le carton Guthrie, plus d'une trentaine d'EIM. Cette avancée technologique soulève des débats sur la pertinence d'étendre le dépistage néonatal à un nombre plus ou moins important d'EIM. La MS/MS peut être utilisée de manière sélective pour dépister certaines EIM spécifiques ou de manière plus large, pour détecter tous les profils métaboliques associés à plus d'une trentaine d'EIM. Parmi les cinq maladies faisant actuellement l'objet d'un dépistage néonatal par des tests biologiques en France, une seule, la PCU, est susceptible d'être dépistée en routine par MS/MS. Plusieurs pays européens ainsi que l'Australie, le Canada et les États-Unis ont intégré depuis plusieurs années la technologie de MS/MS dans leur programme de dépistage néonatal.

La HAS a été saisie simultanément par la Direction générale de la santé (DGS), l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE), la Société française de biologie clinique (SFBC) et la Société française pour l'étude des erreurs innées du métabolisme (SFEIM) afin d'évaluer la pertinence de l'extension du dépistage néonatal aux EIM par la technique de MS/MS. La question posée par la DGS est la suivante : « La technique MS/MS permettant de dépister une ou plusieurs maladies métaboliques en popu-

lation générale en période néonatale est-elle utile collectivement et doit-elle être proposée et généralisée lors du dépistage néonatal ? »

À l'issue d'une analyse des enjeux du dépistage néonatal des EIM par la technique de spectrométrie de masse en tandem, d'une explicitation des attentes de la DGS et des autres demandeurs et d'une première analyse des revues systématiques de la littérature sur le sujet, il a été décidé de réaliser cette évaluation en deux temps.

1. Dans un premier temps, ont été évalués :
 - (i) l'introduction du dépistage par MS/MS du déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD) – maladie pour laquelle il existe le plus de données probantes sur l'efficacité et l'efficiency du dépistage et qui ne peut être dépistée que par MS/MS ;
 - (ii) le passage à la MS/MS pour dépister la PCU (maladie dont le dépistage n'est pas remis en cause).
2. Dans un deuxième temps et dans l'hypothèse d'une recommandation favorable à l'introduction de la MS/MS pour dépister le déficit en MCAD (et la PCU), sera évaluée l'extension du dépistage par MS/MS à d'autres EIM ne faisant pas l'objet d'un dépistage néonatal en France.

Le présent document aborde le premier volet de l'évaluation dont l'objectif est, à partir de l'analyse de la littérature, des pratiques actuelles de dépistage néonatal en France et d'un modèle économique, de formuler des recommandations de santé publique sur la pertinence de l'introduction du dépistage par MS/MS du déficit en MCAD et du passage à la MS/MS pour dépister la PCU au sein du programme actuel de dépistage néonatal en France.

Méthode générale de travail

1 Méthode *Recommandations en santé publique*

L'évaluation des actions de santé publique constitue une aide à la décision publique. Les recommandations en santé publique consistent à réunir les arguments permettant de juger de l'opportunité de mettre en place ces actions et d'en préciser les modalités.

La méthode de travail repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature scientifique disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe pluridisciplinaire de professionnels et de représentants d'usagers ou de patients concernés par le thème des recommandations.

1.1 Choix du thème de travail

Les thèmes des recommandations en santé publique sont choisis par le Collège de la HAS. Ce choix tient compte des priorités de santé publique et des demandes exprimées par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. Le Collège de la HAS peut également retenir des thèmes proposés par des sociétés savantes, l'Institut national du cancer, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie, l'Union nationale des professionnels de santé, des organisations représentatives des professionnels ou des établissements de santé, des associations agréées d'usagers.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

1.2 Cadrage du sujet

Un cadrage du sujet est réalisé par le chef de projet du service évaluation économique et santé publique afin d'évaluer l'intérêt de la question posée et la disponibilité de la littérature, de définir le périmètre de l'étude et le calendrier envisagé, de proposer les axes de réponse aux objectifs poursuivis.

Une note détaillée est présentée à la commission *évaluation économique et santé publique* (CEESP) puis au Collège de la HAS pour validation. La note de cadrage de la présente évaluation a été mise en ligne sur le site Internet de la HAS (www.has-sante.fr) le 24/12/2009.

1.3 Groupe de travail

Un groupe de travail pluridisciplinaire est constitué par la HAS. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique différente, et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Un chef de projet a sélectionné, analysé et synthétisé la littérature médicale, économique et scientifique pertinente et coordonné le travail du groupe. Le modèle coût-efficacité, réalisé par le chef de projet, a été discuté par le groupe de travail des économistes de la CEESP. L'analyse éthique a été réalisée par des chargés de projet extérieurs. Le chef de projet a rédigé l'argumentaire scientifique des recommandations.

1.4 Groupe de lecture

Un groupe de lecture est constitué par la HAS selon les mêmes critères que le groupe de travail. Il est consulté par courrier et donne un avis sur le fond et la forme de l'argumentaire avant la dernière réunion du groupe de travail. Ce groupe de lecture externe est complété par des relecteurs de la commission spécialisée de la HAS (CEESP).

1.5 Version finale des recommandations en santé publique

Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin l'argumentaire et rédige la version finale des recommandations et leur synthèse, au cours d'une réunion de travail.

La version finale de l'argumentaire et des recommandations et le processus de réalisation sont discutés par la CEESP. À sa demande, l'argumentaire et les recommandations peuvent être revus par le groupe de travail. La commission rend son avis au Collège de la HAS.

1.6 Validation par le Collège de la HAS

Sur proposition de la commission *Évaluation économique et santé publique*, le Collège de la HAS valide le rapport final et autorise sa diffusion.

1.7 Diffusion

La HAS met en ligne sur son site (www.has-sante.fr) l'intégralité de l'argumentaire, les recommandations et leur synthèse. La synthèse et les recommandations peuvent être éditées par la HAS.

1.8 Travail interne à la HAS

Un chef de projet de la HAS assure la conformité et la coordination de l'ensemble du travail suivant les principes méthodologiques de la HAS.

Une recherche documentaire approfondie est effectuée par interrogation systématique des banques de données bibliographiques médicales et scientifiques sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, elle est complétée, si besoin, par l'interrogation d'autres bases de données spécifiques. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations, articles de décision médicale, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) sont explorés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches initiales sont réalisées dès le démarrage du travail et permettent de construire l'argumentaire. Elles sont mises à jour régulièrement jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture peuvent transmettre des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais.

2 Gestion des conflits d'intérêts

Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles ont été analysées et prises en compte.

Saisine

La HAS a été saisie simultanément par la Direction générale de la Santé (DGS), l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE), la Société française de biologie clinique (SFBC) et la Société française pour l'étude des erreurs innées du métabolisme (SFEIM) afin d'évaluer la pertinence de l'extension du dépistage néonatal aux EIM par la technique de MS/MS.¹

La question posée est la suivante : « La technique MS/MS permettant de dépister une ou plusieurs maladies métaboliques en population générale en période néonatale est-elle utile collectivement et doit-elle être proposée et généralisée lors du dépistage néonatal ? »

La DGS souhaiterait disposer d'une évaluation en santé publique permettant d'évaluer la pertinence d'une extension du programme de dépistage néonatal à une ou plusieurs EIM par MS/MS en population générale et comprenant un volet économique.

¹ Pour plus de détails sur la saisine, voir la note de cadrage disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_895952/note-de-cadrage-evaluation-a-priori-de-lextension-du-depistage-neonatal-a-une-ou-plusieurs-erreurs-innees-du-metabolisme-par-la-technique-de-spectrometrie-de-masse-en-tandem-en-population-generale-en-france

Argumentaire

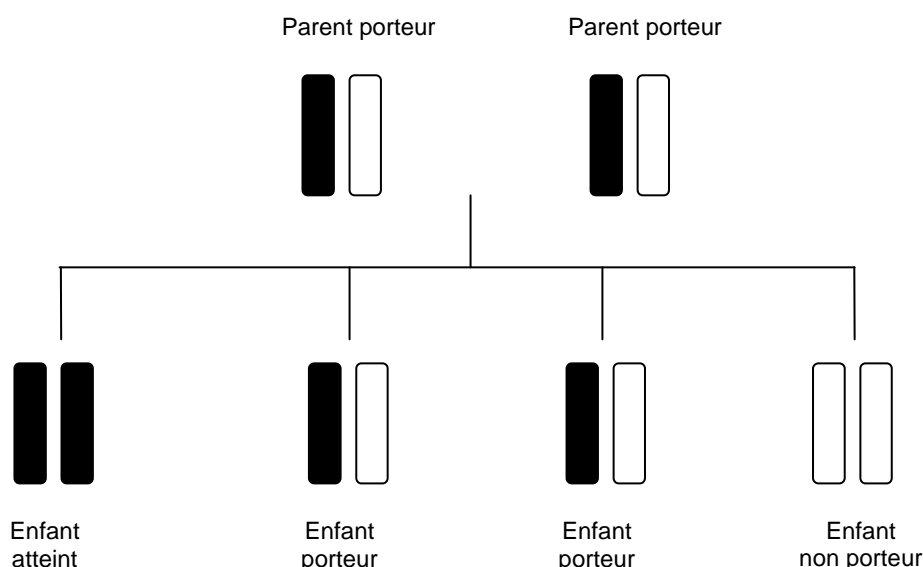
1 Éléments de contexte

1.1 Les erreurs innées du métabolisme (EIM)

Le concept d'erreur innée du métabolisme (EIM) a été défini par le médecin anglais Archibald Garrod en 1908 (4). Les EIM sont des maladies héréditaires rares causées par des mutations de gènes codant pour des enzymes ou des protéines de transport impliquées dans des voies métaboliques importantes. La plupart de ces maladies se transmettent selon un mode autosomique récessif ce qui signifie que seuls les individus ayant hérité de deux mutations du gène en question (l'une provenant du père et l'autre de la mère) sont atteints de la maladie. Le risque statistique pour chaque enfant issu de parents tous deux porteurs sains (c.-à-d. hétérozygotes), représenté dans la Figure 1, est le suivant :

- 1 risque sur 4 d'avoir un enfant atteint de la maladie ;
- 1 risque sur 4 d'avoir un enfant indemne de la maladie et non porteur ;
- 1 risque sur 2 d'avoir un enfant non atteint de la maladie mais porteur hétérozygote pour une des mutations (celle du père ou celle de la mère).

Figure 1. Transmission autosomique récessive



Les EIM sont des maladies rares (une maladie rare est définie par la réglementation européenne (5) par une prévalence inférieure à 1/2 000). Elles peuvent être classées en trois groupes : les maladies d'intoxication, les anomalies du métabolisme énergétique et les anomalies de la synthèse ou du catabolisme de molécules complexes (6).

- Les maladies d'intoxication entraînent une accumulation de composants toxiques en amont du blocage métabolique. Sont incluses dans ce groupe de maladies les anomalies du métabolisme des acides aminés et de la plupart des acides organiques. Il existe une période sans symptômes, suivie de signes cliniques d'intoxication aiguë ou chronique, et de déséquilibre métabolique récurrent. L'expression clinique est souvent d'apparition relativement tardive et intermittente. Le diagnostic est basé sur la présence de certains acides aminés ou de certains acides organiques dans le plasma ou dans l'urine. Le traitement

consiste à empêcher l'accumulation des métabolites toxiques dans l'organisme, notamment en limitant l'apport alimentaire des composants précurseurs (6). La PCU est un exemple de ce type de maladie : elle se caractérise par une augmentation de la phénylalanine plasmatique qui est toxique pour le cerveau et sa prise en charge repose sur l'instauration d'un régime diététique contrôlé en phénylalanine.

- Les anomalies du métabolisme énergétique sont caractérisées par des symptômes causés, du moins partiellement, par un déficit de production ou d'utilisation d'énergie. Ces maladies comprennent, entre autres, les anomalies de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras. Les manifestations cliniques résultent à la fois du déficit énergétique et de l'accumulation de produits toxiques. Les symptômes fréquents sont l'hypoglycémie, l'hypotonie, le retard de croissance, les troubles musculaires, la décompensation cardiaque, la mort subite. L'analyse du profil des acylcarnitines dans le sang ou le plasma contribue au diagnostic. Le déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD) est un exemple de ce type de maladie.
- Les anomalies de la synthèse ou du catabolisme de molécules complexes se caractérisent par des symptômes cliniques permanents, progressifs, indépendants des événements cataboliques extérieurs, et sans relation avec l'alimentation (7). Ce groupe rassemble toutes les maladies de surcharge lysosomale, les anomalies péroxysomales et les déficits du « trafic et de l'usinage » cellulaire. Contrairement aux maladies d'intoxication et aux anomalies du métabolisme énergétique, le diagnostic, tout comme le traitement, se pose exceptionnellement en urgence et ces maladies n'entrent pas actuellement dans le cadre du dépistage néonatal en routine par MS/MS. Il existe cependant pour les maladies de surcharge lysosomale des avancées thérapeutiques importantes : l'enzymothérapie de substitution et le traitement par inhibiteur de substrat sont maintenant disponibles pour certaines maladies et d'autres traitements comme la thérapie génique font l'objet de développement. Parallèlement à ces avancées thérapeutiques, se développent des méthodes de dépistage des maladies de surcharge lysosomale, certaines utilisant la MS/MS (8,9).

Les EIM se manifestent cliniquement le plus souvent par des symptômes non spécifiques et le diagnostic clinique se fait généralement après avoir exclu d'autres diagnostics. Les EIM étant très nombreuses, il existe une variabilité clinique importante avec une atteinte, selon la maladie, d'un ou de plusieurs organes (cerveau, foie, rein, poumon, pancréas, peau, etc.). De plus, chaque EIM présente un spectre continu de manifestations cliniques, allant de formes sévères à début précoce à des formes atténuées dont les symptômes apparaissent souvent plus tard au cours de la vie (10). Dans les cas les plus graves, elles peuvent mener au décès dans les premières semaines de vie. Dans d'autres cas, elles se manifestent par une crise de décompensation métabolique pouvant entraîner des séquelles irréversibles (retard mental, troubles neurologiques, retard de croissance) ou bien encore elles peuvent ne s'exprimer que très tardivement avec des signes cliniques limités.

Un diagnostic précoce, avant la survenue des symptômes cliniques, permet d'éviter l'« errance diagnostique » et les hospitalisations prolongées qui y sont associées, et, lorsqu'une intervention est disponible, d'améliorer le pronostic. En l'absence d'intervention précoce, les EIM peuvent entraîner des séquelles sévères. Il persiste cependant une incertitude sur la signification clinique de certaines de ces anomalies pour lesquelles il existe un grand nombre de variants génétiques avec des formes paucisymptomatique ou asymptomatiques (11,12). En outre, pour certaines de ces maladies, notamment celles qui sont très rares et sont connues depuis peu, les connaissances sur la prévalence, sur l'histoire naturelle et sur l'efficacité à long terme des traitements restent parcellaires. En effet, si certaines EIM comme la PCU sont connues depuis plusieurs décennies, d'autres n'ont été décrites que très récemment et d'autres encore seront vraisemblablement découvertes dans le futur.

Au total, plus d'une trentaine d'EIM sont actuellement dépistables par MS/MS, et cette liste va certainement s'accroître dans un futur proche. Les annexes 2 et 3 présentent les 20 EIM dépistables par MS/MS que l'*American College of Medical Genetics (ACMG)* recommande d'inclure dans le programme de dépistage néonatal obligatoire aux États-Unis (13) ainsi que quatre autres EIM qui sont dépistées en routine dans certains pays européens et qui font

partie des maladies cibles secondaires de l'ACMG (voir chapitre 3 Évaluations du dépistage néonatal des EIM par MS/MS conduites à l'étranger). L'annexe 2 reprend la terminologie en français et en anglais ainsi que les synonymes et les abréviations des différentes maladies ; l'annexe 3 comprend un tableau où les maladies sont triées par ordre décroissant de score de pertinence comme maladie cible de dépistage d'après une revue de la littérature par Fingerhut et Olgemoller. (14).

La majorité des EIM dépistables par MS/MS ne sont dépistables que par cette technique. D'autres, comme la PCU, sont également dépistables par d'autres techniques telles que l'inhibition bactérienne ou la fluorimétrie.

1.2 Le dépistage néonatal en France

En France, un programme national de dépistage néonatal existe depuis 1978. Ce programme a été confié à une association loi 1901, l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE), sous la tutelle de la Direction générale de la santé (DGS) et de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts) qui en assure le financement (15). Cinq maladies font l'objet d'un dépistage systématique par des tests biologiques : la PCU depuis 1972, l'hypothyroïdie congénitale depuis 1978, la drépanocytose chez les enfants à risque depuis 1995, l'hyperplasie congénitale des surrénales depuis 1995 et la mucoviscidose depuis 2002. La liste de ces maladies est fixée par arrêté ministériel après avis de l'Agence de la biomédecine ; l'arrêté actuellement en vigueur est daté du 22 janvier 2010 (16).

En plus du dépistage néonatal par des tests biologiques, il existe un programme expérimental de dépistage néonatal de la surdité congénitale à la maternité. Ce programme a pour objectif d'étudier la faisabilité de ce dépistage, sa capacité à abaisser l'âge du diagnostic, à repérer l'ensemble des enfants atteints et à mettre en œuvre la prise en charge, mais aussi d'apprécier l'impact d'une telle mesure de santé publique ainsi que son coût. Il est également mis en œuvre par l'AFDPHE et se déroule dans 6 régions pilotes (Bordeaux, Lille, Lyon, Marseille, Paris, Toulouse) sur une durée prévue de 2 ans. Une proposition de loi de généraliser le dépistage des troubles de l'audition chez le nouveau-né (17) a été adoptée par l'Assemblée nationale fin 2010. Cette proposition doit encore être votée par le Sénat avant de faire force de loi.

1.2.1 Organisation et place des différents acteurs

▪ AFDPHE

L'AFDPHE est chargée d'organiser et de coordonner le programme de dépistage néonatal en France, de suivre la réalisation des prélèvements chez tous les nouveau-nés, et de s'assurer de la prise en charge des enfants chez lesquels une des maladies dépistées est suspectée et de la mise en route du traitement chez ceux reconnus atteints.²

L'AFDPHE définit la politique et la réalisation du programme (18). Elle gère le programme financièrement, présentant un bilan financier annuel et établissant un budget prévisionnel. Elle conseille les associations régionales pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (ARDPHE, voir ci-dessous), en fournissant notamment les supports de l'information pour les parents et les professionnels.

Le programme national implique la participation de nombreux professionnels de santé intervenant de la naissance à la maternité jusqu'à la prise en charge et au suivi médical à long terme des enfants malades. L'AFDPHE intervient à chaque étape du programme.

² Voir site de l'AFDPHE : http://www.afdphe.fr/ewb_pages/p/politique_sante_publicque.php (consulté le 31/08/2010).

- **Ministère de la Santé**

Le ministère de la Santé et la Cnamts autorisent et financent le programme.

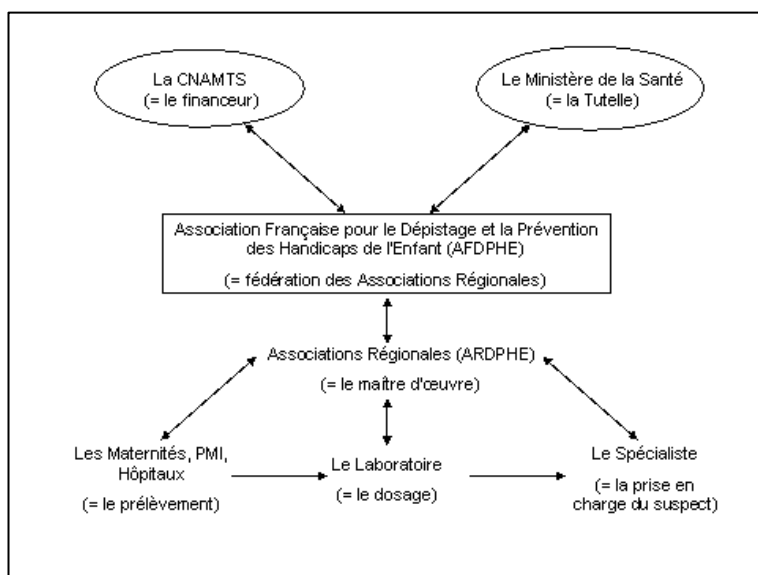
- **Assurance maladie**

Une convention nationale est établie chaque année entre la Cnamts et l'AFDPHE. La Cnamts assure le remboursement à l'AFDPHE des tests de dépistage, des dépenses relatives à l'information, l'assurance professionnelle des participants et le fonctionnement de l'AFDPHE (18). La convention précise les obligations de l'AFDPHE et des ARDPHE, avec notamment le respect des méthodologies, la tenue de registres, la production de statistiques. Le non-respect du cahier des charges par une région donnée peut entraîner un non-remboursement des tests pour cette région.

- **Associations régionales**

Dans chaque région, l'AFDPHE est représentée par une ARDPHE (association régionale de dépistage et de prévention des handicaps de l'enfant) qui assure l'organisation et le suivi de la totalité du programme au niveau de son territoire, de l'information et du prélèvement de sang en maternité jusqu'à la prise en charge des malades dépistés. Le secrétariat de l'association régionale est chargé de la centralisation des prélèvements et de leur envoi dans le laboratoire régional, de la gestion des résultats et de l'élaboration des statistiques pour la région.

Figure 2. Organisation du dépistage néonatal en France



D'après Roussey (19). Cnamts : Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés ; PMI : protection maternelle et infantile

- **Services de maternité, néonatalogie, réanimation néonatale**

Ces services sont chargés d'informer les parents, de recueillir le consentement pour l'éventuelle réalisation du test de biologie moléculaire pour la mucoviscidose, et d'effectuer le prélèvement de sang sur l'ensemble des nouveau-nés à « jour 3 », c'est-à-dire entre 72 et

96 heures de vie. En cas de sortie précoce, la famille est le plus souvent invitée à revenir à la maternité pour la réalisation du prélèvement ; dans les zones urbaines où les centres de protection maternelle et infantile (PMI) sont ouverts pratiquement tous les jours, le prélèvement peut également être fait en centre de PMI. Les prélèvements sont ensuite envoyés quotidiennement avec une lettre T au secrétariat de l'association régionale pour enregistrement puis transmission au laboratoire coopté par l'association régionale. Le délai moyen d'acheminement des échantillons est de 2,5 jours. Ces services sont également chargés, en lien avec les associations régionales, de contrôler l'exhaustivité des prélèvements sur les nouveau-nés.

En cas de prélèvement incorrect, l'enfant est reconvoqué par la maternité pour refaire le prélèvement soit à la maternité, soit à la PMI. Cela concerne 0,04 % à 2,8 % des nouveau-nés selon les régions en raison du mode variable de prélèvement : dans certaines régions les prélèvements se font préférentiellement par ponction veineuse (diminuant le risque de prélèvement insuffisant mais augmentant celui de gouttes trop épaisses) alors que d'autres régions maintiennent le prélèvement capillaire au talon selon les recommandations internationales (19).

▪ Laboratoires

Les tests biologiques sont réalisés par les laboratoires régionaux (un laboratoire par région, soit 22 laboratoires au total) qui effectuent les tests pour la région selon un protocole défini par l'AFDPHE (choix des réactifs, valeur - seuil d'action, contrôle de qualité interne et externe). En cas de test de dépistage positif, les échantillons peuvent être envoyés pour confirmation dans un autre laboratoire, qui couvre plusieurs régions. C'est le cas pour la mucoviscidose et la drépanocytose : les laboratoires réalisant les tests de 2^e intention (*i.e.* si le premier test est anormal) couvrent plusieurs régions afin que le nombre de tests effectués soit suffisamment important pour maintenir la qualité technique et limiter le coût (19). Pour la mucoviscidose, les tests génétiques sont réalisés par des laboratoires de biologie moléculaire qui sont au nombre de neuf, situés à Lille, Reims, Lyon, Montpellier, Toulouse, Brest, Caen et Paris (deux laboratoires).

▪ Cliniciens spécialistes

Si le résultat du test de dépistage est positif, l'enfant est convoqué pour un test diagnostique de confirmation. La procédure est variable selon les régions et la maladie afin de s'adapter au mieux aux configurations spécifiques de prise en charge (19). Soit c'est l'association régionale elle-même qui convoque l'enfant, soit c'est le pédiatre de la maternité ou le médecin traitant qui, après s'être assuré des possibilités d'accueil, prévient la famille qui est invitée à se rendre au centre de référence le plus proche de son domicile.

En théorie, il existe au moins un centre de référence ou de compétence par région et par maladie. En réalité, la densité des centres varie avec la fréquence de la maladie et la taille de la région (19). Une information détaillée sur les centres de référence et de compétence est disponible sur le site d'Orphanet³. Pour les maladies héréditaires du métabolisme « en général », il existe six centres de référence et trois centres de compétence, ces derniers étant chacun constitué de trois sites distincts. Les centres de référence sont situés à Paris (2 centres), Marseille, Lyon, Lille et Nancy (qui est multisite sur Reims, Dijon, Besançon et Strasbourg). Leur localisation géographique est présentée dans la Figure 8, annexe 4. À côté des centres de référence des maladies métaboliques générales, il existe des centres de référence spécifiques sur certaines maladies métaboliques particulières (p. ex. maladie de Gaucher, maladie de Fabry).

L'étape de confirmation (ou infirmation) est coordonnée par le médecin clinicien référent régional, spécialiste de la maladie en question (20). Dans chaque région, un médecin référent,

³http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Liste_des_centres_de_reference_labellises_maladies.pdf (consulté le 03/03/2011).

spécialiste d'une des maladies dépistées, a pour mission de s'assurer de la prise en charge de tous les enfants dont le test de dépistage est suspect pour une maladie et des enfants reconnus atteints d'une des maladies dépistées. Pour ces derniers, il contribue à la mise en place du traitement spécifique et à la mise en œuvre de leur suivi régulier ; il collabore avec les divers médecins et professionnels s'occupant de chaque enfant.

Si un diagnostic de maladie est confirmé, l'enfant est pris en charge par un centre de référence ou de compétence ou adressé au spécialiste le plus proche du domicile des parents collaborant avec le centre de référence ou de compétence. Le résultat du dépistage est adressé à la maternité et au médecin traitant et est transmis à l'AFDPHE.

1.2.2 Étapes du dépistage

Le dépistage peut donc être subdivisé en trois étapes (ou niveaux), impliquant chacune des actions différentes, mises en œuvre par différents acteurs du réseau (20).

▪ **Dépistage**

Le dépistage couvre toute l'action qui va du prélèvement à l'obtention du résultat permettant le classement en vraisemblablement normal ou vraisemblablement malade. Cette étape est gérée par l'association régionale en collaboration avec les maternités et le laboratoire régional de dépistage.

▪ **Diagnostic**

Le diagnostic permet de classer les sujets ayant un résultat de dépistage positif (ou suspect) en sujet normal non atteint (équivalent à un faux positif) et sujet malade (équivalent à un vrai positif). Cette étape est gérée par le médecin clinicien référent régional, spécialiste de la maladie dépistée, en collaboration avec l'association régionale, le médecin de famille (pédiatre ou généraliste) et les spécialistes des épreuves diagnostiques (biochimiste, biologiste moléculaire, médecin nucléaire, radiologue, etc.)

▪ **Prise en charge**

La prise en charge est de la responsabilité d'un clinicien spécialiste (le plus souvent au niveau régional), qui définit le protocole de traitement et de suivi tel que formulé par les spécialistes nationaux (centres de référence). Ce spécialiste travaille en collaboration avec le médecin de famille et/ou un spécialiste local faisant partie du réseau et définit avec eux les modifications de traitement, le rythme des contrôles, les examens spécialisés.

Certaines maladies métaboliques héréditaires figurent sur la liste des affections de longue durée (ALD). Cette liste, établie à l'article D. 322-1 du Code de la sécurité sociale, donne lieu à une prise en charge à 100 % des dépenses liées aux soins et traitements de la maladie en question, établis par un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). L'ALD n° 17, définie comme « Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé », comprend de nombreuses maladies dont la liste n'est pas définie de manière exhaustive⁴. À ce jour, quatre maladies faisant partie de l'ALD n° 17 ont fait l'objet d'un PNDS, l'une d'entre elles, la PCU, pouvant faire l'objet d'un dépistage néonatal par MS/MS (21).

1.2.3 Couverture

Le dépistage néonatal est quasiment exhaustif en France. En 2008, 849 127 nouveau-nés ont été testés et il n'a été recensé que 70 refus de dépistage (22), soit une couverture supérieure à 99,99 %.

⁴Voir définition de l'ALD 17 sur le site du Ministère de la Santé : voir site du ministère de la santé : <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/hcmss/ald17.htm> (consulté le 12/10/2010).

Le délai de prise en charge varie selon la maladie (en raison de la complexité des étapes diagnostiques à mettre en œuvre et de l'urgence à débiter le traitement). Il est par exemple de 11 jours en moyenne pour la PCU et de 37 jours pour la mucoviscidose (18).

1.2.4 Financement et coûts

Le programme de dépistage néonatal est financé sur le Fonds national de prévention, d'éducation et d'information de la santé (FNPEIS). Une convention nationale est signée tous les 3 ans entre l'AFDPHE et la Cnamts. La Cnamts rembourse l'AFDPHE et les associations régionales en fonction du nombre de tests effectués. Le tarif du dépistage est fixé et renégocié (tous les 3 ans) en fonction du nombre attendu de naissances, de l'indice du coût de la vie et de l'augmentation des prix des réactifs. Un montant défini est remboursé pour chaque test effectué. Ainsi par exemple, le dosage de la phénylalanine pour le dépistage de la PCU est remboursé sur la base de 1,76 € par nouveau-né testé. Aux montants des tests, il faut rajouter 0,23 € par nouveau-né pour l'affranchissement du courrier.

En 2008, le montant total remboursé par la Cnamts était de 7,69 millions d'€ pour 849 127 nouveau-nés testés, soit un coût moyen par nouveau-né de 9,06 € (22). Moins de 5% de ce montant est destiné au remboursement des charges communes (documents d'information, assurance, informatique), la grande majorité du budget étant destinée au remboursement des tests et de l'affranchissement ainsi qu'au secrétariat.

Le coût réel du dépistage néonatal pourrait être supérieur au tarif remboursé par la Cnamts. L'AFDPHE indique que pour qu'une association régionale soit viable, il faut qu'elle effectue un minimum de tests. Dès lors, plusieurs associations régionales, en particulier celles couvrant des régions où le nombre de naissances est relativement faible, ne peuvent fonctionner que grâce à un apport financier des centres hospitaliers universitaires (CHU), voire des conseils généraux (20,23). Dans ces conditions et compte - tenu des perspectives potentielles de réorganisation liée à la mise en place du dépistage par MS/MS, l'AFDPHE a demandé qu'un audit externe soit réalisé par les tutelles (23). Les résultats de cet audit sont attendus pour 2011.

1.2.5 Information et consentement

Si information et consentement sont deux questions distinctes, un consentement éclairé ne peut être donné en l'absence d'une information préalable suffisante. Il est par ailleurs utile de rappeler les aspects réglementaires relatifs au consentement au dépistage néonatal et leurs implications.

En France, comme dans les autres pays européens et contrairement à la plupart des États des États-Unis, le dépistage néonatal n'est pas obligatoire dans la mesure où le consentement des parents est requis et où les parents peuvent s'opposer à ce dépistage. Il faut cependant noter que la loi a défini une « liste des maladies devant faire l'objet d'un dépistage néonatal en application de l'article R. 1131-21 du Code de la santé publique [...] (voir 1.2 ci-dessus) (16).

Dans le cadre de la réglementation actuelle en vigueur, le dépistage néonatal requiert un consentement oral des parents sauf pour la mucoviscidose pour laquelle le consentement exprès écrit des parents est recueilli (24). En effet, en cas de test de dépistage initial anormal pour cette maladie, une analyse génétique est systématiquement réalisée. Or, pour ce type d'analyse la loi de bioéthique française (25) impose un consentement écrit. Avant l'introduction du dépistage de la mucoviscidose, le consentement – tacite – des familles était présumé ; depuis la mise en œuvre de ce dépistage, le consentement des parents est recueilli par écrit pour le dépistage de la mucoviscidose. Pour les autres maladies, le consentement reste généralement tacite et implicite. Dans un article décrivant les principes et l'organisation du dépistage néonatal en France (18), le président de l'AFDPHE indique :

« Bien que le consentement parental explicite ne soit pas nécessaire pour le dépistage des nouveau-nés effectué dans le cadre d'une action de santé publique, les dif-

férents programmes mis en place soulignent toutefois la nécessité d'éduquer le public et d'avoir en place un système qui informe adéquatement les parents sur leur choix de ne pas participer au programme de dépistage néonatal et des conséquences possibles qui sont associées à cette option. »

L'AFDPHE a développé des brochures et autres supports d'information relatifs au dépistage néonatal, s'adressant à différents publics (grand public, futurs parents, professionnels, patients), disponibles sous différentes formes. Les documents destinés aux parents et au grand public ne sont disponibles actuellement qu'en français mais l'AFDPHE a le projet de traduire ces documents dans plusieurs langues.

Un dépliant d'information intitulé « 3 jours, l'âge du dépistage »⁵ doit être remis aux parents avant de réaliser le prélèvement. Une enquête nationale sur le dépistage de la mucoviscidose réalisée par la HAS en 2007-2008 auprès d'un échantillon représentatif des maternités (24) montre que dans la grande majorité (94 %) des services ce document est mis à disposition des parents. Cette enquête indique une variabilité dans les pratiques en ce qui concerne le type de professionnel (pédiatre, sage-femme, puéricultrice, auxiliaire puéricultrice) qui donne l'information et le moment précis où l'information est donnée et le consentement recueilli. Ainsi par exemple, avant l'accouchement, 48 % des maternités déclarent informer parfois les parents, 21 %, souvent, et 25 % jamais. Lorsque l'information est donnée après l'accouchement, si 37 % des maternités déclarent toujours informer les parents entre l'accouchement et le prélèvement, 5% déclarent ne délivrer cette information que toujours au moment du prélèvement, et 18 % ne déclarent les informer souvent qu'au moment du prélèvement.

Le guide pratique sur le dépistage néonatal « Dépister pour des enfants en bonne santé » développé par l'AFDPHE est destiné aux professionnels de santé participant au programme de dépistage pour les aider dans leur travail quotidien. Il semble cependant que la portée de ce guide soit limitée. Parmi les services de maternités enquêtés dans l'étude de la HAS citée ci-dessus (24), seuls 11 % déclarent spontanément disposer de ce guide et 21 % déclarent ne disposer d'aucun support.

1.2.6 Assurance qualité

La convention entre la Cnamts et l'AFDPHE précise les obligations des associations régionales et de l'AFDPHE avec notamment le respect de méthodologies définies et la tenue de statistiques permettant d'évaluer le programme (18). Des protocoles sont définis à chaque étape du programme, qui permettent le recueil d'indicateurs. Ces indicateurs incluent l'âge de réalisation du prélèvement et le délai d'acheminement pour l'étape dépistage ; la date de confirmation du diagnostic et la proportion de faux positifs pour l'étape diagnostic ; l'adhésion au traitement et la satisfaction des familles pour l'étape prise en charge (20).

L'évaluation externe de la qualité des tests de laboratoires est réalisée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) dans le cadre du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale. Des échantillons sont envoyés régulièrement à chaque laboratoire réalisant des tests de dépistage néonatal pour dosage et interprétation des résultats. Un certain nombre de laboratoires de dépistage néonatal participent également à un programme international d'évaluation externe de la qualité tels le *Newborn Screening Quality Assurance Program* du *Centers for Disease Control and Prevention* aux États-Unis, le *United Kingdom National External Quality Assessment Service* au Royaume-Uni ou le *Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin* en Allemagne.

1.2.7 Conservation des buvards

Actuellement il n'y a pas d'obligation légale ni de politique nationale d'archivage des

⁵ Disponible sur le site de l'AFDPHE : <http://www.afdphe.fr> (consulté le 3/3/2011).

buvards. L'AFDPHE a cependant produit des recommandations sur l'archivage des buvards qui sont en cours de validation en interne. Le cadre de ces recommandations est cependant limité : il est recommandé que les échantillons soient conservés pendant au moins un an à + 4 °C avec dessiccant, dans le but de valider/vérifier les paramètres mesurés lors du dépistage. Un lien entre les prélèvements et les identifiants des nouveau-nés devra être conservé (22).

1.2.8 Expériences régionales en dépistage néonatal par spectrométrie de masse en tandem

Des initiatives régionales sur le dépistage du déficit en MCAD par MS/MS ont été introduites à Caen et à Lyon. Leur objectif est d'évaluer la faisabilité de l'introduction de ce dépistage en population générale. Ces deux projets, débutés en 2009, prévoyaient de tester chacun 40 000 nouveau-nés. Étant donné la présente évaluation, ces projets ont été arrêtés plus tôt que prévu. Sur 34 364 échantillons testés à Caen et 14 768 à Lyon, soit 49 132 au total, aucun échantillon n'a été trouvé positif pour le déficit en MCAD (Travert Georges [CHU de Caen] et Cheillan David [CHU de Lyon], communications personnelles, 10 février 2011).

Il faut cependant mentionner qu'étant donné la rareté de la maladie, la taille d'échantillon de ces études est trop faible pour pouvoir estimer la prévalence du déficit en MCAD en France avec une précision acceptable. En effet, d'un point de vue statistique, même avec une prévalence de 1/8 000 (*i.e.* sensiblement supérieure au 1/15 000 souvent cité), il ne serait pas exclu de ne trouver aucun échantillon positif sur les 40 000 testés.

1.3 Éléments de démographie

Tableau 2. Nombre de naissances vivantes par région, France, 2008. Source : Insee (26)

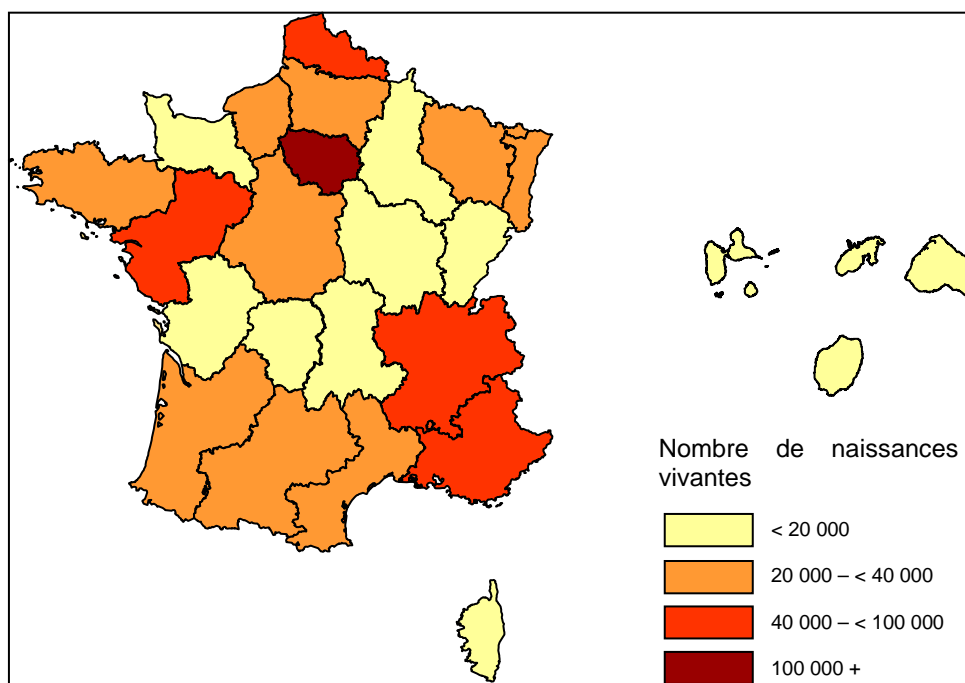
Région	Naissances vivantes
Alsace	22 140
Aquitaine	34 163
Auvergne	13 852
Basse-Normandie	16 752
Bourgogne	17 914
Bretagne	37 659
Centre	30 533
Champagne-Ardenne	16 344
Corse	2 939
Franche-Comté	14 715
Haute-Normandie	23 758
Île-de-France	180 668
Languedoc-Roussillon	30 326
Limousin	7 183
Lorraine	27 006
Midi-Pyrénées	31 983
Nord-Pas-de-Calais	56 474
Pays de la Loire	45 483
Picardie	25 268
Poitou-Charentes	19 042
Provence-Alpes-Côte d'Azur	58 828
Rhône-Alpes	81 477
France métropolitaine	794 507
Guadeloupe	5 758
Martinique	5 333
Guyane	6 247
Réunion	14 927

Départements d'outre-mer (DOM)	32 265
France métropolitaine et DOM	826 772

En Europe, la France demeure en tête des pays européens en termes de fécondité, avec l'Irlande et le Royaume-Uni. Le nombre de naissances augmente depuis quelques années en France, la hausse ayant été de 9 % entre 1998 et 2008 en métropole (de 738 000 à 801 000) (27).

Le nombre de naissances vivantes par région pour l'année 2008 est donné dans le Tableau 2 et est représenté graphiquement sur une carte dans la Figure 2. Ces nombres sont largement influencés par les nombres d'habitants des différentes régions, bien qu'il existe des différences dans les taux de fertilité entre les régions (avec notamment des taux plus élevés dans les départements d'outre-mer).

Figure 2. Nombre de naissances vivantes par région, France, 2008



1.4 Le plan national Maladies rares (PNMR)

1.4.1 PNMR 1 (2005-2008)

Le plan national Maladies rares (2005-2008), inscrit dans la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004, avait pour objectif général d'assurer un égal accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge des malades atteints de maladies rares (28). Dans ce cadre, 131 centres de référence ont été labélisés pour une période de 5 ans. Ces centres d'expertise et de recours structurent des compétences spécialisées pluridisciplinaires pour une maladie ou un groupe de maladies. Ces centres ont la charge d'établir, avec la HAS, des PNDS qui permettent notamment à l'Assurance maladie de définir les prises en charge et les traitements spécifiques des maladies rares. Les centres de référence organisent des filières de soins en proposant une liste de centres de compétence régionaux qui collaborent étroitement avec les centres de référence et structurent la prise en charge de proximité (29).

Pour encadrer le dépistage des maladies rares, le plan a prévu notamment d'améliorer l'organisation des programmes de dépistage en population générale en mettant en place les mesures suivantes :

- une procédure générale réglementaire, définissant les étapes de l'évaluation de la mise en œuvre et du suivi des programmes de dépistage ;
- une évaluation systématique *a priori* et *a posteriori* des programmes de dépistage en lien avec les instances concernées ;
- un comité consultatif indépendant, adossé à la HAS et au HCSP, chargé de rendre un avis au ministre de la Santé en matière de politique de dépistage ;
- une formation et une promotion des équipes susceptibles d'apporter leurs compétences pour la réalisation de l'évaluation des programmes par appel à projets ;
- un cadre juridique et institutionnel aux programmes et aux actes de dépistage avec clarification du statut juridique de l'acte de prescription que constitue le dépistage en population ;
- l'inscription des actes de dépistage à la nomenclature des actes.

L'évaluation externe de ce plan, conduite par le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) en 2009, a identifié l'axe dépistage comme étant une faiblesse du plan (30). Le HCSP mentionnait dans son rapport : « L'axe dépistage est freiné à divers niveaux et un certain retard s'installe en France, malgré l'avance globale du dispositif français dans le domaine des maladies rares. » Il recommandait au plan de « revoir radicalement la politique du dépistage des maladies rares sous tous ses aspects ». À cet effet, une réflexion sur le dépistage des maladies rares a été demandée par la ministre de la Santé. Le Pr Marc Brodin, chargé de cette mission, a rendu à la ministre en février 2010 un rapport (non publié) intitulé *Organisation des dépistages néonataux : État des lieux et propositions*.

Ce rapport propose :

« la création d'une "instance consultative régulatrice" dont le mandat serait l'instruction initiale des demandes de mise en œuvre de nouveaux dépistages, y compris les études pilotes régionales, pour évaluer leur bien-fondé. En cas d'avis favorable, délégation d'une évaluation approfondie à la HAS avant décision de mise en œuvre, puis évaluation *a posteriori* des programmes en place. »

1.4.2 PNMR 2 (2010-2014)

Le second plan national Maladies rares (2010-2014), initialement attendu pour janvier 2010, a finalement été rendu public le 28 février 2011, à l'occasion de la journée européenne des maladies rares (31). Il comprend trois axes :

- axe 1 : améliorer la qualité de la prise en charge du patient ;
- axe 2 : développer la recherche sur les Maladies Rares ;
- axe 3 : amplifier les coopérations européennes et internationales.

Une des mesures de l'axe 1 est l'amélioration des dispositifs de dépistage des maladies rares. À ce titre, une des actions concerne l'extension du dépistage néonatal à d'autres maladies que celles figurant actuellement dans le Code de la santé publique. Le plan précise que la DGS a sollicité la HAS sur la pertinence de l'introduction du dépistage par la technologie MS/MS du déficit en MCAD et du passage à cette technologie pour dépister la PCU et que la HAS devrait rendre son rapport en 2011, puis évaluer l'extension du dépistage à d'autres erreurs innées du métabolisme par MS/MS.

1.5 La réforme de la biologie médicale

La réforme de la biologie médicale (32) a pour objectif d'améliorer la qualité et l'efficacité des actes et la mise en concordance avec la réglementation européenne sur la libéralisation

du secteur. Elle implique notamment une accréditation des laboratoires de biologie médicale et une diminution du nombre de plates-formes techniques. L'accréditation, par les autorités de tutelle, devra être effectuée selon la norme ISO 15189 (33) destinée à favoriser une démarche commune pour la gestion de la qualité du laboratoire et pour tous les aspects de son fonctionnement, de la préparation et de l'identification du patient à la collecte et à l'examen des échantillons d'analyse. Le laboratoire aura 6 ans pour se mettre aux normes.

Dans ce contexte, le statut particulier des laboratoires de dépistage devra être réévalué. Les actes de biologie utilisés en dépistage devraient être intégrés au sein de l'ensemble des actes de biologie médicale. Ce processus dynamique comprend différentes étapes et modalités : la cotation des actes selon un référentiel, l'accréditation et la coordination des laboratoires de biologie médicale. Avec la réforme de la biologie médicale, il ne devrait plus y avoir de « laboratoire de dépistage » mais des activités de dépistage réalisées dans des laboratoires de biologie médicale.

Depuis le 1^{er} janvier 2011, les actes de dépistage sont cotés d'après le référentiel dit « de Montpellier » (système de cotation BHN [= biologie hors nomenclature CNAM]). Par exemple, le dosage de phénylalanine sur carton de Guthrie est coté en BHN 50⁶. Ce référentiel a pour but de répertorier et de suivre les actes réalisés mais n'a pas d'objectif financier (remboursement). La mise en œuvre de nouveaux dépistages implique que les actes de biologie qui s'y rapportent soient intégrés dans le référentiel de Montpellier.

1.6 La spectrométrie de masse en tandem (MS/MS)

L'application, dans les années 1990, de la MS/MS au dépistage néonatal constitue un changement radical dans le dépistage néonatal dans la mesure où elle permet de dépister rapidement, simultanément sur un même échantillon, toute une série d'EIM (34,35). Cette technique permet d'obtenir des profils quantitatifs des acides aminés et des acylcarnitines à partir d'une goutte de sang séchée sur papier buvard avec un temps d'analyse de moins de 2 minutes. Elle a été validée pour le diagnostic d'une série d'EIM des acides aminés, des acides organiques et des acides gras (34-41).

La spectrométrie de masse est une technique physique d'analyse qui est utilisée pour analyser qualitativement et quantitativement différents types de mélanges complexes de molécules. Après ionisation, les molécules du mélange sont séparées, identifiées et quantifiées sur la base du rapport de la masse moléculaire à la charge (ratio m/z). Les résultats sont présentés dans un graphique appelé « spectre de masse » où l'abscisse représente les différents ratios m/z et l'ordonnée la quantité des ions. Cette méthode peut s'appliquer aux liquides biologiques, aux polluants environnementaux, aux produits pharmaceutiques et alimentaires, etc.

La MS/MS peut être utilisée sous divers modes analytiques. L'appareil peut être programmé pour détecter soit une gamme de ratios m/z, selon des modes dits « de balayage » pour étudier tous les profils métaboliques liés à une famille de maladies, soit une valeur unique de m/z, selon un mode d'analyse sélectif appelé « *selected reaction monitoring* (SRM) » pour dépister une EIM particulière (42,43). Historiquement, les premières analyses de dépistage étaient faites en mode balayage. Actuellement, le dépistage utilise toujours le mode spécifique, y compris lorsque de nombreux métabolites sont analysés (dans ce cas on parle de multiples SRM ou MRM). Ce mode permet de mesurer spécifiquement les métabolites d'intérêt tout en évitant la détection de maladies dont on connaît moins bien l'histoire naturelle ou pour laquelle il n'existe pas de traitement.

Le temps requis pour l'analyse d'un échantillon est d'environ 2 minutes. Le nombre d'échantillons qui peuvent être analysés par machine par unité de temps (heure ou jour) peut

⁶ Référentiel des actes hors nomenclature V3.1. Disponible sur : http://www.chu-montpellier.fr/publication/inter_pub/R300/A7429/RHN.V3.2.pdf (consulté le 3/3/2011).

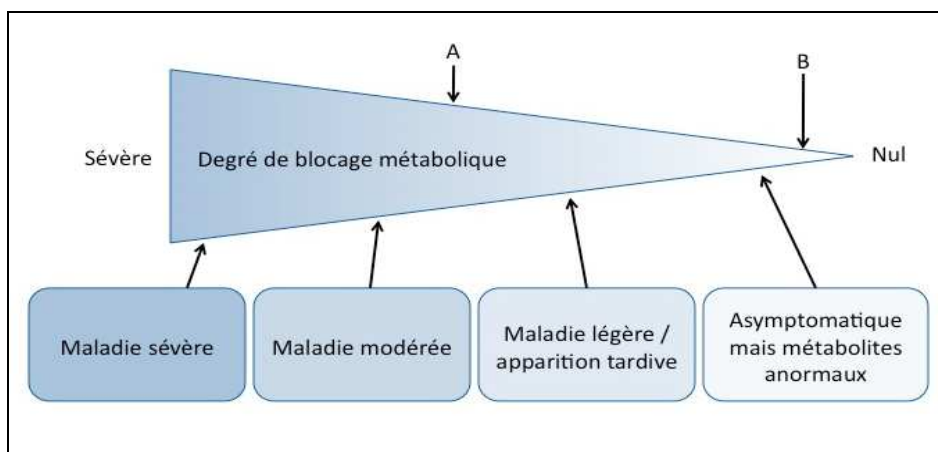
dès lors être déterminé. La précision de l'analyse, pour un même temps donné, est cependant fonction du mode d'analyse utilisé. Lorsqu'un nombre élevé de métabolites est analysé (et *a fortiori* en mode balayage), le temps de passage sur un métabolite donné sera plus faible qu'en mode MRM et donc la précision pour ce métabolite sera également plus faible qu'en mode MRM.

L'analyse par MS/MS requiert une étape de préparation initiale par laquelle l'échantillon est extrait du papier buvard. Deux méthodes de préparation peuvent être utilisées : une méthode par dérivation (butylation) et une méthode directe sans dérivation. La méthode par dérivation est la méthode initialement décrite et celle qui est fréquemment utilisée aux États-Unis où plus de 50 métabolites sont analysés et plus de 20 maladies recherchées. Cette méthode a l'avantage d'être plus sensible pour certains paramètres (44), mais elle implique une étape supplémentaire. Le choix de la méthode dépend des EIM recherchées. En Europe, on utilise généralement la méthode sans dérivation. En effet, pour nombre de maladies dépistées, la performance des tests non - dérivés est suffisante (45).

La balance entre la sensibilité⁷ et la spécificité⁸ d'un test est un sujet de préoccupation bien connu. Les valeurs seuils peuvent être ajustées afin d'obtenir un compromis acceptable entre le nombre de faux négatifs et le nombre de faux positifs. Lorsque la maladie qu'on veut dépister est hétérogène – par exemple lorsqu'une EIM ne résulte pas nécessairement en un blocage total de l'activité enzymatique –, déterminer les paramètres du dépistage peut être problématique. Ces difficultés sont illustrées dans la Figure 3.

La définition de faux positif et de faux négatif est un point très important, mais pas toujours évident étant donné la variabilité des différentes EIM. En particulier, il est important de faire la distinction entre les sujets indemnes de la maladie considérée (mais pouvant être atteints d'une autre EIM que celle qui est recherchée) et ceux qui présentent une forme asymptomatique de la maladie en question (qui peuvent parfois être considérés comme des faux positifs). La définition de faux positif utilisée dans ce document est celle d'un résultat de dépistage anormal initial qui après investigation n'aboutit pas au diagnostic de la maladie recherchée. Les sujets atteints d'une EIM, quelle(s) que soi(en)t la (les) mutation(s) qu'ils présentent et leur évolution clinique, sont considérés comme de vrais positifs.

Figure 3. Sévérité de la maladie et performances du test de dépistage d'une EIM



⁷ Probabilité qu'un individu malade (ou présentant la caractéristique que le test est supposé identifier) ait un test positif

⁸ Probabilité qu'un individu non malade (ou exempt de la caractéristique que le test est supposé identifier) ait un test négatif

Adapté de Pollitt *et al* (11). EIM : erreur innée du métabolisme. Un seuil fixé à A entraînera des faux négatifs ; en raison de la variabilité génétique, un seuil fixé à B entraînera la détection de patients présentant des métabolites anormaux sans signification clinique.

Un des problèmes du dépistage néonatal par MS/MS est que cette technologie peut révéler des anomalies ou des variants qui n'étaient pas recherchés spécifiquement et dont la signification clinique peut être très incertaine (46). Les logiciels de traitement des données peuvent cependant être paramétrés de manière à ne pas révéler les données non souhaitées et ainsi, dans une certaine mesure, à ne dépister que les maladies recherchées.

Il faut souligner que les hétérozygotes (personnes porteuses d'une mutation sur un des deux chromosomes, et non atteintes) ne sont normalement pas identifiés par MS/MS dans la mesure où les seuils de positivité sont définis de manière à minimiser le nombre de faux positifs et, par la même occasion, à éviter l'identification des hétérozygotes. Malgré ces précautions, il n'est cependant pas possible d'éviter complètement l'identification indésirable des hétérozygotes.

La littérature révèle une très grande variation dans le choix des marqueurs métaboliques, des valeurs seuils, des protocoles de classification des résultats de MS/MS et des tests de confirmation diagnostiques pour une même maladie (47). Cette variation rend difficile la comparaison des différentes études. Le problème des protocoles et des tests de confirmation diagnostiques 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 l'interprétation de l'ensemble des résultats couplé au tableau clinique de chaque patient.

Les données sur la sensibilité et la spécificité de la MS/MS pour dépister chacune des EIM sont limitées. La sensibilité d'une méthode de dépistage est une donnée particulièrement difficile à obtenir car elle nécessite de connaître le nombre de patients chez qui le test de dépistage est négatif, ce qui pose généralement problème. Pour connaître le nombre réel de patients souffrant d'une maladie, il est habituellement demandé aux pédiatres d'indiquer quels sont les patients diagnostiqués qui n'ont pas été identifiés au cours du dépistage. Or cette méthode n'est valable que si les patients effectivement malades ont été correctement diagnostiqués. Alternativement, un dépistage rétrospectif à partir des papiers buvards (Guthrie) est une autre méthode utile pour déterminer la sensibilité d'un programme de dépistage (48). Il semble néanmoins que la sensibilité soit de quasiment 100 % pour la PCU et le déficit en MCAD et soit très proche de cette valeur pour nombre d'autres EIM (voir annexe 3) (49). La spécificité est moins difficile à déterminer dans la mesure où le nombre de résultats faux positifs émergera généralement au cours des investigations et du suivi des enfants ayant un test de dépistage positif. La spécificité du dépistage néonatal pour un certain nombre d'EIM est indiquée dans l'annexe 3.

Les preuves de l'efficacité du dépistage néonatal par MS/MS proviennent essentiellement d'études observationnelles liées à des programmes de dépistage prospectifs à grande échelle en Australie, en Allemagne et aux États-Unis (12). L'évaluation du bénéfice comprend : la réduction des délais diagnostiques, la connaissance de risque de récurrence ainsi que des questions d'éthique et d'efficacité (46).

1.7 Programmes nationaux et activités de dépistage néonatal par MS/MS à l'étranger

Un nombre important de pays à revenus élevés ont adopté la technologie de MS/MS à des rythmes différents et pour des ensembles différents de maladies (50,51). Les pays qui possèdent la plus grande expérience dans le dépistage néonatal par MS/MS sont l'Australie, l'Allemagne et les États-Unis.

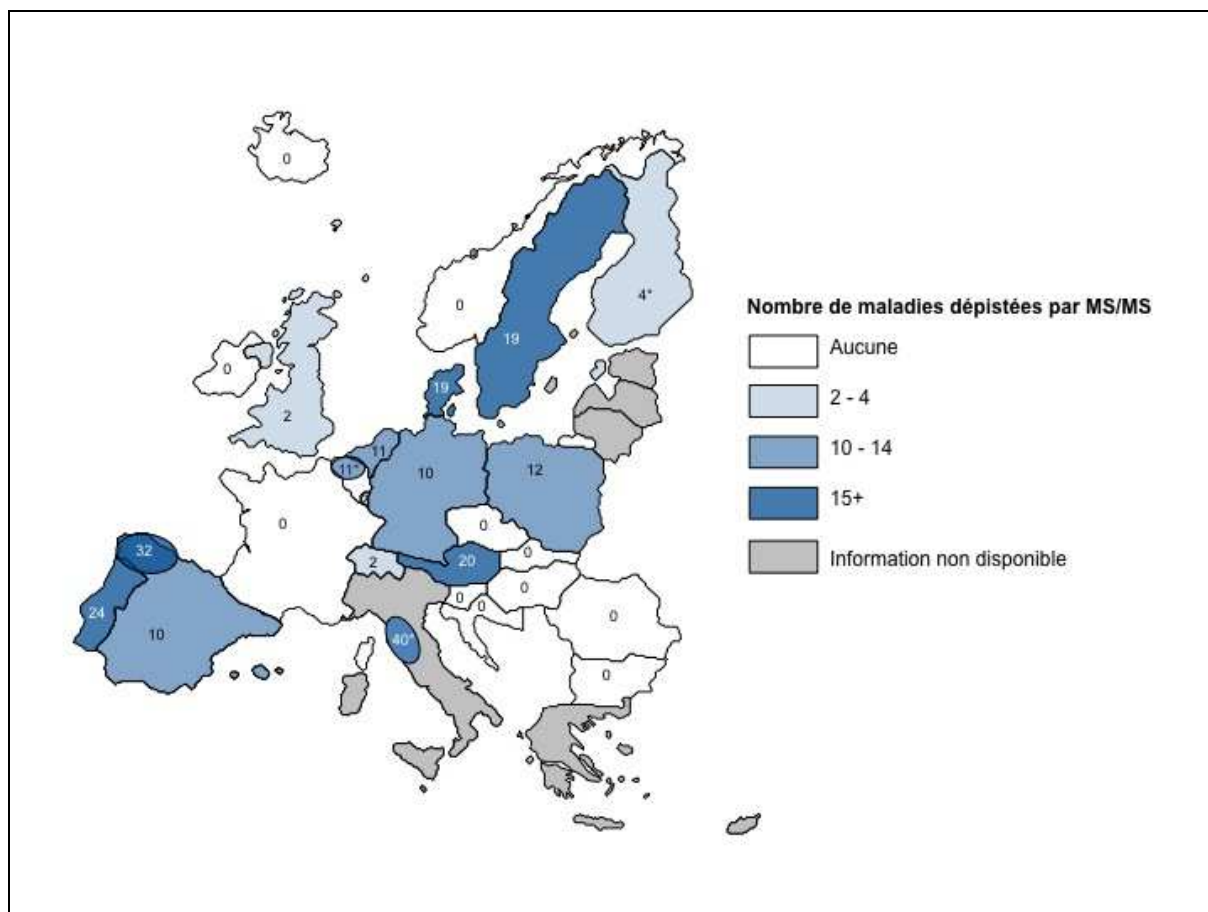
Les politiques de dépistage sont différentes selon les pays bien que la plupart utilisent les critères de Wilson et Jungner (52) pour évaluer la pertinence du dépistage (voir annexe 5).

En effet, ces critères ne sont pas définis de façon suffisamment précise pour pouvoir être évalués de manière standardisée (53,54).

Au vu de cette hétérogénéité, la Commission européenne a, dans le cadre de sa stratégie communautaire sur les maladies rares (55), initié un projet visant à décrire les politiques et les pratiques de dépistage néonatal dans les États membres et à définir les lignes directrices sur le développement de politiques européennes.⁹

Les informations concernant la description des programmes de dépistage néonatal par MS/MS ont été extraites d'une recherche non systématique de la littérature. Celles concernant les pays européens proviennent principalement d'un article par Bodamer *et al.* (51), complétées le cas échéant par d'autres informations qui ont pu être identifiées. Elles fournissent un aperçu de l'hétérogénéité des pratiques (voir Figure 4).

Figure 4. Dépistage néonatal des EIM dans les pays de l'Union européenne et de l'Espace économique européen : nombre d'EIM faisant l'objet d'un dépistage néonatal par MS/MS



Adapté de Bodamer *et al.* (51), mis à jour ; EIM : erreurs innées du métabolisme, MS/MS : spectrométrie de masse en tandem

*Belgique : Flandres ; *Espagne : Galice ; *Italie : Toscane, *Finlande : voir texte.

▪ **Allemagne**

En Allemagne, il existe une expérience importante pour un large éventail de maladies. Un programme existe dans 16 Länder (dont le Bade-Wurtemberg depuis 1998 et la Bavière et la

⁹http://ec.europa.eu/eahc/documents/health/tenders/EAHC_H_09_Invitation_RareDiseaseNewBornScreening_FR.pdf

Basse-Saxe depuis 1999) (40,56). En 2002, sur base d'une évaluation conduite par le *Northern German Working Group on Neonatal Screening* qui classait les EIM en quatre catégories selon le niveau de données probantes (57), l'*Interdisciplinary Screening Commission of the German Society of Pediatrics* recommandait d'étendre le dépistage obligatoire en incluant 10 EIM dépistables par MS/MS et d'évaluer la pertinence du dépistage de six autres EIM (50). En 2004, le Comité des doyens (*Gemeinsamer Bundesausschuss*) a approuvé le dépistage de ces 10 maladies et a en même temps interdit le dépistage d'autres maladies, spécifiant que toute découverte accidentelle résultant du dépistage des maladies « autorisées » devait être ignorée et ne pouvait pas être communiquée à qui que ce soit.¹⁰ En outre, tous les échantillons recueillis sur papier buvard doivent être détruits après 3 mois. Ce dépistage n'est pas obligatoire et requiert le consentement écrit d'au moins un des deux parents (50).

- **Autriche**

En Autriche, le programme national de dépistage néonatal a été étendu en 2002 à plus de 20 EIM dépistées par MS/MS (58).

- **Belgique**

En Belgique, il existe certains programmes pilotes de dépistage par MS/MS. Cependant cette technique n'est pas utilisée de manière systématique. Les programmes de dépistage sont définis à l'échelle régionale. Dans la Communauté française, les maladies qui sont dépistées systématiquement en population générale sont entre autres : la PCU et l'hypothyroïdie congénitale qui sont dépistées au moyen des techniques conventionnelles. Dans la Communauté flamande, par contre, la technique de la MS/MS est utilisée pour dépister de façon systématique les maladies suivantes : la PCU, le déficit en MCAD, l'acidémie isovalérique (IVA), le déficit en glutaryl-CoA déshydrogénase GA-I, la leucine (MSUD), l'acidémie propionique (PROP), l'acidémie méthylmalonique isolée (MUT) (Mambourg, Française [KCE], communication personnelle, 27 juillet 2009).

- **Danemark**

Au Danemark, où une étude pilote avait été mise en place (59), 19 font l'objet d'un dépistage par MS/MS.

- **Espagne**

Dans la région de Galice, suite à une décision du laboratoire de référence pour le dépistage néonatal en 2000, 32 EIM font actuellement l'objet d'un dépistage néonatal systématique par MS/MS. Cette liste de maladies est cependant en train d'être examinée et révisée par un groupe multidisciplinaire, sur la base de critères établis au plan national et international (Vizoso Villares, Ramón [*Programa galego para a detección precoz de enfermidades endócrinas e metabólicas en período neonatal*], communication personnelle, 28 juillet 2009).

- **Finlande**

En Finlande, une décision avait initialement été prise, en 2004, de ne pas introduire le dépistage des EIM par MS/MS, basée sur l'évaluation économique réalisée cette même année (60). Un certain nombre d'hôpitaux ont cependant mis en place un dépistage opportuniste de la PCU chez les nouveau-nés dont les deux parents étaient d'origine non finlandaise, la PCU étant extrêmement rare dans la population autochtone. Une mise à jour du rapport d'évaluation de 2004 a été réalisée en 2009, suite à laquelle il est prévu d'introduire le dépistage par MS/MS pour la PCU dans un premier temps, d'abord aux nouveau-nés d'origine non finlandaise puis à l'ensemble des nouveau-nés, et dans un deuxième temps au déficit en MCAD, LCHAD et glutaryl-CoA déshydrogénase (GA-I).

¹⁰http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2081/geschaeftsbericht_gba-2004.pdf (consulté le 07/01/2011).

- **Italie**

Les maladies faisant l'objet d'un dépistage néonatal diffèrent d'une région à l'autre. Dans la région de Toscane, plus de 40 EIM font l'objet d'un dépistage néonatal systématique par MS/MS depuis 2004, suite à la réalisation préalable d'une étude pilote (61).

- **Luxembourg**

Au Luxembourg, le dépistage néonatal a été étendu au dépistage du déficit en MCAD en janvier 2008 ; avant cette date, il couvrait trois maladies (PCU, hypothyroïdie congénitale, hyperplasie congénitale des surrénales).¹¹

- **Pays-Bas**

Aux Pays-Bas, la politique est basée sur les recommandations du *Health Council* (48). Ces recommandations ont servi de base à l'extension du panel de dépistage de 2007 dans lequel le ministère de la Santé a décidé d'ajouter 14 maladies dont 11 dépistables par MS/MS.¹² Le nombre de maladies effectivement dépistées par MS/MS continue cependant d'évoluer depuis cette date. Ainsi, le dépistage d'une des 14 maladies, l'homocystinurie, a été arrêté – en octobre 2010. Par ailleurs, le dépistage de la tyrosinémie de type 1 n'a été mis en œuvre qu'en 2008 en raison de l'absence de test de dépistage satisfaisant avant cette date.

- **Portugal**

Au Portugal, le programme de dépistage néonatal a été étendu à 24 EIM dépistées par MS/MS en 2004, suite à une phase pilote (62).

- **Royaume-Uni**

Au Royaume-Uni, le programme de dépistage néonatal est financé publiquement et est obligatoire. Les pathologies faisant l'objet d'un dépistage sont examinées scrupuleusement par le *National Screening Committee*. L'usage de la technologie MS/MS est limité au dépistage de la PCU et du déficit en MCAD (en Angleterre et en Irlande du Nord ; en Écosse ce dépistage est prévu pour 2011), selon les recommandations de l'évaluation initiale conduite par Pandor *et al.* (12) et suite à une étude pilote sur le dépistage du déficit en MCAD réalisée en 2004-2008.¹³

- **Suède**

En Suède, le dépistage néonatal a été élargi récemment, en novembre 2010, à 19 EIM dépistées par MS/MS (von Döbeln, Ulrika [hôpital universitaire Karolinska] : communication personnelle, 17 mars 2010).¹⁴ L'ensemble des tests sont réalisés dans un seul laboratoire.

- **Suisse**

En Suisse, le dépistage est organisé au niveau national bien qu'il n'y ait pas de loi qui en prévoit l'obligation (Torresani, Toni [programme suisse de dépistage néonatal], communication personnelle, 18 décembre 2009). La seule chose prévue par la loi est que les tests de dépistage doivent être pris en charge par l'Assurance maladie. La Suisse possède une expérience de dépistage néonatal par MS/MS de plusieurs années. Les données brutes sont recueillies pour tous les profils métaboliques des acylcarnitines et des acides aminés liés aux EIM mais seuls ceux correspondant à la PCU et au déficit en MCAD sont analysés. Les données brutes sont conservées et sont examinées en cas de symptômes.

¹¹ www.gouvernement.lu/salle_presse/actualite/2008/01-janvier/30-di-bartolomeo/index.html (consulté le 08/02/2011).

¹² http://www.rivm.nl/pns_en/heelprick/ (consulté le 06/01/2011).

¹³ http://newbornbloodspot.screening.nhs.uk/mcadd_background. (Consulté le 02/02/2010).

¹⁴ <http://www.karolinska.se/Karolinska-Universitetslaboratoriet/Kliniker/CMMS/PKU-laboratoriet/Information-om-nyfoddhetsscreening/> (consulté le 17/02/2011).

- **Australie**

En Australie, la MS/MS a été introduite successivement dans différents États, d'abord en Nouvelles Galles-du Sud puis dans les autres provinces et territoires. Le dépistage est assuré par cinq programmes (et cinq laboratoires) pour un total de 250 000 naissances par an. Au total, 31 EIM sont dépistées systématiquement par MS/MS en Australie (63).

- **Canada**

Au Canada, le dépistage est une compétence provinciale (64). Fin 2010, huit sur les 10 provinces canadiennes utilisaient la MS/MS pour dépister au minimum le déficit en MCAD et la PCU, les autres EIM dépistées variaient selon la province (le nombre d'EIM allant de 4 à 20)¹⁵. Il est intéressant de noter que dans la province du Québec, bien qu'un rapport de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) publié en 2006 (47) préconise l'introduction de la MS/MS pour dépister au moins le déficit en MCAD et la PCU (voir 3 Évaluations du dépistage néonatal des EIM par MS/MS conduites à l'étranger), aucune action n'a été entreprise à ce jour.

- **États-Unis**

Le dépistage néonatal est obligatoire dans un nombre important d'États des États-Unis, contrairement aux pays européens, où il n'est pas obligatoire. Jusqu'à récemment, le choix des maladies faisant l'objet d'un dépistage néonatal était une décision prise au niveau de chaque État. Depuis, la liste publiée en 2005 par l'ACMG a été adoptée ou est en cours d'adoption par les différents États. Si dans certains États tous les enfants dépistés ont accès aux services dont ils ont besoin (y compris les traitements), cela n'est pas assuré dans tous les États (46).

¹⁵ Canadian Organization for Rare Disorders : <http://www.raredisorders.ca/> (consulté le 30/01/2011).

POINTS CLÉS

Les erreurs innées du métabolisme (EIM) sont des maladies rares, héréditaires, transmises la plupart selon un mode autosomique récessif. Elles se manifestent le plus souvent par des symptômes non spécifiques et le diagnostic clinique se fait généralement par exclusion. Les cas les plus graves peuvent mener au décès dans les premières semaines de vie. D'autres cas peuvent se manifester par une décompensation métabolique pouvant entraîner des séquelles irréversibles ou par une symptomatologie chronique. Un diagnostic précoce, avant la survenue des symptômes cliniques, permet d'éviter des hospitalisations prolongées dans le but d'établir un diagnostic et, lorsqu'une intervention est disponible, d'améliorer le pronostic. Pour certaines EIM, notamment certaines conditions très rares et connues depuis peu, il n'existe pas de données probantes sur le pronostic à long terme.

Le dépistage néonatal a pour objectif de détecter certaines maladies graves chez des nouveau-nés asymptomatiques et de mettre en œuvre un traitement précoce de ces maladies afin d'en améliorer le pronostic. Le dépistage néonatal à partir de la goutte de sang séchée sur papier buvard d'abord appliqué à la phénylcétonurie s'est ensuite étendu à d'autres maladies. En France, cinq maladies font actuellement l'objet d'un dépistage néonatal systématique par des tests biologiques. Ce programme national est financé par l'Assurance maladie et mis en œuvre par l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (coût annuel de 7,7 millions d'€ pour environ 850 000 nouveau-nés testés par an ; couverture > 99,99 %).

La spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) est une technique physique d'analyse qui, appliquée au dépistage néonatal, permet de dépister rapidement et simultanément en une seule étape analytique sur un même échantillon, en l'occurrence la goutte de sang conservée sur papier buvard, plus d'une trentaine d'EIM. Il est peu aisé de comparer les différentes études sur la performance de la MS/MS pour le dépistage des EIM en raison d'une hétérogénéité importante dans le choix des marqueurs métaboliques, des valeurs seuils, des protocoles de classification des résultats et des tests de confirmation diagnostiques pour une même maladie. Il semble néanmoins que la sensibilité soit de quasiment 100 % pour la phénylcétonurie et le déficit en MCAD et soit très proche de cette valeur pour nombre d'autres EIM. Les preuves de l'efficacité du dépistage néonatal par MS/MS proviennent essentiellement d'études observationnelles liées à des programmes de dépistage prospectifs à grande échelle en Australie, en Allemagne et aux États-Unis.

Un nombre important de pays à revenus élevés ont adopté la technologie de MS/MS à des rythmes différents et pour des ensembles différents de maladies. Les politiques de dépistage sont différentes selon les pays malgré le fait que la plupart utilisent les mêmes critères (ceux définis par Wilson et Jungner) pour évaluer la pertinence du dépistage. Ces critères n'ont cependant pas été décrits de manière quantitative et leur interprétation varie selon les pays.

2 Méthodologie

2.1 Enjeux et champ d'évaluation

2.1.1 Analyse des enjeux

Le développement de la MS/MS permet le dépistage néonatal d'un nombre croissant de maladies et les pressions politiques et médicales visant à étendre le dépistage néonatal sont réelles. Les enjeux principaux consisteront à évaluer les bénéfices rendus possibles par l'intégration de la technologie MS/MS dans le dépistage néonatal tout en respectant des standards éthiques et de pratique clinique élevés.

La France est un pays leader dans le domaine des maladies rares. C'est cependant aussi un des seuls pays européens à ne pas utiliser la technique MS/MS en routine pour le dépistage néonatal. L'Union européenne (UE), dans son programme sur les maladies rares, souhaite qu'une coopération soit établie entre les pays afin d'évaluer et d'optimiser des programmes de dépistage des maladies rares (y compris chez les nouveau-nés).

L'évaluation du plan national Maladies rares 2004-2008 a souligné la faiblesse de l'axe « dépistage » du plan. En réponse, un comité de réflexion sur le dépistage des maladies rares en France a été mis en place et doit rendre les résultats de son travail au directeur général de la santé prochainement.

Si certaines des EIM dépistables par MS/MS sont potentiellement traitables par une intervention précoce, pour d'autres, la signification clinique et le pronostic sont mal connus et pour d'autres encore, il n'existe pas de traitement. À côté des avantages potentiels, les effets négatifs potentiellement engendrés par l'extension du dépistage aux EIM doivent être évalués, notamment ceux liés à l'anxiété des familles et aux difficultés de suivi médical à long terme pour les professionnels de santé.

Les contraintes organisationnelles aux différentes étapes du dépistage (laboratoire, prise en charge, suivi) doivent être prises en compte dans les choix stratégiques qui pourront être faits. Pour des raisons d'efficacité, de qualité et d'efficience, l'utilisation de la MS/MS devra vraisemblablement être restreinte à un nombre limité de laboratoires sur le territoire. La prise en charge des cas dépistés doit être assurée par un couple biologiste/clinicien. Les centres de référence des maladies héréditaires du métabolisme ne sont actuellement pas équipés pour faire face à la prise en charge systématique de 30 nouvelles maladies dépistées.

2.1.2 Limites du champ de l'évaluation

L'évaluation porte sur l'ensemble des EIM dépistables par analyse du profil des acylcarnitines et des acides aminés par MS/MS (c.-à-d. EIM des acides aminés, des acides gras et des acides organiques). Elle porte également sur les maladies lysosomiales de stockage qui peuvent également être dépistées par MS/MS même si ce dépistage fait appel à une approche différente et implique plusieurs étapes de préparation et une organisation nettement plus complexe au niveau des laboratoires. En effet, le développement de traitements pour ces dernières maladies fait qu'il existe une pression importante, notamment de la part de l'industrie pharmaceutique et biomédicale, pour dépister ces maladies.

La population de nouveau-nés à considérer est la population générale. En effet, même si certaines des EIM présentent de fortes concentrations géographiques ou ethniques, les demandeurs estiment que restreindre le dépistage à certains groupes de nouveau-nés ne semble pas pertinent, notamment dans la mesure où le test se fait à partir d'un seul et même échantillon pour toutes les pathologies.

Comme indiqué en 2.2.1 ci-dessous, l'évaluation est réalisée en deux étapes. Le présent document concerne le premier volet, c'est-à-dire la pertinence de l'introduction du dépistage

du déficit en MCAD par MS/MS et du changement de technologie – passage à la MS/MS – pour dépister la PCU.

2.2 Sélection des questions abordées

2.2.1 Utilité clinique et en santé publique du dépistage néonatal des EIM par MS/MS, pour quelles maladies

La première question est de déterminer s'il est efficace, en termes de résultats de santé, d'étendre le dépistage néonatal à certaines EIM dépistables par MS/MS. Et si oui, à quelles EIM étendre le dépistage ?

Les expériences et évaluations internationales indiquent que l'évaluation en termes de résultats de santé du dépistage des EIM par MS/MS ne doit pas considérer toutes les EIM dépistables par MS/MS comme un même ensemble mais se faire maladie par maladie puisque chaque maladie est différente en termes de conséquences, caractéristiques du test diagnostique et susceptibilité à une intervention.

La revue préliminaire de la littérature indique que les EIM dépistables par MS/MS peuvent être classées en trois catégories :

- les EIM pour lesquelles, au vu des expériences étrangères, le dépistage néonatal semble présenter un réel intérêt tant du point de vue clinique que du point de vue économique. Ce groupe comprend deux maladies : la PCU et le déficit en MCAD ;
- les EIM qui sont dépistées dans de nombreux pays mais pas tous et pour lesquelles l'intérêt clinique et en santé publique semble plus discutable ;
- les EIM pour lesquelles il n'existe pas suffisamment de données pour permettre de se prononcer sur la pertinence du dépistage.

La pertinence du dépistage de la PCU n'est pas remise en cause. Par contre, a été évaluée la pertinence d'un changement éventuel de technologie (passage à la MS/MS) pour dépister la PCU.

Concernant le premier groupe de maladies, les questions prioritaires à traiter sont celles de l'organisation du dépistage et de la définition des modalités de mise en œuvre afin que la France comble le plus rapidement possible son retard par rapport aux autres pays européens. L'évaluation a dès lors été réalisée en deux temps :

▪ Premier volet – faisant l'objet du présent document

Dans ce premier volet ont été évaluées :

- la pertinence de l'introduction du dépistage par MS/MS du déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD) – maladie pour laquelle il existe le plus de données probantes sur l'efficacité et l'efficience du dépistage et qui ne peut être dépistée que par MS/MS ;
- la pertinence du passage à la MS/MS pour dépister la PCU.

▪ Deuxième volet – qui fera l'objet d'un rapport ultérieur

Dans un deuxième temps et dans l'hypothèse d'une recommandation favorable à l'introduction de la MS/MS pour dépister le déficit en MCAD (et la PCU), sera évaluée l'extension du dépistage par MS/MS à d'autres EIM ne faisant pas l'objet d'un dépistage néonatal en France.

2.2.2 Enjeux éthiques de l'extension du dépistage néonatal aux EIM par la technique de MS/MS

Le dépistage néonatal pose des questions éthiques, que ce soit du point de vue du nouveau-né, des parents et plus largement des générations futures. Les enjeux éthiques devront par conséquent être évalués selon ces différents points de vue. Ces enjeux comprennent :

- le contenu de l'information avant le dépistage et après confirmation (notamment en ce qui concerne le statut d'hétérozygotie), la compréhension de l'information, le recueil du consentement selon les modalités de mise en œuvre ;
- le dépistage de formes asymptomatiques ou paucisymptomatiques et la génération d'anxiété pour les parents due à un test de dépistage initial « faux positif » ;
- la découverte d'autres maladies que celles qui sont recherchées et pour lesquelles il n'existe à ce jour pas de bénéfice connu au dépistage ; la communication aux familles de résultats découverts accidentellement ;
- la conservation et l'utilisation potentielle future des profils biochimiques (ou des buvards), qui peut avoir un impact sur la prise en charge du patient individuel mais également contribuer à l'acquisition de connaissances à l'échelle populationnelle et avoir un impact sur les générations futures (éthique intergénérationnelle).

2.2.3 Impact organisationnel de l'extension du dépistage néonatal par MS/MS

Concernant l'organisation du dépistage, la question de l'organisation de l'offre est centrale ainsi que celle des modalités d'organisation du dépistage afin de réduire autant que possible le taux de rappels liés aux « faux positifs ».

La mise en place de la MS/MS implique une centralisation des tests qui devront être réalisés dans un nombre limité de laboratoires car l'utilisation de la technique requiert un nombre minimal de tests (tant du point de vue de la rentabilité de l'investissement financier que de l'acquisition d'une expertise sur des maladies rares et de l'assurance qualité). Le nombre optimal de laboratoires et leur localisation géographique devront être évalués. Une réduction du nombre de laboratoires pourrait potentiellement perturber le déroulement du programme de dépistage ; cela devra être appréhendé.

L'impact sur les structures de prise en charge en aval et notamment sur la capacité d'absorption des nouveaux cas dépistés constitue un autre aspect essentiel à considérer. Les systèmes de centres de référence, de diagnostic et de traitement devront en effet être préparés à pouvoir gérer le nombre d'enfants référés par le dépistage. Parmi ces enfants, il y aura des enfants avec un test de dépistage positif mais qui ne sont pas atteints et dont certains seront identifiés comme porteurs de maladies génétiques, ou présentant des résultats cliniques ambigus.

La mise en place d'un dépistage par MS/MS nécessitera une formation de l'ensemble des professionnels concernés (biologistes, techniciens de laboratoire, cliniciens, etc.).

Elle devra vraisemblablement se faire de manière progressive (en termes de maladies dépistées), inclure une phase pilote et la mise en place d'un système de monitoring et d'évaluation intégré dans le programme de dépistage.

2.2.4 Impact économique de l'extension du dépistage néonatal par MS/MS

S'il s'avère efficace en termes de résultats de santé de mettre en place la technologie de la MS/MS pour dépister une ou plusieurs EIM en dépistage néonatal, il s'agira de déterminer l'efficacité d'une telle intervention.

L'analyse économique impliquera d'estimer le nombre de cas dépistés attendus et l'impact économique du coût du dépistage en fonction du nombre d'EIM incluses dans le dépistage.

Le coût du test lui-même comprend un coût fixe lié à la mise en place et à l'utilisation de la technologie (équipement, formation, personnel) qui ne variera quasiment pas selon le nom-

bre d'EIM différentes dépistées. En effet, le dépistage se fait en une unique étape analytique sur un seul et même échantillon, quel que soit le nombre de maladies recherchées. Le coût marginal de l'ajout d'une EIM supplémentaire est donc quasiment nul. L'ordre d'intégration des EIM qu'il sera jugé pertinent de dépister sur le plan médical et de santé publique sera dès lors susceptible d'impacter les conclusions de l'analyse économique et devra être considéré scrupuleusement.

Le coût du dépistage ne se limite pas au coût de laboratoire. Il inclut le coût du suivi et de la prise en charge des cas dépistés.

2.2.5 Évaluation programmatique à mettre en place

Les critères et les indicateurs de monitoring d'évaluation *a posteriori* devront être choisis dès l'étape d'évaluation *a priori* sur la base des résultats de l'étude bibliographique ou de l'avis motivé d'experts. La question essentielle est celle de la mesure des bénéfices du programme de dépistage.

2.3 Critères d'évaluation

De nombreuses tentatives de développement de critères universels pour juger de la pertinence et des performances d'un programme de dépistage ont été faites (46,65,66). Les principes développés par Wilson et Jungner en 1968 (voir annexe 5) ont servi de base à la plupart des critères développés par la suite.

Les critères définis par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes¹⁶) dans son guide méthodologique d'évaluation *a priori* d'un programme de dépistage de 2004 ont été utilisés pour définir la pertinence et l'efficacité du dépistage des maladies examinées. Ces critères, largement basés sur les critères de Wilson et Jungner, sont détaillés dans l'annexe 5. Ils sont au nombre de 16 et se rapportent aux aspects suivants du programme de dépistage :

- la maladie ;
- le test ;
- le diagnostic ;
- l'intervention ;
- l'efficacité et la sécurité du programme de dépistage ;
- l'évaluation économique du dépistage ;
- l'organisation du dépistage ;
- le suivi et l'évaluation du dépistage.

Les critères de l'Anaes ont été discutés, au regard de ceux développés par d'autres institutions (voir annexe 5) pour prendre en compte le fait que le dépistage examiné ici concerne le nouveau-né, ainsi que d'un certain nombre de questions émergentes. Ces critères d'évaluation concernent la décision initiale de dépister ou non une maladie ainsi que l'évaluation du programme à proprement dit.

- Bénéfice substantiel pour la santé du nouveau-né

Le dépistage néonatal doit viser en premier lieu l'intérêt du nouveau-né (13,48). L'intérêt des familles, celui des professionnels de santé et celui de la société sont, dans l'ensemble, d'une importance secondaire. Les bénéfices sont d'abord liés à la santé (réduction de la morbi-mortalité) mais ils peuvent également être « indirects » (par exemple en évitant l'errance diagnostique). Les bénéfices en termes de santé doivent être substantiels et clairement établis (48).

¹⁶ L'Anaes a été regroupée avec d'autres commissions au sein de la HAS lors de la création de cette dernière.

- Archivage des buvards

Il doit y avoir une politique d'archivage et d'utilisation possible ultérieure des échantillons (buvards) dans des conditions assurant la protection de la vie privée de l'individu et de la famille (13,48).

- Information sur les maladies génétiques

Lorsque le dépistage identifie une maladie génétique, il peut souvent en être déduit que les parents sont porteurs de la mutation en question. En effet, dans la plupart des cas, les maladies sont transmises selon un mode autosomique récessif, c'est-à-dire que les deux parents d'un enfant malade sont porteurs de la mutation (mais ne sont pas malades eux-mêmes). Il existe alors une chance sur 4 que l'enfant suivant soit également malade. Les parents doivent être informés de ce risque (48).

Le dépistage peut également fournir des informations sur le statut de porteur du nouveau-né lorsque le test détecte une protéine ou un métabolite dont le résultat est également anormal chez les hétérozygotes. Il en va de même pour les tests utilisés pour investiguer la présence de mutation dans l'ADN. Les parents doivent être informés de ces résultats possibles avant le dépistage. Une telle information peut être mal comprise en ce qui concerne l'état de santé des porteurs. Des questions subsistent quant à comment informer précisément les parents, dans quelle mesure et comment informer les porteurs potentiels de la famille proche et éloignée, et quel type de suivi peut être offert. Un des problèmes vient du fait qu'il n'est pas toujours possible de déterminer avec certitude si seulement un des parents est porteur (comme c'est le cas par exemple dans la mucoviscidose où toutes les mutations ne sont pas connues). Le consentement éclairé des parents est requis avant que l'information concernant le statut d'hétérozygote ne soit donnée (48).

- Recherche

Le développement de la recherche sur l'histoire naturelle des maladies actuellement ou potentiellement détectables par dépistage et sur les caractéristiques biochimiques de certaines maladies qui pourraient faire l'objet d'un dépistage futur représente une partie valable de tout programme de dépistage. La recherche sur l'efficacité des traitements précoces est également vitale et une telle recherche devrait être facilitée par le programme de dépistage (*International Society for Neonatal Screening*, voir annexe 5).

2.4 Recherche documentaire

2.4.1 Méthode

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec le chef de projet et a été limitée aux publications en langue anglaise et française.

Elle a porté sur la période de janvier 1950 à octobre 2010, une veille a été réalisée jusqu'à fin avril 2011.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : les bases de données Medline et Embase ;
- pour la littérature francophone : la base de données Pascal et la Banque de Données en Santé Publique ;
- la Cochrane Library ;
- les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- les sources spécialisées en épidémiologie, économie, éthique et réglementation.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

2.4.2 Résultats

Nombre de références identifiées, toutes sources confondues : 1 670

Nombres de références analysées : 748

Nombre de références retenues : 226

La stratégie de recherche et la liste des sources interrogées sont détaillées dans l'annexe 1.

2.5 Analyse éthique

Une analyse éthique a été réalisée par le biais d'une analyse des enjeux soulevés par ce dépistage pour les différents groupes d'acteurs susceptibles d'être affectés (voir 7 pour une description de la méthode).

2.6 Modélisation

En l'absence de données françaises sur le dépistage néonatal des EIM par MS/MS, une modélisation a été utilisée pour simuler l'efficacité, le coût et le coût-efficacité d'un tel dépistage (voir 9.2 pour une description du modèle).

POINTS CLÉS

L'analyse des enjeux liés à cette évaluation a identifié les points suivants : la pression forte pour la mise en place du dépistage néonatal par MS/MS ; le manque de connaissance et/ou l'absence de traitement de certaines des EIM dépistables par MS/MS ; l'impact de la mise en place du dépistage néonatal par MS/MS sur l'organisation actuelle du dépistage et sur les structures de prise en charge.

L'évaluation est réalisée en deux temps. Le premier volet – qui fait l'objet du présent document – a évalué la pertinence de l'introduction du dépistage par MS/MS du déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD) et du passage à la MS/MS pour dépister la phénylcétonurie (PCU). Dans un deuxième volet – qui fera l'objet d'un rapport ultérieur – sera évaluée l'extension du dépistage à d'autres EIM par MS/MS.

Les questions d'évaluation retenues sont : (1) l'utilité clinique et en santé publique du dépistage néonatal des EIM par MS/MS, pour quelles maladies, (2) les enjeux éthiques de l'extension du dépistage néonatal aux EIM par la technique de MS/MS, (3) l'impact économique, (4) l'impact organisationnel, (5) l'évaluation programmatique à mettre en place.

Les critères définis par l'Anaes dans son guide méthodologique d'évaluation *a priori* d'un programme de dépistage de 2004 ont été utilisés pour définir la pertinence et l'efficacité du dépistage des maladies examinées. Ces critères sont largement basés sur les critères de l'OMS définis par Wilson et Jungner.

La méthodologie utilisée a inclus une revue systématique de la littérature, une analyse éthique et la réalisation d'un modèle coût-efficacité.

3 Évaluations du dépistage néonatal des EIM par MS/MS conduites à l'étranger

La pertinence de l'introduction de la technologie de MS/MS dans le dépistage néonatal a été évaluée dans un certain nombre de pays, notamment au Royaume-Uni, aux Pays-Bas, en Finlande, aux États-Unis, et dans plusieurs provinces du Canada. En outre, les résultats du programme de dépistage néonatal par MS/MS australien fournissent de nombreuses données empiriques contribuant à l'évaluation de ce dépistage.

▪ Royaume-Uni

Au Royaume-Uni, deux évaluations successives comportant chacune un volet économique ont été conduites en 1997 (3,11). L'évaluation par Pollitt *et al.* avait pour objectif de faire une revue systématique de la littérature sur les EIM, les technologies de dépistage et les programmes de dépistage néonatal afin d'analyser les coûts et les bénéfices liés à l'introduction de la MS/MS pour dépister un large éventail d'EIM au Royaume-Uni. Dans leur conclusion, les auteurs indiquaient que le niveau de preuve était suffisant pour que soit introduit un dépistage basé sur la MS/MS. Ils notaient cependant que le dépistage devait être limité à des maladies clairement définies pour lesquelles la spécificité du test était connue et jugée adéquate et pour lesquelles il existait des tests de confirmation satisfaisants. Étant donné la complexité technique de la méthode, le nombre important de maladies couvertes et l'expérience limitée de l'utilisation de cette méthode en dépistage néonatal au Royaume-Uni, les auteurs recommandaient une étude pilote d'une durée de 3 ans.

Les objectifs de l'évaluation de Seymour *et al.* étaient, en menant une revue systématique de la littérature et des autres informations disponibles, d'évaluer le dépistage néonatal des EIM, d'identifier les manques de connaissance et de faire des recommandations sur les besoins de recherche et sur le développement futur du dépistage des EIM au Royaume-Uni. Les auteurs concluaient que l'extension du dépistage néonatal au déficit en MCAD et, dans une moindre mesure, en acidurie glutarique de type 1 devait être sérieusement considérée, le dépistage de ces maladies nécessitant l'introduction de la MS/MS. Cependant, étant donné le manque de preuve en faveur d'une utilisation large de la technologie de MS/MS dans les programmes de dépistage au Royaume-Uni, les auteurs recommandaient de mettre en place une étude de 5 ans pour évaluer le dépistage par MS/MS du déficit en MCAD, du déficit en acidurie glutarique de type I ainsi que de la PCU. Ils ne recommandaient pas que soit considéré le dépistage d'autres EIM à ce stade.

Au total, bien que ces deux évaluations aient abouti à des résultats différents, elles recommandaient chacune la mise en place d'une étude pilote pour évaluer la MS/MS en dépistage néonatal. Le Royaume-Uni a émis un embargo sur l'utilisation de la MS/MS jusqu'à la création du *UK National Screening Committee* en 1999.

Une troisième évaluation, publiée en 2004 par Pandor *et al.*, avait pour objectif d'évaluer l'impact clinique (*clinical effectiveness*) et l'efficacité (*cost-effectiveness*) du dépistage des EIM basé sur la technologie de MS/MS (12). Les auteurs concluaient qu'il semblait y avoir un niveau de preuve suffisant pour justifier l'introduction de la MS/MS pour dépister la PCU (dépistée jusque-là par une méthode « traditionnelle ») et le déficit en MCAD dans le programme de dépistage néonatal au Royaume-Uni. Les auteurs étaient d'avis que l'introduction de la MS/MS n'impliquait pas d'étendre le dépistage à l'ensemble des EIM dépistables par cette technique. Ils insistaient sur le manque de données robustes et de preuves suffisantes sur l'incidence et sur les conséquences à long terme de ces anomalies, et en particulier sur l'impact à long terme de traitements initiés suite au diagnostic de forme pré-symptomatique. Une modélisation économique incluse dans cette évaluation indique que l'introduction de la MS/MS pour le dépistage néonatal combiné de la PCU et du déficit en MCAD était susceptible de générer des économies par rapport au dépistage actuel de la

PCU (économie de 23 000 GBP pour 59 années de vie gagnées par cohorte de 100 000 nouveau-nés dépistés). Ce modèle économique suggérait en outre que le dépistage d'EIM supplémentaires était très coût-efficace. Par exemple, le coût par année de vie du dépistage de l'acidurie de type 1 serait de 261 GBP, et le dépistage de l'homocystinurie serait probablement générateur d'économie.

Une évaluation récente réalisée par une institution caritative (*Foundation for Genomics and Population Health*) a examiné l'utilité clinique et la pertinence d'élargir le dépistage néonatal par MS/MS à cinq maladies supplémentaires : la leucinose (MSUD), l'homocystinurie (HCY), le déficit en glutaryl-CoA déshydrogénase (GA-I), l'acidémie isovalérique (IVA) et le déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue (LCHAD) (67).

▪ Pays-Bas

Aux Pays-Bas, en 2003, le ministère de la Santé a demandé un rapport sur l'état des connaissances du dépistage néonatal et en particulier si les critères utilisés étaient encore valables compte tenu des nouvelles technologies. En 2005, le *Health Council* a publié un rapport réaffirmant les critères et recommandant le dépistage de 15 nouvelles maladies (48). Le rapport insiste sur la nécessité d'un bénéfice tangible pour l'enfant. Plus de 30 maladies (pas toutes dépistables par MS/MS) ont été évaluées et classées en trois catégories : (1) celles pour lesquelles des conséquences graves et irréversibles peuvent être évitées grâce au dépistage néonatal ; (2) celles pour lesquelles les bénéfices de la prévention sont moins importants ou pour lesquelles le niveau de preuve sur le bénéfice de la prévention est insuffisant ; (3) celles pour lesquelles le dépistage n'apporte aucun bénéfice en termes de santé.

Les maladies dépistables par MS/MS classées dans la catégorie 1 que le comité du *Health Council* sur le dépistage néonatal recommande d'inclure dans le dépistage systématique sont les 12 suivantes : la PCU, le déficit en MCAD, le déficit en glutaryl-CoA déshydrogénase (GA-I), l'acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique (HMG), le déficit multiple en carboxylase par déficit en holocarboxylase synthétase (MCD), l'homocystinurie par déficit en cystathionine bêta-synthase (HCY), la 3-méthylcrotonyl glycinurie (3MCC), l'acidémie isovalérique (IVA), le déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue (LCHAD), la leucinose (MSUD), le déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue (VLCAD), la tyrosinémie de type 1 (TYR-1).

Les maladies classées dans les catégories 2 et 3, pour lesquelles le dépistage n'est pas recommandé, sont : la MTP, l'acidémie méthylmalonique isolée, la vitamine B12 résistante (MUT), la vitamine B12 sensible (CBL A,B), l'acidémie propionique (PROP), la citrullinémie (CIT), l'acidurie argininosuccinique (ASA).

Le comité est d'avis que les premiers jours de vie du nouveau-né ne constituent pas le meilleur moment pour informer les parents de la signification et des conséquences potentielles du dépistage néonatal et recommande que cette information soit donnée aux parents au cours des consultations prénatales.

▪ Finlande

En Finlande, une évaluation conduite par le *Finnish Office for Health Technology Assessment* en 2004 a conclu qu'étant donné qu'il n'existait pas d'infrastructure en place pour recueillir de manière centralisée les papiers buvards, la mise en place d'un dépistage néonatal d'EIM telles que le déficit en MCAD ne serait pas une mesure efficace (60). Il est à noter que la PCU ne fait pas l'objet d'un dépistage néonatal en Finlande car sa prévalence est très faible (<1/1 000 000) et que l'hypothyroïdie congénitale est dépistée systématiquement, au niveau local, à partir d'un échantillon de sang prélevé au cordon ombilical.

Le ministère de la Santé a demandé qu'une mise à jour du rapport d'évaluation de 2004 soit faite, en particulier sur le coût-efficacité du dépistage de la PCU chez les enfants d'origine non finlandaise. Sur la base de cette mise à jour, la pertinence du dépistage néonatal par MS/MS a été rediscutée en 2009 et une décision a été prise d'introduire le dépistage néona-

tal par MS/MS en trois étapes : (i) dépistage de la PCU chez tous les nouveau-nés d'origine non finlandaise ; (ii) extension du dépistage de la PCU à l'ensemble des nouveau-nés ; (iii) extension du dépistage à quatre autres maladies pour lesquelles il existe un traitement dont trois dépistables par MS/MS : le déficit en MCAD, le déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue (LCHAD), le déficit en glutaryl-CoA déshydrogénase (GA-I) (la 4^e maladie étant l'hyperplasie congénitale des surrénales) (Marjukka, Mäkelä [Finnish Office for Health Technology Assessment], communication personnelle, 27 juillet 2009).

▪ États-Unis

Aux États-Unis, l'ACMG a publié, en 2005, un rapport, commandité par le Bureau fédéral de la santé maternelle et infantile (*Maternal and Child Health Bureau*), préconisant une liste de 29 maladies cibles principales à dépister de manière obligatoire dans chacun des États. La méthodologie de l'ACMG a consisté à établir une liste de maladies potentiellement dépistables à la naissance et ensuite à attribuer à chacune de ces maladies un score selon des critères définis qui incluaient : les caractéristiques cliniques de la maladie ; les caractéristiques analytiques du test de dépistage ; le diagnostic, le traitement et la prise en charge de la maladie à la fois dans sa forme aiguë et chronique. Sur ces 29 maladies principales, 20 sont dépistables par MS/MS (EIM des acides gras, des acides organiques ou des acides aminés). À ces 29 maladies, s'ajoute une liste de 25 autres maladies (maladies cibles secondaires) qui soit font partie du diagnostic différentiel des maladies principales, soit possèdent une signification clinique mais n'ont pas de traitement efficace, ou soit encore pourraient être découvertes incidemment au décours du dépistage des maladies cibles principales. Cette liste, ainsi que les critères utilisés pour l'établir ont été définis par un groupe d'experts. Ce groupe, qui ne comprenait pas d'expert ni en *evidence-based medicine* (EBM)¹⁷ ni en éthique ni en économie, a été sévèrement critiqué par les éthiciens et par les défenseurs de l'EBM (68,69). Depuis lors, le *Secretary's Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children*, qui a la responsabilité de faire des recommandations sur les maladies à dépister, a commencé à évaluer et mettre à jour cette liste de maladies en suivant une méthodologie transparente et standardisée (70).

▪ Canada

L'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé a publié en 2006 une étude sur l'efficacité clinique et sur le coût-efficacité du dépistage néonatal du déficit en MCAD dans le but d'évaluer la pertinence de l'élargissement des programmes provinciaux de dépistage néonatal au dépistage de cette pathologie (71). Les auteurs de ce rapport concluaient que, malgré la qualité limitée des études examinées, le déficit en MCAD étant une maladie potentiellement mortelle mais susceptible de traitement si elle est détectée avant l'apparition des symptômes, le dépistage néonatal de cette pathologie par MS/MS est cliniquement bénéfique. Ils soulignaient cependant le peu de données sur le suivi des patients diagnostiqués par dépistage néonatal ou à partir du tableau clinique et sur la comparaison de leur état de santé. L'analyse économique fondée sur des données canadiennes a montré un rapport coût-efficacité inférieur à 20 000 CAD par QALY.

Dans la province de l'Ontario, le ministère chargé de la santé dans la province a publié en 2003 une revue analyse de l'utilisation de la MS/MS dans le dépistage néonatal des EIM (72). Les résultats de cette évaluation confirment la pertinence clinique du dépistage néonatal de la PCU et du déficit en MCAD ainsi que l'utilité de la MS/MS pour le dépistage de ces deux maladies. Le rapport souligne qu'une extension du programme de dépistage néonatal nécessitera de renforcer les infrastructures permettant l'interprétation, la surveillance et la prise en charge des cas dépistés et de prendre en compte les aspects éthiques et sociétaux y compris la question du consentement éclairé.

¹⁷ Médecine fondée sur des preuves

Dans la province du Québec, l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) a été chargée par le ministère de la Santé d'évaluer la pertinence de l'introduction de la MS/MS pour le dépistage sanguin des EIM (47). Après un examen attentif des revues disponibles (3,11-13,48,57,72,73), il a été décidé d'examiner dans un premier temps la pertinence de remplacer par la MS/MS les méthodes actuellement en vigueur pour le dépistage de la PCU et de la tyrosinémie héréditaire de type 1 (Tyr-1 ; une EIM fréquente au Québec où elle est dépistée en routine chez les nouveau-nés, mais rare ailleurs dans le monde) et l'introduction du dépistage néonatal du déficit en MCAD (47). Cette évaluation confirme l'importance d'une analyse au cas par cas pour chacune des maladies considérées.

Concernant la pertinence d'implanter un dépistage par MS/MS au Québec, la situation diffère d'une maladie à l'autre : pour le déficit en MCAD, le dépistage néonatal passe obligatoirement par la MS/MS ; 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 déficit en MCAD, le transfert technologique pour la PCU éviterait un dédoublement des étapes d'analyse et serait efficient d'après la littérature économique analysée. Pour la Tyr-1, 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. 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. Trois scénarios distincts sont proposés aux décideurs. Il s'agit de (i) la réalisation d'une étude pilote ; (ii) le report de l'introduction de la MS/MS après la réalisation des études de validation nécessaires pour le dépistage de la Tyr-1 ; (iii) l'introduction de la MS/MS pour le dépistage de la PCU et du déficit en MCAD ; ce dernier scénario prévoit pour la Tyr-1 soit le maintien des méthodes actuelles en attendant les résultats des études de validation, soit un remplacement technologique graduel. Le rapport insiste sur le fait que 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.

▪ **Australie**

Une étude de cohorte menée en Australie a comparé les résultats de patients dépistés par MS/MS ou diagnostiqués cliniquement parmi plus de 2 millions d'enfants nés entre 1994 et 1998 (1 017 800, tous non dépistés) et entre 1998 et 2002 (461 000 dépistés et 533 400 non dépistés) (74,75). Les critères comportaient le statut physique et intellectuel, le placement en institution, la croissance, certains problèmes médicaux, le régime, les traitements, et les admissions à l'hôpital. Les résultats ont été analysés séparément pour le déficit en MCAD et pour les autres EIM. La prévalence des EIM diagnostiquées était deux fois plus élevée chez les enfants dépistés par MS/MS que chez les non-dépistés, tant les EIM dans leur ensemble que pour le déficit en MCAD en particulier (5,2 pour 100 000 vs 2,28 pour 100 000). Cette étude montre une réduction importante et statistiquement significative du risque de décès et de crise métabolique sévère des patients atteints de déficit en MCAD diagnostiqués lors du dépistage, avec un risque relatif de 0,44 à l'âge de 4 ans et de 0,26 à l'âge de 2 ans (74). L'étude ne montre cependant pas de différence de performances neurocognitives parmi les survivants entre les groupes dépistés et non dépistés.

POINTS CLÉS

Plusieurs pays ont évalué la pertinence de l'introduction de la technologie de MS/MS au dépistage néonatal et/ou les résultats d'un tel dépistage. Différentes méthodologies et combinaisons de ces méthodologies ont été utilisées : revues systématiques de littérature, modélisation, recherche de consensus, études pilotes, programmes à large échelle, évaluation économique. Toutes ces évaluations ont conclu à la pertinence du dépistage néonatal du déficit en MCAD ou à la nécessité de mettre en place des études pilotes pour évaluer celle-ci. Concernant les autres EIM, différentes conclusions ont été atteintes selon le pays ou la région au sein d'un même pays.

4 Déficit en MCAD

Le déficit en acyl-Co-enzyme A déshydrogénase des acides gras à chaîne (MCAD) est une maladie héréditaire qui entrave l'utilisation des graisses comme source d'énergie. Elle se caractérise par un niveau insuffisant d'enzyme MCAD – enzyme nécessaire à la dégradation des acides gras à chaîne moyenne et à la production d'énergie pendant les périodes de jeûne ou de stress physiologique. Les premiers signes et symptômes de cette maladie surviennent généralement pendant la période néonatale ou la petite enfance, le plus souvent au décours d'une infection, et comprennent des vomissements, une léthargie et une hypoglycémie. Les personnes atteintes de déficit en MCAD présentent également un risque élevé de complications telles que convulsions, difficultés respiratoires, problèmes hépatiques, atteinte cérébrale, coma et mort subite.

L'enzyme MCAD intervient dans la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras à chaîne moyenne (c.-à-d. les acides gras contenant 6 à 12 atomes de carbone). Le déficit en MCAD se caractérise par une accumulation d'acides gras à chaîne moyenne qui seront par la suite métabolisés sous forme d'acylcarnitines.

Le déficit en MCAD ne résulte qu'en un blocage partiel et les patients atteints de déficit en MCAD conservent une capacité importante à métaboliser les acides gras. Cela résulte du fait qu'il existe un certain degré de chevauchement dans l'action de certaines enzymes impliquées dans la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras et qu'il existe en outre une voie parallèle de la bêta-oxydation, de capacité limitée, au niveau des péroxysomes (11). En conséquence, cette maladie ne se manifeste généralement que lorsque la bêta-oxydation des acides gras est fortement sollicitée soit parce que les besoins énergétiques sont augmentés (infection ou autre maladie intercurrente, exercice physique, stress), soit parce que l'apport alimentaire est diminué (jeûne, vomissements), soit, comme c'est fréquemment le cas, lorsque les deux conditions sont réunies.

Les premiers cas de déficit en MCAD ont été décrits au début des années 1980 (76). Depuis lors, le déficit en MCAD est devenu l'erreur innée du métabolisme des acides gras la plus fréquemment diagnostiquée. Cette pathologie touche principalement les populations caucasiennes du nord de l'Europe.

4.1 Gène et variants génétiques

Le déficit en MCAD est causé par des mutations du gène *ACADM*. Il se transmet selon un mode autosomal récessif. Le gène *ACADM* est situé sur le bras court (p) du chromosome 1 en position 31. À ce jour, plus de 80 mutations de ce gène ont été identifiées (77). Ce gène porte le numéro d'identification 607008 dans la base de données *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) qui dresse un catalogue des gènes et des mutations génétiques connues chez l'homme (78). Tous les variants de ce gène ne se traduisent pas nécessairement par une réduction de l'activité enzymatique.

La mutation la plus fréquente est la mutation c.985A>G, qui implique le remplacement d'une adénine par une guanine au niveau du nucléotide situé en position 985 du gène *ACADM*. Cette mutation se traduit au niveau de l'enzyme par le remplacement d'une lysine (acide aminé à caractère basique) par un acide glutamique (acide aminé à caractère acide) en position 304, ce qui entraîne une perte de structure de l'enzyme, conduisant ainsi à une diminution importante, voire une perte complète, de l'activité enzymatique. Elle est retrouvée à l'état homozygote chez plus de 80 % des patients de populations d'origine européenne diagnostiqués sur la base des symptômes cliniques. La plupart des autres patients diagnostiqués cliniquement sont des hétérozygotes composites qui possèdent la mutation c.985A>G sur un chromosome et une autre mutation rare du gène *ACADM* sur le chromosome homologue (76,79,80).

À l'état hétérozygote (état de « porteur »), la mutation c.985A>G est fréquente parmi les populations européennes, avec un gradient décroissant du Nord au Sud (81,82). À l'échelle de la France, un gradient Nord-Sud dans la fréquence de la mutation c.985A>G a également été retrouvé (voir 4.3 ci-dessous). La distribution géographique de cette mutation est expliquée par l'apparition de cette mutation dans le nord de l'Europe (effet fondateur).

La fréquence relative des différentes mutations varie cependant selon que l'on considère des populations diagnostiquées sur la base de symptômes cliniques ou de personnes diagnostiquées suite à un dépistage néonatal. Ainsi, alors que la fréquence de l'homozygotie pour la mutation c.985A>G est d'environ 80 % chez les personnes diagnostiquées sur une base clinique, elle est plus faible parmi les personnes déficitaires en MCAD et identifiées au cours d'un dépistage, étant de 60 % en moyenne et variant de 43 % à 71 % selon les études (Tableau 3).

Tableau 3. Fréquence de l'homozygotie pour la mutation c.985A>G parmi les cas de déficit en MCAD diagnostiqués suite à un dépistage néonatal par spectrométrie de masse en tandem

Pays/Région	Nbre de cas	Nbre d'homozygotes	% d'homozygotes	Intervalle de confiance à 95 %	Référence
Allemagne	14	10	71,4 %	41,9 %-91,6 %	Zschocke, 2001 (83)
Allemagne/ Bavière	57	27	47,4 %	34,0 %-61,0 %	Maier, 2005 (84)
Australie/ Nouvelle Galles du Sud	71	42	59,2 %	46,8 %-70,7 %	Wilcken, 2010 (85)
Canada/ Co- lombie britanni- que	10	7	70,0 %	34,7 %-93,3 %	Horvath, 2008 (86)
États-Unis	60	39	65,0 %	51,5 %-76,9 %	Andresen, 2001 (79)
États-Unis/ Nouvelle Angle- terre	47	20	42,6 %	28,3 %-57,8 %	Hsu, 2008 (87)
Pays-Bas	14	10	71,4 %	41,9 %-91,6 %	Derks, 2008 (88)
Royaume-Uni	80*	55	68,8 %	57,4 %-78,7 %	Shortland, 2010 (89)
Données poo- lées	353	210	59,5 %	54,2 %-64,6 %	

Adapté de Grosse *et al.* (80), tableau mis à jour. Les intervalles de confiance (IC) exacts à 95 % pour une distribution binomiale ont été calculés avec Stata v.11.0 (StataCorp, College Station, Texas) afin de rendre compte du degré d'incertitude attaché à ces estimations. * Inclut les phénotypes confirmés et incertains.

Les résultats de dépistage aux États-Unis, en Allemagne et en Australie ont révélé la présence d'une mutation relativement fréquente – c.199T>C – qui n'a pas été retrouvée chez les patients présentant des symptômes cliniques (79,84,90). Des études *in vitro* ont démontré que cette mutation est associée à une réduction de l'activité enzymatique, sans que celle-ci ne présente nécessairement de signification clinique (80).

La corrélation entre le phénotype et le génotype est cependant limitée, et même parmi les homozygotes c.985A>G, l'éventail des manifestations cliniques est variable (91-93). L'association entre phénotype et génotype est probablement modulée par divers facteurs génétiques et environnementaux. Ainsi, par exemple, tous les individus atteints de déficit en MCAD ne sont pas soumis pendant leur enfance à un stress métabolique d'ampleur suffisante pour précipiter une crise métabolique (94).

4.2 Définition de cas et critères diagnostiques

Les critères diagnostiques du déficit en MCAD ont évolué au cours du temps. La mise en évidence d'une réduction de l'activité enzymatique est le critère de référence (*gold standard*) pour le diagnostic des anomalies de l'oxydation des acides gras. La spécificité élevée du profil des acylcarnitines obtenu par MS/MS a cependant entraîné une diminution de l'utilisation des tests enzymatiques pour confirmer un diagnostic chez des personnes présentant une suspicion clinique. Avant l'avènement de la MS/MS, le diagnostic de MCAD se faisait quasiment exclusivement chez des personnes présentant des symptômes cliniques (léthargie, altération de l'état de conscience, hypoglycémie, encéphalopathie ou stéatose hépatique à l'autopsie) combinés à des anomalies biochimiques (80).

Tous les individus atteints de déficit en MCAD ne développent pas de telles manifestations cliniques, qu'il s'agisse de crises métaboliques aiguës ou même de symptômes peu marqués (voir 4.3 ci-dessous). Cet état de fait génère une certaine confusion quant à la définition même du phénotype (caractère observable) (89). À ce jour, le phénotype (c.-à-d. la présence de signes et symptômes spécifiques ou la mise en évidence d'anomalies biochimiques résultant du déficit enzymatique) du déficit en MCAD n'est pas clairement défini même si en pratique clinique, c'est généralement la définition biochimique qui est utilisée (80).

L'utilisation de critères diagnostiques non standardisés complique la comparaison des données provenant de sources diverses. Différents programmes de dépistage utilisent différents algorithmes diagnostiques (80). La présence de deux mutations sévères du gène *ACADM* résultant en l'absence d'activité enzymatique résiduelle est considérée comme un critère diagnostique ; cependant tous les individus dépistés avec un déficit en MCAD ne sont pas soumis à une analyse moléculaire du gène. Certains considèrent qu'un profil des acylcarnitines anormal, répété sur le même échantillon, est un critère diagnostique suffisant ; il n'est cependant pas certain que tous les nouveau-nés identifiés selon de tels critères répondent effectivement aux critères diagnostiques standard (80).

Il n'existe pas de code spécifique pour le déficit en MCAD dans la classification internationale des maladies (CIM-10) (95). Les maladies métaboliques sont classées en sous-catégories, le niveau de ramification le plus fin étant le groupe des maladies du métabolisme des acides gras (code E71.3). Ce code s'applique donc aussi bien au déficit en MCAD qu'à d'autres maladies du même groupe.

4.3 Prévalence

La prévalence à la naissance du déficit en MCAD varie de 1/10 000 à 1/27 000 parmi les populations caucasiennes (Tableau 4) (80,96). La maladie est moins fréquente dans les populations d'origine non européenne. Ainsi, en Asie, aucun cas n'a été trouvé chez près de 80 000 nouveau-nés dépistés en Corée et seuls deux cas ont été identifiés chez plus de 100 000 nouveau-nés dépistés au Japon.

Il n'existe pas de données de prévalence du déficit en MCAD en France. Le chiffre de 1/15 000 est fréquemment cité mais cette estimation ne se base cependant pas sur des données épidémiologiques. Il est cependant vraisemblable que la prévalence en France se situe dans l'intervalle des valeurs extrêmes observées dans les pays voisins ; l'hypothèse a été faite qu'elle se situait entre 1/10 000 et 1/25 000.

Tableau 4. Prévalence à la naissance du déficit en MCAD diagnostiqué suite à un dépistage néonatal

Pays/Région	Nbre total dépistés	Nbre de cas	Prévalence	Intervalle de confiance à 95 %	Référence
Allemagne/ Bavière	524 287	62	1/8 500	1/6 600-1/11 000	Maier <i>et al.</i> , 2005 (84)
Allemagne/ Basse-Saxe, Rhénanie du Nord-Westphalie, etc.	283 408	29	1/9 800	1/6 800-1/14 600	Sander <i>et al.</i> , 2001 (97)
Allemagne/ Bade-Wurtemberg	250 000	16	1/15 600	1/9 600-1/27 300	Schulze <i>et al.</i> , 2003 (40)
Allemagne/ données poolées	1 189 942	120	1/9 900	1/8 300-1/12 100	
Australie/ Nouvelle Galles du Sud	592 785	34	1/17 400	1/12 500-1/25 200	Waddell <i>et al.</i> , 2006 (90)
Autriche	622 489	25	1/24 900	1/16 900-1/38 500	Kasper <i>et al.</i> , 2010 (58)
Canada/ Colombie britannique	121 000	10	1/12 100	1/6 600-1/25 300	Horvath <i>et al.</i> , 2008 (86)
Danemark	170 000	16	1/10 600	1/6 500-1/18 600	Lund, 2005 (98)
États-Unis	6 074 321	382	1/15 900	1/14 400-1/17 600	NNSGRS, 2009 (99,100)
Italie/ Toscane	160 000	6	1/26 700	1/12 300-1/72 700	la Marca <i>et al.</i> , 2008 (61)
Japon	102 200	2	1/51 000	1/14 100-1/421 900	Shigematsu <i>et al.</i> , 2002 (101)
Pays-Bas	66 216	10*	1/6 600*	1/3 600-1/13 800	Derks <i>et al.</i> , 2008 (88)
Portugal	316 243	35	1/9 000	1/6 500-1/13 000	Vilarinho <i>et al.</i> , 2010 (62)
Royaume-Uni	745 000	80†	1/9 300	1/7 500-1/11 600	Shortland <i>et al.</i> , 2010 (89)

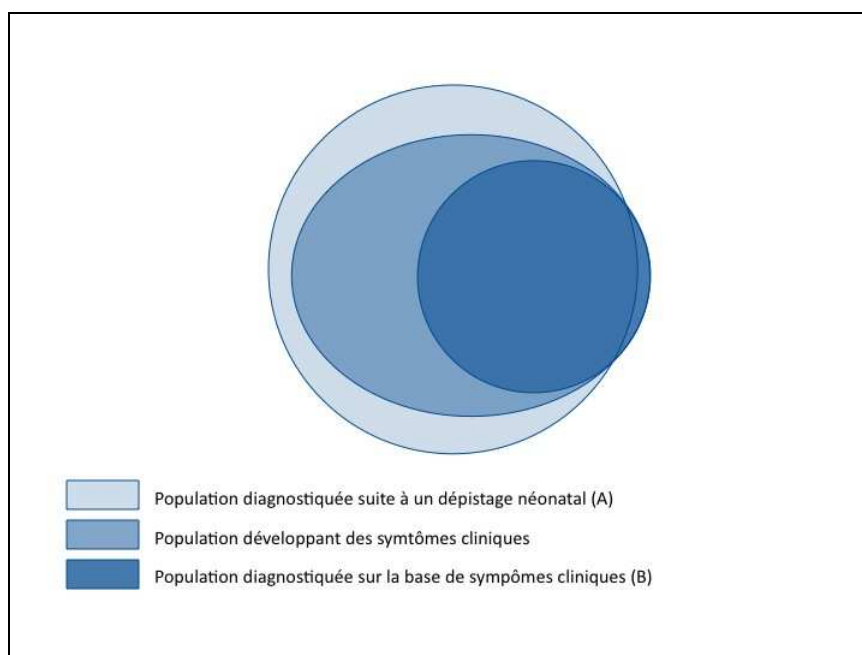
Adapté de Grosse *et al.* (80), tableau mis à jour. Les intervalles de confiance (IC) exacts à 95 % pour une distribution de Poisson ont été calculés avec Stata v.11.0 (StataCorp, College Station, Texas) afin de rendre compte du degré d'incertitude attaché à ces estimations. *Ce chiffre, rapporté dans la publication référencée dans le tableau, exclut 3 cas de forme atténuée de déficit en MCAD. † Ce chiffre comprend 55 cas avec un phénotype certain et 25 cas avec un phénotype incertain.

En raison de la variabilité et du manque de spécificité des symptômes cliniques, le déficit en MCAD est souvent non identifié et, par conséquent, sous-diagnostiqué à l'échelle populationnelle, en l'absence de dépistage néonatal systématique. Les patients diagnostiqués sur la base de symptômes cliniques et les patients diagnostiqués suite au dépistage néonatal constituent deux populations différentes en termes de taille de population, de mutations génétiques et de présentation clinique, la première population étant incluse très largement dans la deuxième (Figure 5). Les individus diagnostiqués suite à un dépistage sont deux à quatre

fois plus nombreux, et ont, en moyenne, un risque plus faible de développer une maladie symptomatique et présentent plus fréquemment des mutations moins associées à des symptômes cliniques.

Le nombre de cas diagnostiqués sur la base de symptômes clinique en France semble être relativement faible : une enquête *ad hoc* auprès des différents centres de référence et de compétence des maladies héréditaires du métabolisme sur le nombre de cas de déficit en MCAD jamais diagnostiqués indique que moins de 70 cas connus étaient connus fin mai 2010. La participation des centres à cette enquête n'a cependant pas été exhaustive.

Figure 5. Population présentant un déficit en MCAD incluant les sous-ensembles suivants : population diagnostiquée suite à un dépistage néonatal (A) ; population développant des symptômes cliniques ; population diagnostiquée sur la base de symptômes cliniques (B)



La petite fraction de cas diagnostiqués sur base de symptômes cliniques mais non diagnostiqués suite à un dépistage néonatal correspond aux nouveau-nés qui décèdent dans les 72 premières heures de vie, avant que le dépistage ne puisse être réalisé.

Des études conduites en Allemagne, en Australie, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni ont permis de comparer la prévalence des cas de déficit en MCAD diagnostiqués sur une base clinique à celle des cas identifiés lors du dépistage (56,88,89,94,102). Dans chacun de ces pays, le nombre d'enfants avec un déficit en MCAD identifiés par dépistage était plus de deux fois supérieur à celui des enfants diagnostiqués sur la base de symptômes cliniques (Tableau 5 et Figure 5) (80). Dans l'étude australienne, l'incidence des diagnostics cliniques a augmenté au cours du temps, passant de 1/56 500 parmi les enfants nés en 1994-1998 à 1/31 400 chez ceux nés en 1998-2002, une explication possible de cette augmentation étant un accroissement de la connaissance et du niveau de conscience de cette maladie parmi les pédiatres (102).

Tableau 5. Comparaison des estimations de la prévalence du déficit en MCAD par dépistage néonatal et par surveillance active des cas diagnostiqués sur la base de symptômes cliniques

Pays	Prévalence des cas diagnostiqués suite à un dépistage néonatal (A) (Réf.)		Prévalence des cas diagnostiqués sur une base clinique (B) (Réf.)		Ratio A/B
Allemagne	1/13 200	Hoffmann <i>et al.</i> , 2004 (56)	1/38 400	Hoffmann <i>et al.</i> , 2004 (56)	2,9
Australie	1/19 200	Wilcken <i>et al.</i> , 2009 (102)	1/44 300	Wilcken <i>et al.</i> , 2009 (102)	2,3
Pays-Bas	1/6 600	Derks <i>et al.</i> , 2008 (88)	1/27 400	Derks <i>et al.</i> , 2005 (82)	4,2
Royaume-Uni	1/9 300	Shortland <i>et al.</i> , 2010 (89)	1/22 200	Pollitt <i>et al.</i> , 1998 (94)	2,4

Adapté de Grosse *et al.* (80), tableau mis à jour.

S'il n'existe pas à l'heure actuelle de données sur la prévalence du déficit en MCAD en France, il existe cependant des études sur la fréquence de certaines mutations du gène *ACADM* (notamment la mutation c.985A>G) en population générale ; ces données sur la fréquence des individus porteurs (hétérozygotes) permettent de calculer la fréquence attendue des nouveaux-nés atteints (homozygotes) en utilisant la formule suivante (11) :

$$\text{fréquence des nouveau-nés atteints} = \frac{1}{4} \times (\text{fréquence des hétérozygotes})^2$$

(homozygote)

La prévalence à la naissance du déficit en MCAD dû à une homozygotie pour la mutation c.985A>G peut ainsi être estimée à 1/22 000 à 1/1 900 000. Il faut cependant noter que la formule utilisée implique une union aléatoire des individus (ce qui n'est généralement pas le cas dans la réalité), que les fourchettes de ces estimations (et *a fortiori* des intervalles de confiance qui s'y rapportent) sont extrêmement larges et qu'il existe d'autres mutations que c.985A>G responsables du déficit en MCAD.

Tableau 6. Fréquence observée du gène c.985A>G en population générale et fréquence calculée de l'homozygotie c.985A>G à la naissance en France

Région, population, référence	Nbre testés	Nbre porteurs de la mutation c.985 A>G	Fréquence observée de la mutation c.985A>G	Intervalle de confiance à 95 %	Fréquence calculée de l'homozygotie c.985A>G	Intervalle de confiance à 95 %
Paris, donneurs de sang, Fromenty <i>et al.</i> , 1996 (103)	444	6	1/74	1/34-1/201	1/22 000	1/4 700-1/161 600
Normandie, nouveau-nés, Lecoq <i>et al.</i> , 1996 (104)	2 000	17	1/118	1/74-1/202	1/55 400	1/21 700-1/162 700

Tableau 6. Fréquence observée du gène c.985A>G en population générale et fréquence calculée de l'homozygotie c.985A>G à la naissance en France

Région, population, référence	Nbre testés	Nbre porteurs de la mutation c.985 A>G	Fréquence observée de la mutation c.985A>G	Intervalle de confiance à 95 %	Fréquence calculée de l'homozygotie c.985A>G	Intervalle de confiance à 95 %
Aquitaine, nouveau-nés, Ged <i>et al.</i> , 1995 (105)	4 180	20	1/209	1/136-1/342	1/174 700	1/73 400-1/467 500
Lyon, nouveau-nés, Ged <i>et al.</i> , 1995 (105)	2 760	4	1/690	1/270-1/2 532	1/1 904 000	1/291 000 - 1/25 600 000

Les intervalles de confiance exacts à 95 % pour une distribution binomiale ont été calculés avec Stata v.11.0 (StataCorp, College Station, Texas) afin de rendre compte du degré d'incertitude attaché à ces estimations.

4.4 Histoire naturelle de la maladie (non traitée)

4.4.1 Signes cliniques

Cliniquement, le déficit en MCAD se caractérise par des symptômes aigus avec hypoglycémie hypocétotique qui surviennent lors d'un jeûne prolongé ou d'un stress (exercice, maladie, infection). La sévérité des crises est très variable. Les formes cliniques les moins graves se limitent à des épisodes d'hypoglycémie isolés. Le plus souvent cependant, les crises évoluent de manière progressive et présentent un caractère sévère. Les premiers symptômes comprennent léthargie, vomissements et encéphalopathie. Dans environ la moitié des cas, ces symptômes s'accompagnent d'une augmentation du volume du foie (hépatomégalie) et d'anomalies biochimiques comme une augmentation de la concentration en ammoniac dans le sang. Des convulsions, un coma, une apnée et un arrêt cardiaque peuvent ensuite survenir. Dans d'autres cas, le décès peut survenir de manière soudaine, souvent au cours de la nuit, auquel cas le décès est parfois attribué à une mort subite du nourrisson (11).

Les épisodes de décompensation se produisent quasiment toujours avant l'âge de 6 ans, le plus souvent entre l'âge de 3 mois et de 3 ans. La maladie peut cependant se manifester précocement chez le nouveau-né (80,106). En Australie, parmi 20 patients diagnostiqués sur une base clinique pendant la période 1976-1993, 8 (40 %) ont présenté un épisode d'hypoglycémie aigu entre 1 et 3 jours de vie (106).

La maladie peut également, dans de rares cas, se manifester à l'âge adulte. Une revue de littérature a ainsi identifié 14 cas diagnostiqués pour la première fois à l'âge adulte (107). La survenue des symptômes était liée à la présence de facteurs déclenchants comme une opération chirurgicale, un exercice physique important ou la prise d'alcool. Un tel cas a été décrit en France chez un homme de 33 ans, alcoolique chronique, qui présentait des troubles du rythme cardiaque sévères, une insuffisance rénale, une atteinte musculaire, et un œdème cérébral (108). Plusieurs cas de décès ont été rapportés chez des adultes qui n'avaient jamais été diagnostiqués préalablement et qui sont morts suite à un stress métabolique. Bien que de telles situations soient très rares, elles surviennent probablement plus fréquemment qu'elles ne sont décrites (85).

Deux tiers (74) à trois quarts (80) des individus déficients en MCAD développent une crise de décompensation métabolique en l'absence de dépistage. Dans une étude au Royaume-Uni sur 100 600 échantillons provenant d'enfants nés entre 1991 et 1993 testés rétrospecti-

vement par MS/MS, un déficit en MCAD a été identifié chez 8 enfants âgés de 7 à 9 ans (109). Parmi ces 8 enfants, 4 (50 %) avaient souffert de crises métaboliques sévères conduisant à une encéphalopathie ou au décès et 6 (75 %) avaient présenté des symptômes cliniques. En Australie, sur 1,5 million d'enfants nés entre 1994 et 2002 testés rétrospectivement, 35 ont été identifiés avec un déficit en MCAD. Parmi ces 35 cas, 24 (66,6 %) avaient souffert d'un épisode de décompensation métabolique sévère avant l'âge de 4 ans, dont 5 étaient décédés (74).

La fréquence avec laquelle les enfants atteints de déficit en MCAD développent des symptômes peut également être appréhendée en examinant les données de fratries des nouveau-nés diagnostiqués suite à un dépistage néonatal (80). Ainsi, en Nouvelle-Angleterre aux États-Unis, le dépistage en cascade des membres des familles de 20 enfants diagnostiqués par dépistage néonatal a identifié 7 cas de déficit en MCAD chez des frères et sœurs plus âgés (110). Parmi ces 7 cas, 3 (43 %) présentaient des signes cliniques de la maladie y compris des épisodes d'hypoglycémie et de léthargie extrême et 2 d'entre eux avaient un retard de langage. Ces données n'incluent pas les frères et sœurs plus âgés qui seraient décédés des suites d'un déficit en MCAD. Dans une autre étude de fratrie, au Royaume-Uni, 4 sur 6 frères et sœurs atteints présentaient des symptômes de déficit en MCAD et 4 cas supplémentaires étaient décédés avec des symptômes compatibles avec un déficit en MCAD (94), soit au total, 8 cas sur 10 (80 %) présentaient des symptômes.

4.4.2 Mortalité

L'évolution des cas diagnostiqués suite à un épisode clinique, généralement associé à une crise d'hypoglycémie hypocétotique, a été évaluée dans plusieurs études à l'époque où le dépistage néonatal n'était pas disponible. Si dans les études les plus anciennes, 20 % à 25 % des patients qui présentaient des symptômes mouraient au cours du premier épisode clinique, dans des études plus récentes, les estimations sont plus faibles, de l'ordre de 10 à 20 % (80,85,111). D'après l'ensemble des données disponibles, la mortalité des cas présentant des symptômes cliniques peut être estimée à 20 % en moyenne, variant de 10 % à 26 % selon les études (Tableau 7) (74,80,85,94,102,106,112-114). Il faut noter que l'estimation de la mortalité dépend de la durée de suivi des patients. Ainsi par exemple, le risque de décès observé était plus faible dans l'étude allemande de Klose *et al.* (10 %) où la durée de suivi était inférieure à 1 an que dans l'étude australienne de Wilcken *et al.* où les patients ont été suivis jusqu'à l'âge de 6 ans ou dans l'étude néerlandaise de Derks *et al.* où la durée médiane de suivi était de 12,4 ans (102,112,114).

Dans une proportion importante de cas, le diagnostic est établi *post mortem* (p. ex. 23 % dans l'étude de Wilcken *et al.* (74)). Par ailleurs, une proportion non négligeable de décès survient précocement chez le nouveau-né. Parmi les 40 patients diagnostiqués avant la mise en place du dépistage en Australie, 3 (8 %) sont décédés au cours des premières 72 heures de vie (115) (voir discussion sur la mortalité périnatale précoce en l'absence et en présence du dépistage en 4.6.2).

L'âge moyen au décès des cas diagnostiqués cliniquement est de 14 mois (116). Il est cependant possible qu'il y ait des enfants non diagnostiqués qui décèdent plus précocement. Si le déficit en MCAD a été incriminé dans la mort subite du nourrisson, sa contribution à l'ensemble des morts subites du nouveau-né semble être peu importante. Ainsi par exemple, dans une étude réalisée en Normandie parmi 225 nourrissons décédés de mort subite et autopsiés, aucun n'était homozygote et un seul était hétérozygote pour la mutation c.985A>G (104).

Tableau 7. Pourcentage de décès parmi les cas de déficit en MCAD diagnostiqués sur la base de symptômes cliniques

Pays	Période	Nbre de cas de MCAD diagnostiqués sur une base clinique	Nbre de décès	% de décès	Intervalle de confiance à 95 %	Référence
France*	< 1992	53	14	26,4 %	15,3 %-40,3 %	Touma et Charpentier, 1992 (113)
États-Unis	< 1994	120	23	19,2 %	12,6 %-27,4 %	Iafolla <i>et al.</i> , 1994 (117)
Australie	1975-1993	20	5	25,0 %	8,9 %-41,1 %	Wilcken <i>et al.</i> , 1994 (106)
Royaume-Uni	1994-1996	62	10	16,1 %	8,0 %-27,7 %	Pollitt et Léonard, 1998 (94)
Allemagne	1999-2000	20	2	10,0 %	1,2 %-31,7 %	Klose <i>et al.</i> , 2002 (112)
Australie	1994-2002	35	6	17,1 %	6,6 %-33,6 %	Wilcken <i>et al.</i> , 2007, 2009 (74,102)
Pays-Bas	< 2003	120	26	21,7 %	14,7 %-30,1 %	Derks <i>et al.</i> , 2006 (114)
Données poolées		430	86	20,0 %	16,3 %-24,1 %	

Adapté de Grosse *et al.* (80), tableau mis à jour. Les intervalles de confiance (IC) exacts à 95 % pour une distribution binomiale ont été calculés avec Stata v.11.0 (StataCorp, College Station, Texas) afin de rendre compte du degré d'incertitude attaché à ces estimations.

* Revue des cas connus et publiés à l'époque de la publication en France et à l'étranger.

Le risque de décès en l'absence de dépistage néonatal chez l'ensemble des patients atteints de déficit en MCAD peut être estimé en multipliant le risque de décompensation métabolique (*i.e.* 67 % à 75 %, voir 4.4.1) par le risque de décès parmi les patients qui développent une décompensation métabolique (*i.e.* 20 %, voir Tableau 7), soit un risque de 13 % à 15 %. Cette estimation est proche des estimations faites par Wilcken *et al.* (12 %) (voir aussi commentaire de Grosse et Dezateux (118)).

4.4.3 Complications neurologiques et autres séquelles

Les études réalisées du temps où le dépistage néonatal n'était pas disponible indiquent que 20 % à 30 % des patients qui avaient survécu à un épisode de décompensation métabolique présentaient une morbidité importante comprenant fréquemment un retard de développement et un handicap mental (85). Des différences de définition rendent cependant ces études difficilement comparables (80). Dans les études les plus anciennes, la proportion de patients ayant survécu à une crise métabolique aiguë qui présentaient un retard mental était estimée à environ 20 % mais une étude australienne prospective récente suggère que cette proportion est en réalité moins importante (74,85). Les auteurs de la publication suggèrent que ce résultat provient d'un meilleur niveau de conscience du déficit en MCAD en Australie au cours des années récentes. Sur l'ensemble des études disponibles, la proportion de patients présentant un handicap neurocognitif quel que soit le degré de ce handicap est estimée à 17 %, variant de zéro à 33 % selon les études, et la proportion présentant un handi-

cap sévère (retard mental) est estimée à 7 %, variant de zéro % à 16 % selon les études (Tableau 8).

Comme le souligne Grosse, tous les cas de retard mental chez les enfants atteints de déficit en MCAD ne peuvent pas être attribués à ce déficit métabolique (80). En effet, la prévalence du retard mental (quotient intellectuel [QI] < 70) dans la population générale est estimée à 2 % à 3 % et celle du retard mental modéré à sévère (QI < 50) à 0,5 % (119). En soustrayant ces taux de base des chiffres trouvés plus haut, le risque de retard mental peut être estimé à 6 %. En l'absence de dépistage néonatal, le risque global de retard mental chez l'ensemble des enfants atteints de déficit en MCAD peut être estimé en multipliant le risque de crise métabolique (67 % à 75 %) par le risque de retard mental dû au déficit en MCAD chez les survivants à une crise métabolique (6 %), soit 4 % à 5 %.

Tableau 8. Pourcentage d'enfants déficients en MCAD et ayant survécu à une crise métabolique aiguë développant un déficit neurocognitif

Pays/Région, référence	Période	Nbre de MCAD	Tout déficit neurocognitif			Déficit neurocognitif sévère*		
			N	%	IC à 95 %	N	%	IC à 95 %
États-Unis, lafolla <i>et al.</i> , 1994 (117)	< 1994	73	23	31,5 %	8,8 %-27,0 %	12	16,4 %	8,8%-27,0 %
France, Touma et Charpentier, 1992 (113)	< 1992	65	0	0 %		0	0 %	
Australie, Wilcken <i>et al.</i> , 1994 (106)	1975-1993	15	5	33,3 %	11,8 %-61,6 %	1	6,7 %	0,2 %—31,9 %
États-Unis/ Nouvelle-Angleterre, Waisbren <i>et al.</i> , 2003 (110)	1994	5	0	0 %		0	0 %	
Royaume-Uni, Pollitt et Léonard, 1998 (94)	1994-1996	36	6	16,7 %	6,4 %-32,8 %	3	8,3 %	1,8 %-22,5 %
Australie, Wilcken <i>et al.</i> , 2009 (102)	1994-2002	29	1†	3,4 %	0,0 %-17,8 %	1†	3,4 %	0,0 %-17,8 %
Pays-Bas, Derks <i>et al.</i> , 2006 (114)	< 2003	128	24	18,8 %	12,4 %-26,6 %	7	5,5 %	2,2 %-10,9 %
Données poolées		351	58	16,5 %	12,8 %-20,8 %	23	6,6 %	4,2 %-9,7 %

Adapté de Grosse *et al.* (80), tableau mis à jour. IC : intervalle de confiance ; les IC exacts à 95 % pour une distribution binomiale ont été calculés avec Stata v.11.0 (StataCorp, College Station, Texas) afin de rendre compte du degré d'incertitude attaché à ces estimations.

* Retard mental ; † retard mental léger.

L'autre forme de déficit du développement qui a été décrite chez les enfants atteints de déficit en MCAD est l'infirmité motrice cérébrale. Ce risque a été estimé par Grosse à 9 % parmi lesquels 6 % auraient également un retard mental et 3 % ne présenteraient pas de déficit cognitif (80). Cette estimation n'est cependant basée que sur une seule étude (117) et comporte donc un degré d'incertitude important. D'après une revue récente par Wilcken, le risque de morbidité intellectuelle ou autre parmi les survivants à un épisode de décompensation métabolique est faible (85). Dans l'étude aux Pays-Bas sus-citée, après avoir été dia-

agnostiqués, une proportion importante (44 sur 80) des patients se plaignaient de problèmes chroniques tels que la fatigue, des douleurs musculaires, des problèmes de digestion après l'ingestion de graisses. Toujours dans la même étude, 11 patients ont subi un bilan cardiologique, bilan qui s'est révélé normal chez tous ces patients.

4.5 Traitement et prévention

La prise en charge à long terme du déficit en MCAD consiste en un traitement préventif sous forme de mesures diététiques visant d'une part à éviter les périodes de jeûne et d'autre part à augmenter l'apport en hydrates de carbone lorsque l'enfant se trouve en situation où ses besoins énergétiques sont augmentés (infection, stress, effort physique, intervention chirurgicale). Lorsqu'il est instauré précocement, ce traitement, préventif est remarquablement efficace, réduisant la morbidité et la mortalité à quasiment zéro. Le régime alimentaire est essentiellement normal en évitant toutefois des apports élevés en graisses. L'éviction des périodes de jeûne est particulièrement importante pendant les premiers mois de la vie, les mesures à prendre devenant moins strictes avec l'âge (120). Ainsi, à l'âge adulte, un jeûne de 24 heures n'entraînera généralement pas de conséquences.

Si certains patients présentent des variants génétiques atténués, il est difficile de prédire le phénotype à partir du génotype. Dès lors et étant donné que la prise en charge n'interfère que de façon très marginale avec un mode de vie normale, il est plus simple (et probablement moins risqué) de demander à tous les patients de suivre les conseils diététiques, quel que soit le génotype, même si au final, tous les patients ne nécessitent pas un tel traitement (111). Cette approche n'entraîne pas de risque potentiel, si ce n'est un risque très faible de surpoids (111,114).

Les épisodes aigus doivent être traités en urgence par une perfusion intraveineuse de glucose à 10 % afin de rétablir l'équilibre homéostatique. Les complications telles que l'apnée, l'arrêt cardiaque et l'œdème cérébral doivent être traitées par les traitements standard appropriés (111).

Les patients atteints de déficit en MCAD sont souvent traités par des suppléments alimentaires en L-carnitine (76), notamment aux États-Unis. D'autres auteurs conseillent de ne traiter que les patients qui ont un déficit plasmatique en carnitine. Il n'existe cependant pas de consensus parmi les experts sur l'utilité de la carnitine ni d'étude de bonne qualité démontrant la preuve de son efficacité (11,121). Une étude réalisée au Royaume-Uni a montré que dans ce pays, 36 % des patients atteints de déficit en MCAD sont traités en routine par la L-carnitine (122). La réalisation d'essais contrôlés randomisés a été recommandée par plusieurs auteurs (75,121).

4.6 Dépistage néonatal

4.6.1 Test de dépistage et performances du test

La MS/MS est la seule technique permettant de dépister le déficit en MCAD. Le dépistage par MS/MS est basé sur la mesure de l'octanoylcarnitine (carnitine comprenant une chaîne à 8 atomes de carbone – C8), tantôt seule, tantôt en association avec d'autres acylcarnitines (et leurs ratios).

Il n'existe cependant pas de standardisation des algorithmes de dépistage (métabolites analysés et seuils, et critères de rappel) entre les différents programmes. Une enquête par Rhead auprès de 25 programmes de dépistage néonatal dans le monde a constaté que la valeur seuil de C8 (associée ou non à d'autres critères) au-delà de laquelle le dépistage du MCAD était considéré comme positif variait de 0,2 µmol/L à 1 µmol/L, la médiane et la moyenne étant de 0,5 µmol/L (96).

D'autres facteurs peuvent également influencer les performances du test de dépistage. Il s'agit notamment de la variabilité génétique et de la fréquence et la distribution des diverses mutations dans les différentes populations (voir 4.1). Les nouveau-nés homozygotes pour la mutation c.985A>G ont des taux plus élevés en C8 que les nouveau-nés hétérozygotes composites ayant la mutation c.985A>G sur un chromosome et une autre mutation du gène sur l'autre chromosome (96).

Le moment du prélèvement peut également influencer les résultats du test. Il est important que le test se fasse dans les premiers jours de vie, qui correspondent à une période de catabolisme intense au cours de laquelle la concentration en C8 est maximale. Dans l'enquête de Rhead mentionnée ci-dessus (96), l'âge moyen au moment du prélèvement variait de 29 à 65 heures selon le programme, avec cependant un prélèvement nettement plus tardif au Royaume-Uni (120 à 168 heures, soit 5 à 7 jours) et dans un moindre mesure en Suisse (72 à 96 heures).

Les faux négatifs semblent être rares (123). Les faux positifs, également peu fréquents, peuvent se produire chez des enfants malades, chez des prématurés, chez des enfants recevant des suppléments en carnitine, ou encore chez des hétérozygotes (111).

Les données sur la performance de la MS/MS pour le dépistage sélectif du déficit en MCAD ont été extraites de 10 études (39,40,86-88,109,124-127). Le Tableau 9 présente pour chacune de ces études le nombre de tests de dépistage positifs, le nombre de vrais positifs, la prévalence du déficit en MCAD, la valeur prédictive positive (VPP)¹⁸, la spécificité¹⁹ de la MS/MS pour le déficit en MCAD, ainsi que les métabolites marqueurs et les valeurs seuils utilisés.

Tableau 9. Résultats de la performance de la MS/MS pour le dépistage du déficit en MCAD

Pays Région	Référence	Nbre tests	Tests de dépistage +	Vrais +	Prévalence	VPP (%)	Spécificité (%)	Métabolites et valeurs seuils
Allemagne Bade-Wurtemberg	Schulze <i>et al.</i> , 2003 (40)	250 000	62	16	1/15 600	25,81	99,98	C8 > 0,32µmol/L C6 > 0,21µmol/L C10:1> ,28µmol/L C10> 0,48µmol/L C8/C2 > 0,02 C8/C10 > 1,8 C8/C12 > 1,6
Australie Nouvelle-Galles du Sud	Carpenter <i>et al.</i> , 2001 (124)	275 653	23	11	1/25 100	47,83	> 99,99	C8 ≥ 1µmol/L
Canada, Colombie-Britannique	Horvath <i>et al.</i> , 2008 (86)	121 000	17	10	1/12 000	58,82	99,98	C8 > 0,38µmol/L
États-Unis Pennsylvanie, Caroline du Nord	Chace <i>et al.</i> , 1997 (39)	283 803	16	16	1/17 700	100	100	C8 > 0,3µmol/L et C8/C10 > 2
États-Unis Nouvelle Angleterre	Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 (127) *	184 000	52	10	1/18 400	19,23	99,98	C8 > 0,5µmol/L
États-Unis	Hsu <i>et al.</i> ,	713 522	113	47	1/15 200	41,59	99,99	C8 > 0,5µmol/L

¹⁸Probabilité qu'un individu ayant un test de dépistage positif soit réellement malade, c.-à-d. le nombre de vrais positifs sur le nombre de tests positifs total.

¹⁹ Capacité du test à exclure correctement les vrais négatifs, c.-à-d. le nombre d'individus non malades ayant un test négatif sur le nombre total d'individus non malades.

Tableau 9. Résultats de la performance de la MS/MS pour le dépistage du déficit en MCAD

Pays Région	Référence	Nbre tests	Tests de dépistage +	Vrais +	Prévalence	VPP (%)	Spécificité (%)	Métabolites et valeurs seuils
Nouvelle Angleterre	2008 (87)							
États-Unis Californie	Feuchtbaum <i>et al.</i> , 2006 (125)	353 894	15	13	1/27 200	86,67	> 99,99	Non précisé
États-Unis Caroline du Nord	Frazier <i>et al.</i> , 2006 (126)	239 515	17	17	1/14 100	100	100	C8 > 0,73µmol/L et C8/C10 > 3
Pays-Bas	Derks <i>et al.</i> , 2008 (88)	66 216	28	14	1/4 730	50,00	99,98	C8 > 0,3µmol/L
Royaume-Uni	Pourfarzam <i>et al.</i> , 2001(109)	100 600	8	8	1/12 600	100	100	C8 > 0,3µmol/L et C8/C6 > 4

MS/MS : spectrométrie de masse en tandem ; VPP : valeur prédictive positive ; C8 : octanoylcarnitine ; C6 : hexanoylcarnitine ; C10 : décanoylcarnitine ; C10:1 : décenoylcarnitine ; C2 : acétylcarnitine. La spécificité n'était pas présentée dans la plupart des études référencées et a été calculée sur la base des données disponibles. * Les données de cette étude sont incluses dans l'autre étude conduite en Nouvelle-Angleterre (87) présentée dans ce tableau.

La plupart de ces études ne permettent pas de détecter les faux négatifs et donc de calculer la sensibilité (voir page 28). Cependant, celle-ci est généralement considérée comme étant de l'ordre de 100 % (128).

Comme le montre le Tableau 9, la spécificité du test est très élevée, variant de 99,98 % à 100 %. Il existe une hétérogénéité entre les études sur les résultats des valeurs prédictives positives (VPP, 19,23 % – 100 %), avec une médiane d'environ 50 %. Ces résultats sont en accord avec ceux retrouvés dans l'enquête de Rhead où la VPP variait de 7 % à 100 %, la majorité des programmes annonçant des VPP entre 35 % et 100 % (96). Dans cette même enquête, le taux de rappel variait considérablement d'un programme à l'autre, de 0,001 % à 0,2 %. Comme il est évoqué plus haut, cette hétérogénéité peut s'expliquer par l'utilisation de différents marqueurs métaboliques et valeurs seuils, ainsi que par la variabilité génétique de la maladie à travers le monde.

Un diagnostic doit toujours être confirmé par d'autres tests réalisés sur d'autres échantillons biologiques. Ces tests comprennent : un profil répété des acylcarnitines, un dosage des acides organiques dans les urines, une analyse d'ADN et éventuellement une étude d'activité enzymatique (111). Ici encore, les algorithmes de dépistage et les modalités diagnostiques varient d'un programme à l'autre (voir exemples du Royaume-Uni, de la Suisse et de l'Australie en annexe 6).

Une élévation du taux de C8 ou d'autres métabolites marqueurs du déficit en MCAD peuvent également révéler d'autres EIM dont le déficit multiple des déshydrogénases à FAD (flavine adénine dinucléotide) (MAD) connu également sous le nom d'acidurie glutarique de type II (GA-II), le déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase (M/SCHAD), et le déficit kétoacyl-CoA thiolase des acides gras à chaîne moyenne (MCKAT) (129). Ces maladies font partie des maladies cibles secondaires définies par l'ACMG (13). Le déficit en MAD multiple bloque non seulement l'oxydation des acides gras mais aussi l'oxydation de certains acides aminés. La prévalence de cette maladie n'est pas connue ; elle est cependant plus rare que le déficit en MCAD. L'histoire naturelle est mal connue. Les formes néonatales sont généralement létales. Le traitement consiste à éviter le jeûne et à suivre un régime modérément restreint en protéines, pauvre en graisse et supplémenté en carnitine. Les résultats du traitement sont variables. Concernant le M/SCHAD, seuls quelques cas confirmés ont été rapportés, l'histoire naturelle n'est pas connue et le traitement est similaire à celui des autres déficits de

la bêta-oxydation des acides gras. Quant au déficit en MCKAT, un seul cas a été décrit à ce jour, l'histoire naturelle n'est pas connue et les options de traitement sont similaires à celles des autres déficits de la bêta-oxydation des acides gras. L'examen du profil complet des acylcarnitines permet d'établir le diagnostic différentiel de ces EIM.

4.6.2 Efficacité du dépistage néonatal du déficit en MCAD

Si des études pilotes et des programmes ont montré que la sensibilité et la spécificité du dépistage néonatal du déficit en MCAD par MS/MS étaient excellentes, l'utilité clinique d'un tel programme de dépistage se mesure en termes d'impact sur l'état de santé.

Il n'existe pas d'essai randomisé sur le dépistage néonatal par MS/MS. Dès lors, l'évaluation de l'utilité du dépistage se fait en comparant l'évolution de l'état de santé des individus diagnostiqués suite à un dépistage néonatal à celui des individus diagnostiqués sur la base de symptômes cliniques ou dans des études de fratries. Cette évaluation est rendue difficile parce que, ainsi qu'il est mentionné en 4.3 plus haut, le taux de diagnostics est environ deux fois plus élevé suite au dépistage et parce que la distribution des mutations diffère entre ces deux populations.

Il faut également noter que bien que des programmes de dépistage aient été mis en place depuis plusieurs années dans plusieurs pays et aient dépisté des millions d'enfants, il n'existe que très peu de données de suivi systématique à long terme des enfants dépistés (118). Il existe encore moins de données comparant le suivi à long terme des enfants dépistés à celui des enfants diagnostiqués sur la base de symptômes cliniques.

Une étude allemande (130) a comparé l'incidence des crises métaboliques sévères et des décès chez les patients homozygotes pour la mutation c.985A>G diagnostiqués en Bavière suite au dépistage néonatal (29 enfants suivis pendant une durée médiane de 24 mois) à celle de 7 patients homozygotes pour la même mutation et diagnostiqués rétrospectivement en Angleterre (109). La survenue d'événements indésirables était significativement moins élevée parmi les 29 patients diagnostiqués par dépistage néonatal (2 décès dont 1 attribué au déficit en MCAD et 1 crise métabolique sévère, soit 7 %) que parmi les 7 patients diagnostiqués rétrospectivement (1 décès et 3 crises métaboliques sévères, soit 57 %). La mortalité parmi les patients dépistés en Allemagne (1 sur 29, soit 3 %) était similaire à celle décrite dans une étude en Nouvelle-Angleterre (4 %) où 2 décès (à 11 et à 33 mois) liés au déficit en MCAD ont été observés parmi les 47 enfants diagnostiqués avec un déficit en MCAD dans le cadre du programme de dépistage néonatal (87).

Une étude canadienne (86) a comparé l'évolution clinique des patients diagnostiqués suite au dépistage néonatal en Colombie-Britannique en 2003-2006 (10 patients dont 7 homozygotes pour la mutation c.985A>G, avec une durée moyenne de suivi de 20,5 mois) à celle des 2 patients diagnostiqués dans la même province au cours des 3 années précédentes. Alors qu'aucun des 10 enfants diagnostiqués suite au dépistage n'avait présenté de crise métabolique sévère et tous avaient un développement psychomoteur normal, 1 des 2 enfants diagnostiqués sur une base clinique avait souffert d'une crise métabolique sévère pendant la période néonatale et avait des difficultés d'apprentissage à l'âge de 6 ans.

En Australie, Wilcken *et al.* (74) ont analysé l'évolution clinique des 41 enfants diagnostiqués suite au dépistage pendant la période 1998-2002 et l'ont comparée à celle des enfants nés pendant la période 1994-2002, non dépistés et diagnostiqués sur la base de symptômes cliniques ou suite à la découverte de la maladie parmi la fratrie. Le groupe d'enfants non dépistés comprend ceux nés pendant la période 1994-1998, c'est-à-dire avant l'instauration du dépistage et ceux nés pendant la période 1998-2002 dans les États qui n'avaient pas encore mis en place le dépistage. Le risque cumulé de décès ou de décompensation métabolique sévère à l'âge de 2 ans était 4 fois moindre parmi les enfants dépistés (risque relatif : 0,26 ; IC 95 % : 0,07-0,97). Ces résultats se confirment dans une étude récente qui a suivi les mêmes cohortes d'enfants jusqu'à l'âge de 6 ans où le risque de décès parmi les patients défi-

cients en MCAD connus mais non dépistés était de 14 % (5/35 dont 2 décès en période néonatale) comparé à 4 % (1/24 dont 1 décès néonatal) parmi les patients dépistés (102).

Parmi les survivants, le risque cumulé de survenue d'événements morbides à l'âge de 6 ans était cependant faible : un seul patient (non dépisté) présentait des difficultés d'apprentissage légères et aucun autre problème n'a été identifié. La même équipe australienne a comparé le fonctionnement neuropsychologique des enfants atteints de déficit en MCAD diagnostiqués par dépistage (n = 13) à ceux diagnostiqués cliniquement (n = 12) (131). Aucun de ces deux groupes d'enfants ne montrait de déficit intellectuel. Cependant, le groupe non dépisté présentait de moins bonnes capacités dans l'expression verbale et dans la réalisation de certaines tâches.

Comme indiqué plus haut (4.4.3), le risque de séquelles neurologiques parmi les enfants non dépistés mais diagnostiqués sur la base de symptômes cliniques est plus faible dans l'étude australienne de Wilcken décrite ci-dessus que dans des études plus anciennes, y compris une étude plus ancienne conduite en Australie (118). Wilcken suggère d'ailleurs que l'amélioration du pronostic des patients non dépistés est probablement due à une augmentation du niveau de conscience de la maladie en Australie au cours des années récentes. Comme le soulignent Grosse et Dezateux (118), d'autres études de suivi à long terme parmi des populations dépistées et non dépistées dans d'autres pays sont nécessaires, compte tenu du fait que les enfants mal suivis ou perdus de vue ont une probabilité plus importante de handicap que les enfants suivis régulièrement.

Ainsi que mentionné précédemment (4.4.2), une certaine proportion de nouveau-nés atteints de déficit en MCAD va développer une crise métabolique sévère et mourir au cours des 72 premières heures de vie, c'est-à-dire avant que les résultats du dépistage aient pu être disponibles. Dans l'étude australienne de Wilcken (115), la proportion de décès avant 72 heures de vie est de 2 % (1/41) parmi les enfants dépistés et de 8 % (3/40) chez les enfants non dépistés. Même si ces deux populations de patients diffèrent et que la différence de mortalité observée n'est pas statistiquement significative, on peut penser que l'instauration du dépistage améliore la connaissance du déficit en MCAD parmi les personnels des services de néonatalogie et, de ce simple fait, fasse diminuer le nombre de décès en période néonatale précoce. Le nombre de décès néonataux semble d'ailleurs diminuer au cours du temps : le seul décès néonatal observé dans la cohorte de nouveau-nés dépistés en Australie s'est produit peu après l'instauration du dépistage. En outre, d'autres études ont mis en évidence des taux de mortalité néonatale précoce plus faibles. En Nouvelle-Angleterre, aucun décès néonatal n'a été observé parmi les 47 patients dépistés avec un déficit en MCAD (87). En regroupant les données australiennes et de Nouvelle-Angleterre citées ci-dessus, on arrive à 1 décès néonatal précoce parmi les 88 nouveau-nés atteints de déficit en MCAD diagnostiqués suite au dépistage néonatal (soit un taux de 1,1 %). Grosse estime qu'en présence d'un programme de dépistage néonatal du MCAD, 1 % à 2 % des nouveau-nés atteints décèdent dans les 72 premières heures de vie (Grosse S. [CDC, Atlanta, USA] communication personnelle 18/12/2010).

Une question importante et sans réponse à ce jour est de savoir dans quelle mesure les enfants qui ne sont pas homozygotes pour la mutation c.985A>G bénéficient du dépistage et de la prise en charge (118).

Enfin, il faut souligner que les résultats cliniques à long terme d'un programme de dépistage sont conditionnés par la qualité du suivi et de la prise en charge des cas dépistés. Une étude dans l'État de New York a montré que plus d'un quart des patients diagnostiqués avec un déficit en MCAD par dépistage néonatal ont présenté des épisodes de léthargie ou d'hypoglycémie importants au décours d'une maladie intercurrente, qui ont nécessité une hospitalisation en période néonatale (93).

POINTS CLÉS

Le déficit en MCAD est une maladie héréditaire, à transmission autosomique récessive, qui entrave l'utilisation des graisses comme source d'énergie. L'enzyme MCAD est nécessaire à la dégradation des acides gras à chaîne moyenne et à la production d'énergie pendant les périodes de jeûne ou de stress physiologique. En conséquence, le déficit en MCAD ne se manifeste généralement que lorsque les besoins énergétiques sont augmentés ou que l'apport alimentaire est diminué ou, comme c'est souvent le cas, lorsque les deux se produisent à la fois.

Il existe une variabilité génétique et clinique importante. La relation entre génotype et présentation clinique est limitée et est probablement modulée par divers facteurs génétiques et environnementaux. Tous les individus atteints de déficit en MCAD ne sont pas soumis pendant l'enfance à un stress métabolique d'ampleur suffisante pour précipiter une crise métabolique.

La prévalence à la naissance du déficit en MCAD est comprise entre 1/10 000 et 1/26 000 dans les populations d'origine européenne. En raison de la variabilité et du manque de spécificité des symptômes cliniques, le déficit en MCAD est souvent non identifié et est sous-diagnostiqué en l'absence de dépistage néonatal systématique. Comparés aux individus diagnostiqués sur la base de symptômes cliniques, ceux diagnostiqués suite à un dépistage – environ deux fois plus nombreux – ont en moyenne un risque plus faible de développer une maladie symptomatique et présentent plus fréquemment des mutations moins délétères.

Cliniquement, le déficit en MCAD se caractérise par des symptômes aigus qui surviennent lors d'un jeûne prolongé ou d'un stress (maladie, effort physique). Deux tiers à trois quarts des individus atteints de déficit en MCAD développent une crise de décompensation métabolique en l'absence de dépistage. La sévérité des crises est très variable. Les formes cliniques les moins graves se limitent à des épisodes d'hypoglycémie isolée mais le plus souvent les crises évoluent de manière progressive et présentent un caractère sévère. Les premiers symptômes comprennent une léthargie, des vomissements et une encéphalopathie. Les épisodes de décompensation se produisent quasiment toujours avant l'âge de 6 ans, le plus souvent entre l'âge de 3 mois et de 3 ans. La mortalité des cas présentant des symptômes cliniques est de 20 % en moyenne. Il est estimé qu'environ 7 % des patients ayant survécu à une crise métabolique présentent des séquelles neurologiques graves.

La prise en charge à long terme du déficit en MCAD est un traitement diététique consistant d'une part à éviter les périodes de jeûne et d'autre part à augmenter l'apport en hydrates de carbone lors des situations où les besoins énergétiques sont augmentés. Lorsqu'il est instauré précocement, ce traitement est remarquablement efficace, réduisant la mortalité et la morbidité à quasiment zéro. Il n'existe pas de données probantes sur l'efficacité de la L-carnitine dans le traitement du déficit en MCAD.

La MS/MS est la seule technique permettant de dépister le déficit en MCAD. Le dépistage par MS/MS est basé sur la mesure de l'octanoylcarnitine (C8), tantôt seule, tantôt en association avec d'autres acylcarnitines. Il n'existe actuellement pas de standardisation des algorithmes de dépistage entre les différents programmes dans le monde. La spécificité du test est très élevée, de 99,98 % à 100 %. La sensibilité du test est généralement considérée comme étant de l'ordre de 100 % même si la plupart des études de performance diagnostique ne permettent pas de détecter les faux négatifs et de calculer la sensibilité du test.

Si les performances diagnostiques de la MS/MS sont excellentes, l'utilité d'un dépistage néonatal doit se mesurer en termes d'amélioration de l'état de santé. Il n'existe pas d'essais contrôlés randomisés sur le dépistage néonatal par MS/MS. L'évaluation de l'impact de ce dépistage repose sur la comparaison de l'évolution de l'état de santé

des individus diagnostiqués suite à un dépistage néonatal à celle des individus diagnostiqués sur la base de symptômes cliniques. Cette évaluation est rendue difficile parce que le taux de diagnostics est environ deux fois plus élevé suite au dépistage et parce que la distribution des mutations diffère entre ces deux populations. Il n'existe que très peu de données de suivi systématique à long terme des enfants dépistés et encore moins de données comparant le suivi à long terme des enfants dépistés à celui des enfants diagnostiqués sur la base de symptômes cliniques. L'étude la plus importante à ce jour, conduite en Australie, suggère que le risque de décès dû à un déficit en MCAD est quatre fois moindre parmi les enfants dépistés.

5 Phénylcétonurie

Comme indiqué précédemment (voir 2.2.1), le dépistage de la PCU n'est pas remis en cause. La revue de la littérature sur cette maladie est donc relativement restreinte, l'accent ayant été mis sur la comparaison entre les tests de dépistage actuellement utilisés et le dépistage par MS/MS. Pour une information plus détaillée sur la PCU, le lecteur pourra consulter, par exemple, le PNDS pour la PCU (21).

La phénylcétonurie (PCU) est une maladie métabolique héréditaire liée à un déficit en phénylalanine hydroxylase (PAH), une enzyme du foie qui permet la transformation de la phénylalanine en tyrosine (132). Ce déficit entraîne une accumulation de phénylalanine dans le sang (appelée hyperphénylalaninémie [HPA]) et dans les tissus. Cet excès de phénylalanine est toxique pour le cerveau, et perturbe le développement du système nerveux chez l'enfant, entraînant un retard mental. L'HPA entraîne à son tour un niveau élevé de phénylcétones dans les urines, d'où le nom de la maladie.

5.1 Gène et variants génétiques

La PCU est transmise selon un mode autosomique récessif et est, génétiquement, très hétérogène. Le gène impliqué dans la PCU, codant pour la PAH, est situé sur le bras long (q) du chromosome 12 entre les positions 22 et 24.2 (77). Ce gène porte le numéro d'identification 612349 dans la base de données OMIM (133). Plus de 500 mutations de ce gène ont été identifiées, et leurs effets sur l'enzyme sont variables, allant d'une fonction enzymatique altérée ou une instabilité enzymatique à une activité enzymatique nulle ou réduite (132). Moins de 10 mutations différentes sont cependant responsables de la majorité des mutations rencontrées dans les populations européennes et asiatiques. La plupart des patients atteints sont des hétérozygotes composites, c'est-à-dire qu'ils présentent une mutation différente sur chacun des deux allèles. Cela explique en partie la variabilité observée au niveau de la sévérité des manifestations cliniques chez les patients atteints de PCU.

L'enzyme PAH requiert la présence d'un cofacteur, la tétrahydrobioptérine (BH4), pour fonctionner. Environ 1 à 2 % des cas d'hyperphénylalaninémie sont causés par des mutations de gènes codant pour des enzymes impliquées dans la biosynthèse ou la régénération de la BH4 (134).

5.2 Définition de cas et critères diagnostiques

On distingue généralement deux formes cliniques d'HPA causées par des mutations du gène PAH – la PCU et l'HPA modérée permanente (HMP) – en fonction de la concentration plasmatique en phénylalanine et de la tolérance à la phénylalanine dans l'alimentation. La PCU est elle-même divisée en deux catégories selon que le déficit en enzyme PAH est complet

Tableau 10. Formes d'hyperphénylalaninémie (HPA)

Forme clinique	Concentration plasmatique en phénylalanine	Tolérance à la phénylalanine dans le régime	Niveau d'activité hépatique de l'enzyme PHA	% de tous les cas d'HPA dans les populations européennes	Gène muté
PCU classique	> 1 200 µmol/L	< 250-350 mg/jour	< 1 %	47 %-69 %	PAH
PCU atypique	> 600-1 200 µmol/L	< 350-600 mg/jour		30 %-50 %	PAH
HMP	> 200-600 µmol/L	Diète normale	> 5 %		PAH
Variantes de déficit en BH4	Variable			1 %-3 %	Plusieurs (autres que PAH)

Adapté de Makni *et al.* (47). HMP : hyperphénylalaninémie modérée permanente ; BH4 : tétrahydrobioptérine. La concentration plasmatique en phénylcétonurie est généralement exprimée en µmol/L mais elle est parfois exprimée en mg/100 ml, 1 mg/100 ml étant équivalent à 60 µmol/L.

(PCU classique) ou partiel (PCU atypique). S'il existe un continuum allant des formes les plus modérées à celles les plus sévères, la classification et le diagnostic différentiel entre ces formes sont utiles car le risque de troubles neurologiques augmente avec la concentration plasmatique en phénylalanine et les traitements peuvent différer selon les formes. Comme indiqué plus haut, il existe une forme variante rare d'HPA dans laquelle l'enzyme PAH est normale mais où le cofacteur de l'enzyme, la tétrahydrobioptérine (BH4), est déficient. Ce déficit fait partie du diagnostic différentiel de la PCU.

Les concentrations plasmatiques en phénylalanine (obtenues sous régime normal pour l'âge) définissant ces différentes formes de la maladie sont indiquées dans le Tableau 10. Le déficit BH4 est également indiqué dans ce tableau.

Dans la classification internationale des maladies (CIM-10) (95), la PCU classique porte le code E70.0 et les autres formes d'HPA, le code E70.1.

5.3 Prévalence

La fréquence de la PCU varie à travers le monde, et elle est la plus élevée dans les populations européennes et chinoises. La prévalence à la naissance varie de 0,8 pour 100 000 au Japon à 38,5 pour 100 000 en Turquie (132).

En France, la prévalence de la PCU à la naissance est estimée à 1 sur 15 000 (soit environ 7 pour 100 000) (135). Pour l'année 2008, les résultats du dépistage néonatal indiquent une fréquence de 1 sur 14 152, toutes régions confondues, et sur la période de 35 ans allant de 1972 à 2007, elle était de 1 sur 16 400 (dont 1 sur 13 334 en métropole, la prévalence étant très faible outre-mer) (22). Les données par région pour l'année 2008 sont présentées dans l'annexe 7.

5.4 Histoire naturelle de la maladie (non traitée)

Comme mentionné ci-dessus, le déficit enzymatique peut se présenter sous des formes de sévérité différentes. Non traitée, la PCU entraîne un retard mental sévère, des troubles neurologiques graves, une microcéphalie, ainsi qu'un eczéma et une dépigmentation. Les nouveau-nés atteints semblent généralement se développer normalement et ne présenter aucun signe pendant les premiers mois de vie. Cependant dès l'âge de 6 à 12 mois, des signes de retard de développement sont présents et irréversibles.

Des études anciennes indiquent que non traitée, la PCU classique entraîne un retard mental dans la majorité des cas. Ainsi par exemple, une étude rétrospective australienne portant sur 56 individus atteints de PCU classique nés avant 1965 montre que, à l'adulte, 75 % des individus avaient $QI < 52$ et 93 % un $QI < 85$ (136). Les formes modérées (PCU atypique et HMP) peuvent également entraîner un retard dont la gravité est fonction notamment de la concentration plasmatique en phénylalanine mais moins sévère que celui causé par la PCU classique (11).

La phénylalanine en concentration élevée agit comme une substance tératogène et l'enfant d'une mère phénylcétonurique dont le régime n'est pas strictement contrôlé présente un risque très élevé de retard mental, de microcéphalie, de retard de croissance intra-utérin et de malformation cardiaque.

5.5 Traitement et prévention

Le traitement de la PCU consiste en un régime pauvre en phénylalanine afin de maintenir la concentration en phénylalanine plasmatique entre 120 et 300 $\mu\text{mol/L}$ (21). Les aliments riches en protéines (et donc en phénylalanine) doivent être exclus de l'alimentation. Celle-ci doit être complétée par l'utilisation de mélanges d'acides aminés dépourvus en phénylalanine (produits commerciaux) pour éviter les carences.

Un suivi serré est recommandé afin de surveiller les niveaux de phénylalanine plasmatique, d'établir le niveau de tolérance à la phénylalanine dans le régime et de s'assurer de l'efficacité du traitement. Un consensus national sur la prise en charge des enfants dépistés avec une HPA a été publié en 2005 (135) et un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour la PCU a été publié en 2010 (21).

Un contrôle adéquat du taux de phénylalanine plasmatique permet d'éviter la plupart des atteintes neurologiques associées à la PCU (134). 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. Il est maintenant conseillé de poursuivre ce traitement tout au long de la vie des patients, et un suivi par des experts est nécessaire afin de coordonner les niveaux de phénylalanine sérique et de fournir le soutien et l'information nécessaires. Une attention particulière doit être fournie aux femmes en âge de procréer, puisque l'HPA maternelle peut avoir des conséquences nocives sur le développement du fœtus.

Au niveau des avancées thérapeutiques, depuis 2002, il a été montré que des patients déficients en phénylalanine hydroxylase étaient sensibles à des doses pharmacologiques de tétrahydrobioptérine (BH4), cofacteur de l'enzyme permettant la transformation de phénylalanine en tyrosine. Certains patients sont traités par le cofacteur avec un apport de phénylalanine normal. Cette alternative thérapeutique ne concerne qu'un petit nombre de patients et les expériences de ce traitement à moyen et long terme sont en cours d'évaluation (134).

Une revue systématique de la littérature sur les cas de PCU traités tardivement par Scott Grosse (137) indique que dans la plupart des cas, ces individus sont diagnostiqués sur la base de symptômes cliniques et mis sous traitement diététique au cours des 3 premières années de vie. Cette revue montre que les fonctions cognitives à long terme des patients traités tardivement sont généralement nettement moins sévèrement affectées que celles des

patients non traités. Ainsi, parmi des patients traités tardivement et suivis jusqu'à l'âge de 18 ans en Californie, 85 % de ceux nés pendant la période 1961-1978 avaient un $QI \geq 70$. Cette revue indique également que les déficits cognitifs sévères sont partiellement réversibles après instauration d'un traitement diététique. Si ces observations sont susceptibles d'apporter un certain espoir aux parents d'enfants atteints de PCU qui auraient échappé au dépistage, elles ne remettent pas en cause le bien-fondé du dépistage, un diagnostic précoce combiné à un traitement strict étant la seule manière de minimiser les atteintes neurologiques de la PCU.

Bien que la PCU soit une des EIM les mieux connues, plusieurs questions subsistent quant au traitement et au pronostic de la PCU. Il s'agit notamment du développement neurologique à long terme, du régime à l'âge adulte, du suivi des femmes enceintes, des suppléments protéiniques du régime, de l'amélioration de la composition et de la qualité des produits de régime, de l'adhésion au régime, de la physiopathologie de la PCU et de l'efficacité des traitements alternatifs (47).

5.6 Dépistage néonatal

5.6.1 Test de dépistage et performances du test

Il existe plusieurs tests de dépistage disponibles : le test d'inhibition bactérienne (le test initialement développé par Guthrie), la fluorimétrie, une méthode quantitative enzymatique, une méthode chromatographique et la MS/MS. La précision du test est la meilleure si le test est réalisé après 24 heures mais avant 7 jours de vie.

▪ « Tests traditionnels »

En France, la méthode d'inhibition bactérienne n'est plus utilisée depuis 1990 (138) et actuellement, la majorité des laboratoires (20 sur 22) utilisent la fluorimétrie qui fournit une mesure quantitative de la concentration en phénylalanine dans le sang (les deux autres laboratoires utilisant une méthode enzymatique) (139).

Le dépistage se fait généralement en deux étapes, un deuxième prélèvement étant obtenu pour les enfants ayant une concentration en phénylalanine modérément élevée. Le protocole de dépistage utilisé en France est le suivant :

- Le dépistage est positif si le taux de phénylalanine est $\geq 300 \mu\text{mol/L}$.
- Un 2^e prélèvement est demandé si le taux de phénylalanine est compris entre 180 et 300 $\mu\text{mol/L}$.
 - Si le 2^e prélèvement est $< 180 \mu\text{mol/L}$, le dépistage est négatif.
 - Si le 2^e prélèvement est $\geq 180 \mu\text{mol/L}$, le dépistage est positif.

La spécificité et la valeur prédictive positive (VPP) du test de dépistage de la PCU peuvent être calculées à partir des données de dépistage extraites du rapport d'activité de l'AFDPHE pour l'année 2008 (annexe 7 : Tableau 20 et Tableau 21). La spécificité est de 99,97 % et la VPP de 16,9 % (pour la PCU et de 27,9 % pour l'ensemble des HPA) (22). La sensibilité du test dans le programme de dépistage de la PCU en France est de 99,3 % (138). Depuis plus de 30 ans que le programme de dépistage existe, seuls 10 cas de PCU ont failli à la détection. Parmi ces 10 cas, 4 résultaient du non-recueil ou de la perte de l'échantillon et 6 étaient des faux négatifs.

▪ MS/MS

La MS/MS fournit une mesure quantitative de la concentration en phénylalanine et permet en outre de mesurer simultanément la concentration en tyrosine, le ratio phénylalanine/tyrosine étant utilisé comme critère supplémentaire pour le diagnostic de la PCU. Les performances de la MS/MS ont été extraites de cinq études (40,126,127,140,141) dont deux études de

laboratoire comparant les performances de la MS/MS à celles de la fluorimétrie. Le Tableau 11 présente la performance de la MS/MS pour le dépistage de la PCU et les valeurs seuils utilisées.

Tableau 11. Résultats de la performance de la MS/MS pour le dépistage de la PCU

Pays Région	Référence	Nbre tests	Prévalence	Vrais pos.	Test de dépistage et valeurs seuils*	Nbre tests +	VPP (%)	Spécificité (%)	Sensibilité (%)
États-Unis Californie	Chace <i>et al.</i> , 1998 (140)	208	9,4 %	19	Fluorimétrie Phe > 258	110	17,27	50,54	100
					MS/MS Phe > 180	22	86,36	98,37	100
					MS/MS Phe > 180 et Phe/Tyr > 2,5	20	95,00	99,46	100
Allemagne	Ceglarek <i>et al.</i> , 2002 (141)	10 136	1/3 400	3	Fluorimétrie Phe > 120	144	2,08	98,61	?
					MS/MS Phe > 120	128	2,34	98,77	?
					MS/MS Phe > 120 et Phe/Tyr > 2	30	10,00	99,73	?
États-Unis Nouvelle-Angleterre	Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 (127)	257 000	1/14 300 (1/36 700)	18 (7)	MS/MS Phe > 139	92	19,57 (5,61)	99,97	100
					MS/MS Phe > 139 et Phe/Tyr > 1,5	64	28,13 (10,9 4)	99,98	100
Allemagne Bade-Wurtemberg	Schulze <i>et al.</i> , 2003 (40)	250 000	1/4 500 (1/10 400)	55 (24)	MS/MS Phe > 150 et Phe/Tyr > 1,7	170	32,35 (17,2 7)	99,95	88,57 (100)
États-Unis Caroline du Nord	Frazier <i>et al.</i> , 2006 (126)	239 515	1/18 400 (1/21 800)	11 (13)	MS/MS Phe > 157 et Phe/Tyr > 3	16	81,25 (68,7 5)	> 99,99	100
					MS/MS Phe > 250 et Phe/Tyr > 3	11	100	100	100

MS/MS : spectrométrie de masse en tandem ; PCU : phénylcétonurie ; VPP : valeur prédictive positive ; Phe : phénylalanine ; Tyr : tyrosine. Valeur seuil des marqueurs métabolites en $\mu\text{mol/L}$; les valeurs entre parenthèses se rapportent à la PCU seule et celles non entre parenthèses à la PCU et à l'hyperphénylalaninémie (HPA)

Les performances de la fluorimétrie et de la MS/MS pour le dépistage de la PCU ont été comparées dans deux études de laboratoire. Dans une étude rétrospective par Chase *et al.* (140) les cartons de Guthrie de 208 enfants nés pendant la période 1992-1994 et prélevés dans les 24 premières heures de vie ont été testés par MS/MS et les résultats ont été comparés en aveugle avec ceux initialement obtenus par fluorimétrie. Les auteurs ont trouvé une corrélation importante entre les concentrations en phénylalanine mesurées par les deux méthodes (coefficient de corrélation de Pearson = 0,817). Les analyses initiales par fluorimétrie ont utilisé une valeur seuil de concentration en phénylalanine de 258 $\mu\text{mol/L}$ pour l'HPA. En

MS/MS, le seuil de concentration en phénylalanine utilisé était de 180 µmol/L. En outre, le ratio phénylalanine/tyrosine > 2,5 a été utilisé comme critère supplémentaire. La MS/MS a permis de détecter l'ensemble des cas de PCU et d'HPA confirmés et de réduire le nombre de faux positifs, en particulier lorsque le ratio phénylalanine/tyrosine était utilisé.

Comparée à la fluorimétrie, la MS/MS présente une sensibilité similaire mais une spécificité supérieure, et par conséquent elle génère moins de faux positifs (47). D'après les études réalisées dans le contexte de programmes de dépistage, la sensibilité de la MS/MS est estimée à 100 % et sa spécificité à 99,95 %-99,96 %.

5.6.2 Efficacité du dépistage néonatal de la PCU

La PCU est souvent considérée comme une maladie modèle au regard des objectifs et des résultats du dépistage néonatal, en place dans de nombreux pays depuis plus de 40 ans. La pertinence du dépistage néonatal de la PCU et de l'instauration précoce du traitement n'est pas remise en question.

5.6.3 Efficience du dépistage néonatal de la PCU

De nombreuses analyses coût-bénéfice du dépistage néonatal de la PCU ont été conduites entre la fin des années 60 et le début des années 90 et analysées dans une revue systématique par Lord *et al.* (142). Ces auteurs concluent que le dépistage de la PCU est coût-bénéfique et génère un bénéfice net médian de 143 400 GBP par cas dépisté et traité.

La revue citée ci-dessus inclut notamment une étude française, par Dhondt *et al.* (143,144). Cette analyse réalisée à partir des données de dépistage de la région Nord-Pas-de-Calais, utilisant une perspective sociétale et un taux d'actualisation de 4,5 % indique que le rapport bénéfice-coût du dépistage de la PCU est de 6,6. Sans remettre en cause l'efficience du dépistage néonatal de la PCU, cette étude (tout comme un nombre d'autres évaluations économiques de ce dépistage) en surévalue vraisemblablement le bénéfice dans la mesure où une des hypothèses faites est que l'ensemble des patients non dépistés développeront un retard mental sévère et seront institutionnalisés. Or l'absence de dépistage ne signifie pas l'absence de traitement. En effet, comme mentionné en 5.4 et 5.5, en l'absence de dépistage, la plupart des patients sont diagnostiqués sur la base de symptômes cliniques et ensuite mis sous traitement et des données récentes suggèrent que la plupart des patients traités tardivement ne développent pas de retard mental sévère.

Les évaluations économiques soutiennent la position que le remplacement des méthodes existantes du dépistage de la PCU par la MS/MS ne doit être considéré que si une expansion du dépistage néonatal est envisagée (12).

POINTS CLÉS

La phénylcétonurie (PCU) est une maladie métabolique héréditaire liée à un déficit en phénylalanine hydroxylase (PAH). Ce déficit entraîne une accumulation de phénylalanine dans le sang (appelée hyperphénylalaninémie [HPA]) et dans les tissus. Cet excès de phénylalanine est toxique pour le cerveau, et perturbe le développement du système nerveux chez l'enfant.

La PCU est transmise selon un mode autosomique récessif et est, génétiquement, très hétérogène. La variabilité génétique explique en partie la variabilité clinique observée chez les patients atteints de PCU. On distingue généralement deux formes cliniques d'HPA causées par des mutations différentes du gène PAH – la PCU et l'HPA modérée permanente (HMP) – en fonction de la concentration plasmatique en phénylalanine et de la tolérance à la phénylalanine dans l'alimentation. La PCU est elle-même divisée en deux catégories selon que le déficit en enzyme PAH est complet (PCU classique) ou partiel (PCU atypique).

La fréquence de la PCU varie à travers le monde, et elle est la plus élevée dans les populations européennes et chinoises. En France, la prévalence de la PCU est de 1 sur 15 000 naissances.

Non traitée, la PCU entraîne un retard mental sévère, des troubles neurologiques graves, une microcéphalie, ainsi qu'un eczéma et une dépigmentation. Si les nouveau-nés atteints semblent généralement se développer normalement pendant les premiers mois de vie, dès l'âge de 6 à 12 mois ils présentent des signes de retard de développement irréversibles. La PCU classique entraîne un retard mental dans plus de 90 % des cas. Les formes modérées (PCU atypique) peuvent également entraîner un retard dont la gravité est fonction notamment de la concentration plasmatique en phénylalanine mais qui est moins sévère que celui causé par la PCU classique.

Le traitement de la PCU consiste en un régime pauvre en phénylalanine afin de maintenir la concentration en phénylalanine plasmatique proche du niveau normal. Les aliments riches en protéines (et donc en phénylalanine) doivent être exclus de l'alimentation. 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.

Il existe plusieurs tests de dépistage disponibles, dont la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS). La méthode utilisée en France dans la majorité des laboratoires de dépistage est la fluorimétrie. Comparée à la fluorimétrie, la MS/MS présente une sensibilité similaire mais une spécificité supérieure, et par conséquent elle génère moins de faux positifs. La sensibilité de la MS/MS est estimée à 100 % et sa spécificité à 99,95 %-99,96 %.

6 Aspects psycho-sociaux du dépistage néonatal

Trois revues de littérature traitant de l'impact psychologique et autres aspects psycho-sociaux du dépistage néonatal (11,145,146) ont été identifiées. Les études incluses dans ces revues étaient fondées sur différentes méthodes, qualitatives et quantitatives. La plupart de ces études concernaient une maladie spécifique, les maladies le plus fréquemment étudiées étant la mucoviscidose et l'hypothyroïdie congénitale ; une seule étude a traité des erreurs innées du métabolisme dépistables par MS/MS (110,147). L'ensemble de ces études a cependant été examiné dans ce chapitre car la plupart des questions abordées s'appliquent probablement aux EIM en général et au déficit en MCAD en particulier.

Les questions le plus fréquemment évaluées portaient sur les connaissances, l'anxiété, les attitudes et croyances. La plupart des études étaient centrées sur l'impact psychologique d'un faux positif sur les parents ; plusieurs d'entre elles ont également évalué l'information et les connaissances. La question du consentement éclairé dans le dépistage néonatal a été relativement peu étudiée (145).

6.1 Connaissances des parents

Plusieurs études indiquent que les parents ignorent souvent ce pourquoi les nouveau-nés sont dépistés (148-151) et certaines études montrent que les résultats du dépistage sont parfois mal interprétés (151). Une étude conduite en 1978 au Maryland, États-Unis, a évalué l'impact de l'introduction du consentement éclairé sur le dépistage néonatal (148,149). Les mères ont été randomisées en deux groupes pour être interviewées avant ou après la procédure de consentement éclairé. Quel que soit le groupe, 80 % des femmes étaient d'avis qu'un consentement éclairé n'était pas nécessaire ; la plupart des femmes souhaitaient cependant être informées du fait qu'un dépistage néonatal était réalisé. L'étude montrait que les femmes avaient acquis une connaissance considérable au travers du formulaire de consentement. Les femmes qui avaient le plus haut niveau de connaissance étaient plus souvent d'avis que le dépistage devait être obligatoire et que le consentement n'était pas nécessaire. Il existait des différences de connaissance importantes dans les différents hôpitaux. Seulement 0,05 % des femmes ont refusé le dépistage, et les raisons du refus étaient généralement liées à une manque de compréhension. Les auteurs de cette étude concluaient qu'il fallait distinguer information et consentement.

Une étude réalisée en 1990 dans le sud-est de l'Angleterre a étudié les connaissances des mères de nouveau-nés âgés de 6 semaines (150). Cette étude a montré que la majorité des mères ne savent pas quelles sont les maladies recherchées, même si la plupart pensent avoir reçu une information complète sur le dépistage. Les connaissances étaient les moins bonnes parmi les mères les moins éduquées, les plus jeunes, et celles qui n'avaient pas encore eu d'enfants.

Une étude américaine auprès de parents ayant reçu un résultat faux positif pour la mucoviscidose a également mis en évidence un mauvais niveau de connaissance et a montré que les parents les moins éduqués avaient le niveau de connaissance le plus faible (151).

6.2 Attitude des parents face au dépistage

Les revues systématiques conduites par Pollitt *et al.* (11) et par Green *et al.* (145) ont identifié de nombreuses études indiquant que la majorité des parents sont en faveur du dépistage néonatal et ce même dans le cas de parents ayant reçu un résultat de dépistage faux positif pour leur enfant. Cette attitude positive est liée à de nombreux facteurs médicaux et psychologiques que les parents considèrent comme étant avantageux pour eux-mêmes et pour

leurs enfants. Est évoqué comme avantage médical le fait qu'un diagnostic précoce pourra conduire à un traitement efficace ou à une réduction de la gravité de la maladie. Est considéré comme avantage psychologique une réduction de l'anxiété des parents liée à un retard de diagnostic ou à un diagnostic erroné. Par ailleurs, les parents sont d'avis qu'ils ont le droit d'être informés aussi tôt que possible de la maladie de leur enfant.

Une étude récente aux Pays-Bas auprès de futurs parents (152) indique que quasiment tous les futurs parents (99,5 %) sont favorables au dépistage néonatal de maladies pour lesquelles il existe un traitement, mais qu'en outre, une grande majorité sont également en faveur de l'introduction du dépistage de maladies moins facilement traitables (88 %) et de maladies non traitables (73,3 %). La raison la plus importante mentionnée par les participants pour justifier leur attitude est l'évitement de l'errance diagnostique. Les parents qui avaient déjà des enfants étaient plus en faveur du dépistage de maladies moins facilement traitables que les parents qui n'avaient pas encore d'enfants. Les parents les moins éduqués étaient aussi plus favorables au dépistage de maladies pour lesquelles il n'existait aucun traitement ou pas de traitement efficace que les parents les plus éduqués.

6.3 Impacts psychologiques d'un diagnostic positif

Le diagnostic précoce chez un nouveau-né d'une maladie génétique au moyen du dépistage risque de causer un choc chez les parents qui n'ont souvent rien remarqué d'anormal. Le choc du diagnostic peut être délétère pour les parents et affecter leur relation avec leur enfant. Par contre, un diagnostic précoce peut aider les parents à se préparer émotionnellement et, d'un point de vue pratique, éviter une errance diagnostique en présence de symptômes persistants.

Le diagnostic clinique d'une maladie génétique grave chez un enfant induit un choc émotionnel chez ses parents (11). Les réactions des parents incluent : sentiment de choc, de déni, de colère, de culpabilité, d'inquiétude et de tristesse. Un retard au diagnostic peut également entraîner des problèmes psychologiques chez les parents (11). Cela a été notamment décrit dans le cas de la mucoviscidose. La revue systématique par Pollitt *et al.* (11) a évalué des études comparant les conséquences psychologiques d'un diagnostic posé à la suite d'un dépistage néonatal à celles d'un diagnostic clinique. Si ces études comportent certaines limitations méthodologiques, il semble néanmoins que le choc émotionnel et l'anxiété des parents ne soient pas plus importants selon que le diagnostic fasse suite au dépistage ou à la présentation de symptômes cliniques. Des études ayant étudié l'impact d'un dépistage positif de mucoviscidose sur la construction de la relation parent-enfant suggèrent certaines différences soit en termes de surprotection soit en termes de distanciation entre les deux groupes de parents (diagnostic par dépistage et diagnostic clinique). En effet, les parents d'enfants dépistés ne semblent pas plus surprotéger leur enfant que les parents d'enfants diagnostiqués cliniquement et ne semblent pas non plus se distancier de leur enfant. Cependant, les limites méthodologiques de ces études ne permettent pas de conclure formellement (11).

6.4 Impact psycho-social d'un diagnostic ambigu

L'utilisation de nouvelles technologies comme la MS/MS et l'extension du dépistage néonatal à un nombre croissant de maladies engendrent un nombre de diagnostics ambigus, où des enfants sont classés comme vrais positifs bien que l'on ne sache pas si ces enfants développeront un jour des symptômes, ni même ce qu'est en réalité la « maladie » dépistée. Outre le choc psychologique initial (et inattendu), un diagnostic ambigu risque d'entraîner la médicalisation d'enfants qui n'ont en réalité pas de problème de santé. Dans le cas du déficit en MCAD, environ un tiers des patients ne développeront jamais de symptômes ; dans le cas d'autres EIM, l'histoire naturelle est nettement moins bien connue. Une étude sociologique conduite dans une clinique de génétique aux États-Unis révèle que nombre de

nouveau-nés ayant reçu un diagnostic ambigu vivent une trajectoire médicale spécifique caractérisée par un état liminal prolongé entre bonne santé et maladie (153). Cette étude indique que les parents reçoivent une série de messages contradictoires et ce dès le premier contact avec le programme de dépistage.

6.5 Impact psychologique d'un résultat de dépistage faux positif

Par faux positif, on entend ici un résultat de dépistage anormal initial qui après investigation n'aboutit pas au diagnostic de la maladie recherchée (voir 1.6). Il faut noter que le taux de faux positifs du dépistage néonatal dépend de la maladie recherchée et de la méthode de dépistage utilisée. L'impact psychologique lié aux faux positifs est susceptible de dépendre de ces éléments ainsi que de la gravité et du pronostic de la maladie dépistée. Les questions importantes qui se posent dans le cadre du dépistage sont celle de l'anxiété générée par l'annonce d'un résultat faux positif mais également celle de l'impact à long terme d'un faux positif et de la crainte que l'enfant ne soit pas normal même après que le diagnostic aura été infirmé.

Une revue de la littérature par Hewlett et Waisbren (146) a évalué les effets négatifs sur les parents d'un résultat de dépistage faux positif et la manière dont les résultats de suivi étaient communiqués aux parents aux États-Unis. Sur neuf études identifiées, la majorité (6 sur 9) portaient sur la mucoviscidose et une sur les erreurs innées du métabolisme. Plusieurs de ces études ont montré qu'un faux positif entraînait une élévation du niveau de stress ou de dépression chez les parents. Ces études indiquent qu'une meilleure information et une meilleure communication à l'égard des parents, notamment autour du suivi et des tests complémentaires, diminuent le risque d'anxiété des parents ayant reçu un résultat faux positif. Concernant le dépistage de la mucoviscidose, les faux positifs sont fréquemment des porteurs sains, ce qui peut avoir des implications différentes des « vrais faux positifs » (par exemple, le risque pour les parents d'avoir un enfant atteint). Une étude britannique récente sur le vécu des parents d'enfants diagnostiqués par dépistage néonatal comme porteurs sains de la mucoviscidose ou de la drépanocytose indique que le moment le plus propice pour fournir cette information aux parents diffère selon le type de maladie et le milieu socio-culturel des parents (154).

Une étude portant sur l'expansion du dépistage néonatal aux EIM par MS/MS (incluse dans la revue de littérature de Hewlett et Waisbren) réalisée en Nouvelle-Angleterre (110,147) a montré que les mères d'enfants ayant reçu un résultat de dépistage faux positif présentaient un niveau de stress supérieur à celui des mères d'enfants dont le résultat du dépistage était normal. Seul un tiers des parents dans le groupe faux positif savait pourquoi un test complémentaire avait été réalisé et les mères qui le savaient présentaient un niveau de stress moins élevé que les mères qui l'ignoraient. Les mères qui avaient reçu le résultat du test complémentaire en face à face étaient moins stressées que celles qui l'avaient reçu par téléphone. Cette étude avait également montré que les enfants avec un test faux positif avaient été hospitalisés deux fois plus fréquemment que les enfants dont le test de dépistage était normal ; ces résultats ont cependant été infirmés par une étude plus récente par la même équipe qui a montré qu'un faux positif n'avait pas d'impact sur l'utilisation des services de soins (155).

Par ailleurs, une étude visant à mesurer la tolérance des parents pour un faux positif dans le cadre de l'extension des programmes de dépistage néonataux aux États-Unis, basée sur la méthode du « *time trade-off*²⁰ », a montré que tant les parents d'enfants ayant reçu un résul-

²⁰ Le *time trade-off* est une méthode qui permet d'estimer les indices d'utilité liée à des états de santé. Les personnes interrogées ont à choisir entre deux options : vivre pendant une période donnée t dans l'état de santé évalué ou vivre durant une période plus courte x , mais en parfaite santé. Autrement dit, le répondant doit faire un arbitrage entre quantité et qualité de vie. L'indice d'utilité associé à l'état de santé $U(h)$ correspond au rapport $U(h) = x/t$, où t désigne la durée de vie totale avec la maladie et x le nombre d'années en bonne santé jugé équivalent à la durée de vie totale avec la maladie.

tat faux positif que ceux dont le résultat de dépistage était normal n'accordaient pas de réduction d'utilité à un faux positif (156).

6.6 Implications sur les décisions de grossesses futures

Une des caractéristiques des maladies génétiques est qu'elles ont des implications potentielles sur les grossesses futures et sur les autres membres de la famille. Un des arguments évoqués en faveur du dépistage est que même pour les maladies pour lesquelles il n'existe pas clairement de bénéfice pour l'enfant, le dépistage fournit une information aux parents qui leur permet de décider d'éviter une grossesse future. La revue systématique par Green *et al.* (145) a identifié plusieurs études traitant de ce sujet ; ces études portaient toutes sur la mucoviscidose, sauf une qui portait sur la myopathie de Duchenne (pour laquelle il n'existe pas de traitement). En raison de différences méthodologiques entre ces études et de petits échantillons, les auteurs de la revue systématique notent qu'il est difficile de conclure et de généraliser les résultats de ces études. Cependant, Grosse *et al.*, dans une revue de la littérature sur la mucoviscidose et ayant analysé les mêmes publications, aboutissent à des conclusions différentes (157). D'après ces derniers auteurs, les données montrent de façon consistante qu'en Europe et en Australie, la majorité des couples font usage de l'information issue du dépistage néonatal pour décider de grossesses futures, ce qui ne semble pas être le cas aux États-Unis.

Dans l'étude aux Pays-Bas citée plus haut (152) montrant que la majorité des futurs parents sont en faveur du dépistage, l'obtention d'une information permettant de faire des choix en matière de reproduction n'a pas été mentionnée par les participants comme raison expliquant leur attitude favorable.

POINTS CLÉS

La littérature indique que les parents ignorent souvent pourquoi les nouveau-nés sont dépistés. Le niveau de connaissance des parents est lié à leur niveau socio-économique.

La majorité des parents sont en faveur du dépistage néonatal. Cette attitude positive est liée à de nombreux facteurs médicaux (e.g. traitement efficace) et psychologiques (réduction de l'anxiété liée à l'errance diagnostique) que les parents considèrent comme étant avantageux pour eux-mêmes et pour leurs enfants. Les parents sont généralement d'avis qu'ils ont le droit d'être informés aussi tôt que possible de la maladie de leur enfant.

Les impacts psychologiques chez les parents induits par un diagnostic positif d'une maladie génétique chez leur enfant posé dans le cadre d'un dépistage néonatal sont considérables ; ils ne sont cependant pas plus importants que dans le cas d'enfants diagnostiqués sur la base de symptômes cliniques.

L'extension du dépistage néonatal par MS/MS à un nombre croissant de maladies engendre un nombre de diagnostics ambigus chez des enfants classés comme vrais positifs bien que l'on ne sache pas s'ils développeront un jour des symptômes, ni même quelle est la signification de la « maladie » dépistée.

Le taux de faux positifs du dépistage néonatal dépend de la maladie recherchée et de la méthode de dépistage utilisée. L'impact psychologique lié aux faux positifs est donc susceptible de dépendre de ces éléments ainsi que de la gravité et du pronostic de la maladie dépistée. Un résultat faux positif entraîne une élévation du niveau de stress ou de dépression chez les parents. Une meilleure information et une meilleure communication, en particulier autour du suivi et des tests complémentaires, diminuent le risque d'anxiété des parents ayant reçu un résultat faux positif.

Il existe peu de données sur l'impact du dépistage néonatal de maladies génétiques sur les décisions des parents en termes de grossesses ultérieures.

7 Enjeux éthiques de l'extension du dépistage néonatal aux erreurs innées du métabolisme (déficit en MCAD) par la technique de MS/MS

7.1 Introduction

7.1.1 Éléments de contexte

Les attentes du public et de la communauté médicale à l'égard du dépistage des EIM varient selon les contextes nationaux. Aux États-Unis, où le dépistage néonatal est obligatoire dans 48 États, les attentes du public sont particulièrement importantes et l'argument d'un « droit de savoir » en cas de maladies génétiques même semble parfois prévaloir sur la disponibilité d'un traitement (158). En Europe, les attentes à l'égard de dépistage des EIM proviennent d'abord des associations de patients, des professionnels de santé spécialisés sur ces pathologies et des industriels (fabricants de tests et industries pharmaceutiques), tandis qu'elles se diffusent progressivement au niveau du grand public. Dans un tel contexte, la situation française est singulière. La France est en effet un des pays leader dans la recherche et la prise en charge des maladies rares. Le plan national maladies rares 2005-2008 est une initiative pionnière en Europe et la plate-forme « Maladies rares » de l'hôpital Broussais²¹ est un modèle dans le domaine. La France compte parmi les pays de l'Union européenne (UE) où les maladies sont considérées comme une priorité par une majorité particulièrement importante des citoyens (159). Parallèlement, elle reste l'un des quelques pays de l'UE à n'avoir pas mis en place de dépistage des EIM par MS/MS.

Historiquement dans la littérature, la discussion éthique sur le dépistage néonatal des EIM s'est d'abord fondée sur la perspective exclusive des enjeux du dépistage pour le nouveau-né (160). La question de savoir s'il était légitime ou non de procéder à un nouveau test était systématiquement évaluée sous l'angle du bénéfice pour l'enfant sans que d'autres enjeux ne soient réellement pris en compte dans l'argumentation. Pourtant, s'il est essentiel d'analyser les enjeux éthiques soulevés par le dépistage néonatal des EIM en examinant les conséquences pour l'enfant, cette approche reste incomplète. Il est notamment nécessaire de prendre en considération les conséquences du dépistage sur les parents de l'enfant, sa famille et, plus généralement, sur l'ensemble de la collectivité. C'est d'ailleurs dans cette perspective que le *National Research Council Committee for the Study of Inborn Errors of Metabolism, Genetic Screening Programs, Principles and Research* (Washington DC, *National Academy of Sciences*) jugeait en 1975 que le bénéfice du test [*substantial public benefit*] pouvait prendre trois formes :

- i. d'une part un bénéfice pour l'enfant : la détection des EIM permet une meilleure prise en charge médicale de la pathologie et une amélioration de l'encadrement du patient ;
- ii. d'autre part un bénéfice pour la famille : le dépistage apporte des informations sur la présence de risques génétiques pour l'entourage familial ;
- iii. enfin un bénéfice pour la société : le dépistage doit favoriser la production de nouvelles connaissances sur l'épidémiologie et l'histoire naturelle de la maladie.

L'objectif de cette partie est de présenter les problématiques éthiques que soulève la mise en place du dépistage néonatal du déficit en MCAD. Celles-ci ne concernent pas uniquement l'enfant qui subit le test. Comme le montre la littérature, les conséquences des tests sur l'entourage de l'enfant, ses parents et sur la collectivité imposent d'étendre le débat à d'autres acteurs. Dans la mesure où le dépistage s'adresse à des enfants, l'analyse éthique des enjeux du dépistage acquiert une importance particulière. En raison de sa vulnérabilité, l'enfant doit susciter chez les adultes une responsabilité éthique accrue qui est accentuée

²¹Elle regroupe des associations de malades et des structures comme Orphanet et Maladies Rares Info Service.

par le fait qu'elle s'exerce à l'égard d'un individu dont le degré d'autonomie est très faible, voire nul (161,162).

7.1.2 Méthodologie

La méthodologie adoptée s'inscrit dans une démarche descriptive et non prescriptive. Elle doit participer à éclairer le service rendu à la collectivité que représente la mise en place du dépistage des EIM. Il s'agit d'exposer les enjeux que soulève ce dépistage pour les groupes d'acteurs susceptibles d'être affectés par ce dépistage comme le traduit la littérature disponible. L'objectif est d'identifier les conflits éventuels entre ces différents enjeux et entre ces différents groupes d'acteurs. La grille de lecture qui a été utilisée pour effectuer cet exposé s'articule autour des quatre principes éthiques retenus dans le cadre de référence proposé par Beauchamp et Childress (163).

Il est nécessaire de rappeler que cette analyse porte essentiellement sur les enjeux éthiques soulevés par le dépistage du déficit en MCAD. Les enjeux soulevés par le dépistage de la phénylcétonurie ne font pas l'objet d'une analyse spécifique dans la mesure où le dépistage est déjà mis en place en France et qu'il ne fait pas l'objet de remise en question. Enfin, les enjeux soulevés par le dépistage des autres EIM seront examinés dans le cadre du deuxième rapport d'évaluation que la HAS a prévu de réaliser spécifiquement sur ces dernières. Nous n'aborderons donc pas les problèmes éthiques posés par l'absence de traitement à l'issue du diagnostic de certaines EIM dans la mesure où cette situation ne se présente pas pour le déficit en MCAD sur lequel porte cette première partie de l'évaluation.

7.1.3 Présentation des quatre principes éthiques retenus pour constituer la grille d'analyse des enjeux éthiques soulevés par le dépistage des EIM

Les quatre principes éthiques sur lesquels repose la grille d'analyse sont :

- la bienfaisance ;
- la non-malfaisance ;
- l'autonomie ;
- la justice.

La définition de ces quatre principes et leur déclinaison opérationnelle dans le cadre de l'aide à la décision publique en santé varient selon les théories normatives qui servent de référence. Il n'est pas possible dans le cadre de ce rapport de présenter l'ensemble du dialogue qui existe entre les différentes théories normatives autour de ces quatre principes. Par conséquent, plusieurs théories normatives ont été sélectionnées pour servir de fondement à l'analyse qui est réalisée ici. Par exemple, il a été choisi de s'appuyer sur les théories rawlsienne et utilitariste pour analyser les enjeux que soulève l'application du principe de justice dans la décision de mise en place du dépistage. Celles-ci proposent d'aborder la problématique de la justice sous deux angles distincts : la théorie utilitariste s'intéresse à la somme totale du bien-être tandis que la théorie rawlsienne porte une attention plus particulière à la façon dont le bien-être est réparti au sein de la population. Certaines théories de la justice ont donc été mises de côté dans le cadre de notre argumentation (ex. : théorie de la non-envie, le libéralisme, le libertarisme, etc.).

De même, il a été choisi de s'appuyer sur la théorie kantienne pour définir la notion d'autonomie au détriment d'autres théories philosophiques qui proposent des définitions alternatives, telles que celle proposée par les libertariens. D'une part, la définition kantienne de l'autonomie est actuellement privilégiée dans les réflexions qui sont menées en éthique biomédicale. De plus, l'autonomie, telle qu'elle est définie par Kant, semble converger davantage avec les principes retenus dans le cadre de l'évaluation en santé publique dans laquelle s'inscrit la présente analyse.

Les choix qui ont été effectués concernant les théories normatives de référence sont explicités dans les paragraphes suivants. S'il est vrai qu'ils conditionnent en partie notre

analyse éthique, celle-ci entend conserver un objectif de neutralité dans la mesure où les débats théoriques sont exposés de manière impartiale.

- **Le principe de la bienfaisance**

Le premier principe de la médecine et du soin est la bienfaisance qui est entendue comme la capacité d'une intervention à améliorer le bien-être d'un patient ou d'un malade.²² Dans le cadre d'un dépistage néonatal, la bienfaisance se traduit par l'opportunité qui est offerte à l'enfant qui subit le test de bénéficier d'une prise en charge plus adaptée ; ce qui doit, à terme, permettre d'améliorer son état de santé. Le principe de la bienfaisance peut viser d'autres acteurs que l'enfant qui est ciblé par le dépistage. Pour Hugo T. Englehardt, le principe de bienfaisance peut en effet viser le bien-être des parents (164) ; voire, il peut viser l'ensemble de la collectivité. Il est donc proposé d'employer le terme de « principe de bienfaisance indirecte » lorsque les bénéficiaires considérés ne sont pas ceux de l'enfant qui subit le test mais ceux d'autres acteurs.

- **Le principe de la non-malfaisance**

Le principe de la bienfaisance se prolonge dans le principe de non-malfaisance, qui réside dans la fameuse maxime *Primum non nocere* (« Surtout ne pas nuire »). Prendre en considération la bienfaisance et son contraire, la non-malfaisance, permet de tenir compte des effets positifs et négatifs que suscite inmanquablement toute intervention de santé. L'intervention peut avoir des effets positifs et négatifs sur les individus qui la subissent. Elle peut également avoir des effets positifs et négatifs sur d'autres individus, comme les parents. Comme la bienfaisance, il est également possible d'étendre le principe de la non-malfaisance à d'autres acteurs. On parle alors de « principe de non-malfaisance indirecte ».

Cet argument vaut en particulier lorsque l'intervention n'apporte pas de bénéfice direct à l'individu qui la subit et que celle-ci est justifiée par le bénéfice qu'elle apporte à d'autres individus. Il est dans ce cas nécessaire de s'assurer, *a minima*, que l'intervention ne nuit pas à l'individu qui subit l'intervention.

- **Le principe de l'autonomie**

Dans la *Critique de la raison pratique* et dans les *Fondements de la métaphysique des mœurs*, Kant définit l'autonomie comme une volonté qui, conformément à son étymologie, se donne à elle-même sa propre loi (*autonomia*). Le respect de l'autonomie est corrélé à l'exigence de liberté et de dignité pour tout individu. L'autonomie renvoie chez Kant à la capacité, même potentielle, de chaque être humain à soumettre son action à des principes moraux. Les êtres humains ne se contentent pas de satisfaire leurs besoins naturels, ils appartiennent au règne des fins. Cette liberté d'autodétermination confère à l'être humain une dignité qui lui est propre.²³ La référence à la philosophie kantienne se traduit concrètement par le respect de la volonté du patient et la recherche de son consentement, au préalable de toute intervention de santé.

- **Le principe de justice**

Les trois principes – la bienfaisance, la non-malfaisance et l'autonomie – visent l'intérêt individuel du patient, voire ils peuvent s'étendre aux personnes indirectement concernées par l'intervention de santé (parents, entourage familial et amical...). Le quatrième principe –

²² « Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ces éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. » Texte du serment d'Hippocrate repris par le conseil de l'ordre des médecins. De même, *the Nightingale Pledge*, écrit en 1893 par Florence Nightingale, fondatrice de la première école d'infirmières à Londres, prévoit par exemple l'engagement de se dévouer au bien-être du malade, de ne pas lui nuire et de respecter la confidentialité.

²³ « Agis de telle sorte que tu traites l'humanité aussi bien dans ta personne que dans la personne de tout autre toujours en même temps comme une fin, et jamais simplement comme un moyen. » E. Kant (1724-1804) *Fondements de la métaphysique des mœurs*, Librairie Delagrave, 1971, p.150 (165)

la justice – s’inscrit quant à lui dans une perspective exclusivement collective. Deux conceptions de la justice s’opposent en particulier en matière de répartition des ressources en santé : la conception utilitariste et la conception égalitariste.

- **La conception utilitariste**

Selon l’éthique utilitariste, la légitimité et la moralité d’un acte doivent être évaluées en fonction de la somme totale des satisfactions produites sur tous les êtres humains (appelées « utilités »). Conformément à une « arithmétique des plaisirs », cet acte doit être évalué en fonction des plaisirs qu’il permet d’engendrer et des douleurs qu’il permet d’éviter à l’échelle de la collectivité²⁴. Il s’agit donc d’un type de rationalité exclusivement instrumental qui calcule les moyens pour réaliser une fin conformément au principe « Fais ce qui accroît le bonheur et réduit la souffrance » (167-169). Appliquée à la santé, l’éthique utilitariste promeut l’intervention qui maximise les gains de santé au niveau collectif²⁵ – leur répartition entre les différents groupes n’est pas discutée. Cette conception de la justice fondée exclusivement sur la mesure des résultats a fait l’objet de nombreuses controverses et s’oppose à d’autres conceptions de la justice, telles que la justice procédurale.

- **La conception égalitariste**

John Rawls réfute en effet l’idée selon laquelle une décision peut être dite « juste » uniquement en fonction des résultats qu’elle permet d’obtenir en termes de quantité de bien-être. Selon lui, il convient de prendre en compte la répartition de ce bien-être au sein de la collectivité. La collectivité doit alors assurer les conditions nécessaires pour que chacun puisse vivre une vie décente. Ainsi, chacun doit bénéficier d’un niveau de bien-être minimal (*minimally good life for every person*), avoir les moyens de remédier à ses pires maux et ses pires souffrances et pouvoir satisfaire ses besoins fondamentaux (*the removal of serious harm and the fulfilment of basic needs or suffering*) (170). Dans cet objectif, il convient de répartir des ressources en santé en s’appuyant sur les principes suivants (C. Audard, Justice et démocratie, p.71)²⁶ :

« Toute personne a un droit égal à l’ensemble le plus étendu de libertés fondamentales égales qui soit compatible avec un ensemble de libertés pour tous »,

« les inégalités sociales et économiques doivent satisfaire deux conditions : elles doivent être (a) au plus grand bénéfice des membres les moins avantagés de la société et (b) attachées à des fonctions et positions ouvertes à tous dans des conditions d’égalité équitable des chances. »

²⁴ « Actions are right in proportion as they tend to promote happiness, wrong as they tend to produce the reverse of happiness, i.e., pleasure or absence of pain. » John Stuart Mill, *Utilitarianism*, 1863 (166)

²⁵ Il est entendu que ces gains en santé sont sources de satisfaction.

²⁶ Ces principes reposent sur une définition de la justice excluant toute conception particulière du bien des individus au profit d’une conception mutuellement acceptable par chaque individu, susceptible de faire l’objet d’un « consensus par recoupement » (*Overlapping Consensus*) (171). Ce consensus peut être obtenu en plaçant les individus dans une situation originelle, dite « sous un voile d’ignorance », où ils ignorent toutes les motivations qui découlent de leur situation particulière (capacité naturelle et position à l’intérieur de la société) (172). Ainsi, chacun délibère en fonction de ce qui, au regard de la raison pratique, lui paraît juste et ce, indépendamment de toute recherche de l’intérêt particulier.

À propos du « voile d’ignorance », John Rawls écrit : « Parmi les traits essentiels de cette situation, il y a le fait que personne ne connaît sa place dans la société (...) pas plus que personne ne connaît le sort qui lui est réservé dans la répartition des capacités et des dons naturels (...) Les principes de justice sont choisis derrière un voile d’ignorance. Ceci garantit que personne n’est avantagé ou désavantagé dans le choix des principes, par le hasard naturel ou par la contingence des circonstances sociales », John Rawls, *Théorie de la justice*, Paris, Seuil, 1997 (173). Voir également Catherine Audard, « John Rawls et le concept du politique » in John Rawls, *Justice et démocratie*, Paris, Seuil, 2000, p. 29 (174).

7.2 Les enjeux du dépistage des EIM par MS/MS pour les enfants dépistés

➤ L'amélioration de la prise en charge des EIM

Il est admis que l'extension du dépistage néonatal par MS/MS vise l'amélioration de la prise en charge des enfants qui présentent un déficit en MCAD. Le dépistage néonatal permet en effet de réduire la période d'errance diagnostique et de rendre possible l'établissement précoce d'un diagnostic (175). Grâce à ce diagnostic précoce, il est possible d'initier plus rapidement le traitement (régime alimentaire), ce qui permet d'éviter l'apparition des symptômes de la pathologie (146). L'extension du dépistage peut donc être justifiée sur le fondement du principe de bienfaisance dans la mesure où il permet de diminuer la mortalité et la morbidité des enfants chez qui un déficit en MCAD est diagnostiqué.

➤ Les conséquences psychologiques de la détection d'une EIM

Malgré l'impact du diagnostic précoce d'une EIM sur la mortalité et la morbidité, les conséquences psychologiques de ce diagnostic doivent toutefois être considérées dans la mesure où elles affectent le bien-être de l'enfant. Le diagnostic précoce d'une maladie génétique génère parfois un fort sentiment de culpabilité et de responsabilité chez l'enfant, doublé d'une image négative de lui-même comme élément perturbateur de la dynamique familiale (176,177).

On constate également que le résultat du test peut générer une forte anxiété au sein de la famille et que cette anxiété est renforcée par la difficulté de comprendre et d'interpréter le résultat qui lui est donné. Le déficit en MCAD, comme les autres EIM, est une pathologie complexe, encore relativement mal connue, et il peut donner lieu à diverses manifestations cliniques. L'absence de signes cliniques s'avère également être une source d'incompréhension pour les parents impliqués dans la prise en charge de la pathologie de leur enfant dont ils ne perçoivent pas les manifestations (152). Dans le pire des cas, on assiste à des modifications de la relation parents-enfant à la suite de l'annonce de la maladie. Celles-ci peuvent aller jusqu'à un rejet de l'enfant. Ce rejet peut être motivé inconsciemment par la volonté de se protéger des émotions trop fortes engendrées par la maladie de l'enfant. À l'inverse, on assiste parfois à une surprotection de l'enfant par ses parents, ce qui est également susceptible d'avoir des effets délétères sur son développement (11,178).

➤ Les risques de stigmatisation liée à la détection d'une EIM

La détection d'une EIM s'accompagne également d'un risque de stigmatisation de l'enfant qui se verrait donner un statut à part au sein du milieu dans lequel il évolue ou être mis à l'écart (176,177). Cela peut se traduire par une situation d'isolement et de discrimination dans le cadre scolaire et professionnel (178). De manière générale, le fait de présenter une anomalie génétique peut générer des difficultés lorsqu'il s'agit de trouver un emploi ou de souscrire des contrats d'assurance. En France, des dispositions juridiques ont toutefois été adoptées pour prévenir de tels risques. La loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé a apporté une réponse claire aux risques de discriminations dans les domaines de l'emploi et de l'assurance (179). Cette loi a introduit le principe général de non-discrimination dans l'usage des données génétiques.²⁷

²⁷ On retrouve ce principe dans le Code de la santé publique qui énonce dans son article L 1141-1 que : « Les entreprises et organismes qui proposent une garantie des risques d'invalidité ou de décès ne doivent pas tenir compte des résultats de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne demandant à bénéficier de cette garantie, même si ceux-ci leur sont transmis par la personne concernée ou avec son accord. En outre, ils ne peuvent poser aucune question relative aux tests génétiques et à leurs résultats, ni demander à une personne de se soumettre à des tests génétiques avant que ne soit conclu le contrat et pendant toute la durée de celui-ci. » De même, l'article L 1132-1 du Code du travail interdit qu'une personne soit « écartée d'une procédure de recrutement ou de l'accès à un stage ou à une période de formation en entreprise » ou qu'un salarié soit

➤ **Le risque de faux positifs et leur impact sur la qualité de vie**

Le test de dépistage néonatal des EIM par MS/MS conserve une marge d'erreur impliquant qu'une partie des enfants dépistés soient déclarés faux positifs. Ces erreurs ont des effets délétères sur la qualité de vie des enfants et sur leur entourage. En effet, en cas de résultats positifs, les tests sont renouvelés. Des tests supplémentaires peuvent également être effectués pour dépister d'autres maladies que le déficit en MCAD. Les semaines précédant la confirmation ou l'infirmité du diagnostic sont donc marquées par une forte anxiété pour les parents, suscitée à la fois par la prise en charge médicale de leur enfant et par la peur du résultat (68). De surcroît, il est possible que cette anxiété persiste au-delà de la confirmation d'un diagnostic négatif et qu'elle affecte la relation parents-enfant (146,180).

➤ **La détection de formes asymptomatiques et paucisymptomatiques**

Enfin, le dépistage néonatal par MS/MS conduit à identifier des EIM chez des patients qui ne présenteront finalement aucun symptôme de la maladie durant toute leur vie (patients qualifiés d'asymptomatiques) ou présentant des symptômes très peu nombreux (patients paucisymptomatiques). En l'absence de dépistage, ces patients n'auraient jamais su qu'ils présentaient des risques en raison d'un déficit en MCAD. Leur vie n'aurait donc pas finalement été affectée par leur condition.

En revanche, la détection d'un déficit en MCAD entraîne des modifications dans la vie des patients. Se sachant atteints par la maladie, les patients vivent, ainsi que leurs familles, dans l'attente de l'apparition des premiers symptômes annonciateurs de la dégradation de leur état de santé. De plus, la découverte de la maladie conduit souvent les parents à réorganiser leur vie autour du risque auquel est soumis l'enfant. Cette réorganisation représente un coût psychologique et affectif et elle peut avoir un impact sur le développement de l'enfant (recherches sur Internet, consultations auprès de nombreux spécialistes, médicalisation du mode de vie de l'enfant (181)). Pour les patients asymptomatiques et paucisymptomatiques, leur inquiétude et la réorganisation de leur mode de vie s'avèreraient tout compte fait inutiles et les conséquences psychologiques du diagnostic qui a été posé peuvent alors apparaître comme nuisibles.

➤ **Les questions posées par le recueil du consentement**

Dans le cas du dépistage néonatal des EIM par MS/MS, l'enfant qui subit le test n'est pas en mesure de donner son consentement et d'exprimer sa volonté. Cette impossibilité pratique confère à ses représentants légaux (les parents) un rôle de porte-parole. Les droits et responsabilités, qui relèvent habituellement des individus soumis au test de dépistage, sont donc intégralement transférés aux parents.

D'une manière générale, il convient de souligner que l'enfant qui subit une intervention de santé avant qu'il ne soit en mesure d'y consentir est soumis à des attentes formulées par d'autres que lui et sur lesquelles il n'a pas de prise. Du fait de cette irréversibilité, les effets de cette décision s'imposent catégoriquement au futur adulte et portent atteinte à son autonomie (182). Par conséquent, toute action entreprise sur un enfant n'est légitime et conforme au principe de l'autonomie qu'à condition qu'elle se trouve accompagnée d'une attitude de respect vis-à-vis de la personne adulte qu'il devrait devenir.

Dans la plupart des autres pays européens qui proposent un dépistage des EIM par MS/MS, celui-ci n'est pas obligatoire et il est donc nécessaire d'obtenir le consentement des parents. La mise en place de ce dépistage en France conduirait donc à s'interroger sur les modalités de recueil du consentement des parents. Doit-on, par exemple, exiger que le consentement soit produit sous une forme orale ou sous une forme écrite ? Des études indiquent que le consentement écrit ne semble pas influencer l'accord des parents concernant la participation de leur enfant au dépistage des EIM par MS/MS (183). Le recueil d'un consentement éclairé

sanctionné, licencié ou fasse l'objet d'une mesure discriminatoire en raison « de ses caractéristiques génétiques ».

s'effectue en deux étapes : (i) fournir aux parents toutes les informations nécessaires pour comprendre les enjeux du dépistage, et (ii) obtenir leur autorisation (11,184). Doit-on informer les parents et recueillir leur consentement en anténatal ou plutôt lors des premiers jours à la maternité ? Ces deux étapes peuvent-elles être effectuées à plusieurs jours d'intervalle ? Il est en effet envisageable de commencer à informer les parents avant la naissance de l'enfant puis de recueillir leur consentement formel après sa naissance.

En outre, il faut rappeler qu'en laissant les parents libres de consentir au dépistage de leur enfant, il existe une probabilité que ces derniers s'y opposent. Il est par conséquent primordial que les informations qui sont fournies aux parents permettent de garantir qu'en cas de refus, la décision des parents est une décision éclairée, c'est-à-dire que les conséquences de leur refus sont pleinement comprises et acceptées (185).

7.3 Les enjeux du dépistage pour l'entourage familial

➤ **Les conséquences de la détection d'une anomalie génétique pour l'entourage familial**

Le fait de détecter un déficit en MCAD chez un enfant permet d'identifier les risques d'anomalies génétiques auxquels sont soumis les membres de son entourage (parents, fratrie) alors qu'ils n'ont pas été dépistés. Ce constat amène à s'interroger sur les conditions de levée du secret médical. C'est dans cette perspective que la proposition n° 36 du récent rapport de l'Assemblée nationale, rédigé au nom de la mission d'information sur la révision des lois de bioéthique (186), propose d'autoriser une levée partielle du secret médical. Celle-ci doit permettre au médecin d'informer les membres de la parentèle de l'individu chez qui une anomalie génétique grave aurait été détectée, afin de les inviter à procéder à une consultation génétique. Dans un souci de confidentialité, il est proposé que ni le nom de la personne chez qui l'anomalie a été détectée ni la nature de l'anomalie ne soient révélés.

➤ **Les conséquences de la détection d'EIM chez un enfant sur les projets parentaux de ses parents**

Le diagnostic d'une anomalie génétique chez un de leurs enfants conduit les parents à prendre conscience du risque d'anomalie génétique auquel ils sont exposés et auxquels seraient exposés leurs futurs enfants. Cette prise de conscience peut les conduire à modifier leurs projets parentaux (adoption, don d'ovules ou de sperme...) ou à renoncer à avoir d'autres enfants (11).

Le fait que le dépistage néonatal des EIM par MS/MS favorise le diagnostic d'anomalies génétiques chez d'autres membres de la famille et permette ainsi leur prise en charge médicale peut être considéré comme une conséquence positive de l'extension du dépistage (bienfaisance indirecte). En revanche, l'impact du dépistage sur les projets parentaux pour les couples ayant découvert le risque génétique auxquels sont soumis leurs futurs enfants peut être appréhendé différemment selon les convictions religieuses et philosophiques et selon le point de vue qui est adopté. Par conséquent, il n'est pas possible de qualifier cette conséquence de positive ou de négative. Il n'est pas non plus possible de déterminer si elle respecte ou non un principe de bienfaisance et de non-malfaisance.

De surcroît, on observe que lorsque la détection d'une anomalie génétique chez un enfant conduit ses parents à remettre en question leur volonté d'avoir un autre enfant, il y a un risque que le premier enfant, celui chez qui l'anomalie génétique a été détectée, en déduise qu'il représente un fardeau que ses parents auraient préféré éviter. Ces considérations peuvent générer une souffrance psychologique et altérer le développement de sa personnalité.

7.4 Les enjeux du dépistage pour la collectivité

➤ **Ressources collectives consommées par la mise en œuvre du dépistage**

Le ratio coût/efficacité du dépistage de l'extension du dépistage néonatal au déficit en MCAD ainsi que le passage à la MS/MS pour le dépistage de la phénylcétonurie est relativement faible. Néanmoins, dans la mesure où il n'existe pas de valeur seuil coût/efficacité de référence en France, il n'est pas possible de juger si le dépistage est efficient ou non. Il est cependant possible de comparer le ratio coût/efficacité qui est associé à ce dépistage avec les ratios coût/efficacité associés à d'autres dépistages actuellement mis en œuvre en France.

Il convient de rappeler que le dépistage de ces pathologies induit indirectement certains coûts en termes de prise en charge des patients chez lesquels elles ont été diagnostiquées (l'éducation des parents, le suivi des dépistages positifs jusqu'à un diagnostic définitif, le traitement des enfants atteints par la pathologie) et en termes d'évaluation *a posteriori* du dépistage (collecte des données, structure d'évaluation) (181,187). Ces coûts ont été pris en compte dans la mesure du possible dans le calcul du ratio coût/efficacité.

➤ **Les avancées possibles de la recherche scientifique grâce au recueil des données disponibles dans le cadre du dépistage**

L'extension du dépistage néonatal du déficit en MCAD favorise le suivi des patients et l'amélioration des connaissances sur l'histoire naturelle et l'épidémiologie de la maladie. Associées aux recherches cliniques et fondamentales, ces données pourraient participer au développement de nouveaux traitements pour traiter cette EIM (188). De même la conservation des échantillons (buvards) peut constituer une source d'information très riche pour mener des études scientifiques sur les caractéristiques génétiques de la population et sur la prévalence de nombreuses pathologies chez les nouveau-nés. La valeur de cette conséquence du dépistage du déficit en MCAD par MS/MS doit être appréhendée dans la perspective d'une « éthique intergénérationnelle » où l'on considère l'impact d'une décision sur les générations futures. Néanmoins, la conservation des échantillons pose des questions sur la protection des données individuelles et sur le recueil du consentement des patients concernant l'utilisation qui peut être faite de leur prélèvement dans le cadre de recherches cliniques.

➤ **Les problèmes posés par la conservation des échantillons et leur utilisation dans le cadre de recherches cliniques**

En France, les collections d'échantillons biologiques sont régies par la loi de bioéthique de 2004. Il est autorisé de les utiliser à des fins différentes de celles initialement prévues lorsqu'ils ont été prélevés. La loi impose toutefois que les exigences d'information et de protection des personnes soient respectées au moment où ces prélèvements sont réutilisés à des fins de recherche. Le patient ou son représentant légal (s'il s'agit d'un mineur ou d'un majeur sous tutelle) peut donc s'y opposer (article L 1211-2 du Code de la santé publique)²⁸. La nécessité de demander le consentement du patient pour utiliser ces échantillons à ces nouvelles fins de recherche pose des difficultés. Elle impose de garder un suivi des personnes concernées afin de pouvoir les contacter en cas de besoin, avec le risque que cela comporte de finalement les perdre de vue. Par conséquent, il est proposé de recueillir un consentement *a priori* en vue de la réutilisation éventuelle des échantillons, avant que n'ait lieu le prélèvement.

Ces questions relatives au consentement des patients pour la réutilisation des échantillons à des fins de recherche sont encore plus complexes dans le cas de données génétiques. L'article 16-10 du Code civil, modifié par la loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique, précise que « l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ne peut être entrepris qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique ». L'article énonce les différentes conditions qui président à cet examen : « Le consentement exprès de la personne doit être recueilli par écrit préalablement à la réalisation de l'examen, après qu'elle a été dûment informée de sa nature et de sa finalité. Le consentement mentionne la finalité de l'examen. Il est révocable

²⁸Cette évolution récente a donc permis l'instauration d'un cadre explicite répondant à une pratique déjà courante en recherche mais qui se faisait jusqu'alors sans procédure claire.

sans forme et à tout moment. » La possibilité d'un recueil du consentement *a priori* dans le cas spécifique de l'utilisation de données génétiques n'est donc pas certaine.

De surcroît, le consentement qui est recueilli lors du dépistage des EIM par MS/MS est celui des parents qui sont considérés comme les porte-parole légaux du nouveau-né au moment du prélèvement. La valeur du consentement *a priori* des parents pour l'utilisation de données génétiques dans le futur peut être remise en question dans les cas où les enfants sont devenus adultes lorsque ces recherches scientifiques seront menées.

7.5 Discussion

Les enjeux du dépistage des EIM par MS/MS pour l'enfant, ses parents et son entourage familial, ainsi que pour la société sont multiples. Selon la perspective adoptée, les quatre principes retenus dans le cadre de cette analyse (bienfaisance, non-malfaisance, autonomie et justice) sont plus ou moins respectés. On distingue trois principaux conflits de valeur.

(i) En premier lieu, on observe un conflit potentiel entre l'impact positif du dépistage sur l'amélioration de la prise en charge des enfants chez qui un déficit en MCAD a été diagnostiqué et les conséquences délétères de la détection de faux positifs ou de la détection de formes asymptomatiques et paucisymptomatiques. L'arbitrage qui est effectué varie donc selon :

- la valeur accordée à la diminution de la mortalité et de la morbidité grâce au diagnostic précoce de la maladie ;
- la valeur accordée à la dégradation de la qualité de vie des enfants et de leur parents en cas de résultat faux positif et en cas de détection de formes asymptomatiques et paucisymptomatiques.

(ii) La deuxième question qui se pose est celle de savoir s'il est légitime de prendre en compte, dans la décision de mise en place de ce dépistage, l'impact qu'il aurait sur d'autres individus que l'enfant ciblé par le dépistage, tels que ses parents, sa famille ou la collectivité tout entière. La référence au principe de bienfaisance indirecte peut en effet être contestée dans la mesure où il s'accompagne d'un risque d'instrumentalisation de l'enfant à qui l'on imposerait une intervention de santé dans un intérêt autre que le sien propre.

En définitive, il semble légitime de faire référence au principe de bienfaisance indirecte à condition qu'il ait été démontré que l'intervention de santé n'a pas de conséquence sur l'enfant en termes de malfaisance ou de perte d'autonomie, ou bien lorsqu'il est démontré que le bénéfice pour l'enfant en termes de bienfaisance directe est supérieur au risque de malfaisance, ce qui rejoint le premier point de la discussion (i).

Dans l'hypothèse où cet arbitrage serait tranché en faveur de la valeur accordée à la diminution de la mortalité et de la morbidité grâce au diagnostic précoce, il serait donc légitime, d'un point de vue éthique, de prendre en compte l'impact du dépistage en termes de bienfaisance indirecte, soit la détection d'anomalies génétiques dans l'entourage familial et les avancées de la recherche scientifique grâce au recueil des données disponibles dans le cadre du dépistage. Ces éléments constitueraient alors des arguments supplémentaires en faveur de la mise en place du dépistage.

(iii) L'argument selon lequel le dépistage favoriserait la production de nouvelles connaissances serait renforcé par la possibilité de conserver et d'utiliser les échantillons à des fins de recherche scientifique sur le MCAD, sur d'autres erreurs innées du métabolisme, voire sur d'autres maladies ou d'autres facteurs de risque. Cette opportunité nous conduit cependant à nous interroger sur les enjeux éthiques suscités par la conservation de ces échantillons et leur utilisation à d'autres fins que le dépistage. Celle-ci met en concurrence le principe de bienfaisance indirecte (possibilité de découvrir de nouveaux traitements grâce à ces recherches) et le principe d'autonomie (compte tenu des difficultés pratiques posées par le recueil du consentement au moment où les échantillons sont réutilisés à des fins de

recherche). La réponse à cette question varie également en fonction de la valeur accordée à l'une et l'autre de ces conséquences.

Enfin, il est utile de souligner que le faible ratio coût/efficacité qui est associé à la mise en place du dépistage permet de ne pas avoir à être confronté à un dilemme entre l'impact du dépistage en termes de bienfaisance directe et indirecte et l'exigence d'une juste répartition des ressources en santé. Malgré l'absence de valeur seuil coût/efficacité de référence en France, il semble en effet possible d'affirmer, au regard des valeurs seuils retenues au niveau international et des décisions qui ont été prises en France pour d'autres dépistages, que la valeur accordée au gain d'une année de vie sauvée en bonne santé (soit un QALY) est bien supérieure à 10 000 euros. L'allocation des ressources en vue de la mise en place du dépistage du déficit en MCAD par MS/MS semble donc répondre au principe de justice.

POINTS CLÉS

Les débats éthiques sur le dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme se sont d'abord fondés sur une perspective exclusive, celle du nouveau-né directement concerné par la pathologie, sans que d'autres positions, intérêts et valeurs ou exigences ne soient réellement pris en compte. Pourtant, s'interroger uniquement sur les conséquences pour l'enfant relève d'une approche de la question qui, pour être essentielle, n'en est pas moins incomplète. En particulier, il est difficile de ne pas prendre en considération les points de vue des parents, de la famille et de la société dans toute leur complexité, et examiner leur condition de légitimité éthique.

L'objectif de cette partie est de présenter les problématiques éthiques que soulève la mise en place du dépistage néonatal du déficit en MCAD. La méthodologie adoptée s'inscrit dans une démarche descriptive et non prescriptive. Elle doit participer à éclairer le service rendu à la collectivité que représente la mise en place du dépistage des EIM. Il s'agit d'exposer les enjeux que soulève ce dépistage pour les groupes d'acteurs susceptibles d'être affectés par ce dépistage comme le traduit la littérature disponible : les enfants dépistés, l'entourage familial, la collectivité. Les conflits éventuels entre ces différents enjeux et entre ces différents groupes d'acteurs ont été identifiés. La grille de lecture qui a été utilisée pour effectuer cet exposé s'articule autour des quatre principes éthiques retenus dans le cadre de référence proposé par Beauchamp et Childress : la bienfaisance, la non-malfaisance, l'autonomie et la justice.

Les enjeux du dépistage des EIM par MS/MS pour l'enfant, ses parents et son entourage familial, ainsi que pour la société sont multiples. Selon la perspective adoptée, les quatre principes retenus dans le cadre de cette analyse sont plus ou moins respectés. On distingue trois principaux conflits de valeur.

- Il existe un conflit potentiel entre l'impact positif du dépistage sur l'amélioration de la prise en charge des enfants chez qui un déficit en MCAD a été diagnostiqué et les conséquences délétères de la détection de faux positifs ou de la détection de formes asymptomatiques et paucisymptomatiques.

- La deuxième question qui se pose est celle de savoir s'il est légitime de prendre en compte, dans la décision de mise en place de ce dépistage, l'impact qu'il aurait sur d'autres individus que l'enfant ciblé par le dépistage, tels que ses parents, sa famille ou la collectivité tout entière.

- L'argument selon lequel le dépistage favoriserait la production de nouvelles connaissances serait renforcé par la possibilité de conserver et d'utiliser les échantillons à des fins de recherche scientifique sur le déficit en MCAD, sur d'autres erreurs innées du métabolisme, voire sur d'autres maladies ou d'autres facteurs de risque. Cette opportunité conduit à nous interroger sur les enjeux éthiques suscités par la conservation de ces échantillons et leur utilisation à d'autres fins que le dépistage.

8 Impact organisationnel de l'extension du dépistage néonatal par MS/MS

Plusieurs auteurs se sont interrogés sur les conséquences de l'élargissement du dépistage néonatal, en particulier aux États-Unis où un nombre très important de maladies ont été rajoutées au dépistage existant (47). Dans une enquête auprès des programmes de dépistage néonatal aux États-Unis, Feuchtbaum *et al.* indiquent que les principales difficultés rencontrées par les États pour introduire le dépistage par MS/MS proviennent du coût élevé de l'équipement et des réactifs ainsi que de la disponibilité de spécialistes pour assurer le suivi des patients (189). Appréhender l'impact que l'élargissement du dépistage néonatal à d'autres maladies pourrait avoir sur l'organisation du dépistage néonatal tel qu'il existe actuellement en France nécessite de prendre en compte des informations contextuelles spécifiques, lesquelles ne sont pas toujours publiées. Pour rendre compte des pratiques et de l'expérience du dépistage néonatal en France, cette partie du rapport reprend abondamment des points soulevés au cours des discussions du groupe de travail.

8.1 Laboratoires de biologie médicale à équiper en MS/MS pour l'activité de dépistage néonatal

Certains auteurs ont souligné que la mise en place du dépistage du déficit en MCAD pourrait impliquer un profond remaniement de l'organigramme de l'AFDPHE (190). Dans son évaluation du plan national Maladies rares 2005-2008, le Haut Conseil de la santé publique soulignait à propos de la mise en place du dépistage des EIM par MS/MS que « le problème [n'était] pas tant le coût des machines que celui de l'organisation raisonnée du dépistage néonatal à l'échelle nationale » (30).

L'utilisation de la MS/MS nécessite qu'un nombre minimal d'échantillons soit analysé par laboratoire et par unité de temps afin de garantir l'acquisition et le maintien d'un niveau suffisant d'expertise. Par ailleurs, le nombre de nouveau-nés testés par laboratoire équipé en MS/MS (ou par machine) a une influence directe sur le coût du test de dépistage : plus le volume d'échantillons analysés est élevé, plus le coût moyen du test est faible. Pollitt *et al.* indiquent qu'un investissement en technologie MS/MS (incluant l'équipement et les ressources humaines) est justifié pour un minimum de 50 000 nouveau-nés testés par an (11). Ce seuil est fréquemment cité dans la littérature et a été récemment adopté en Allemagne comme critère pour équiper un laboratoire de dépistage néonatal en MS/MS (Hoffmann GF [Université d'Heidelberg], communication personnelle 15 mars 2010).

Pour définir le nombre optimal de laboratoires à équiper en MS/MS, il faut tenir compte non seulement du nombre minimal de tests à réaliser par laboratoire mais également du nombre maximal d'échantillons pouvant être testés par machine. Avec un temps de passage moyen de 2 minutes par échantillon, plus de 700 échantillons pourraient théoriquement être analysés par machine et par jour. Les machines ne sont cependant pas utilisées à 100 % de leur capacité pour différentes raisons. Premièrement, un certain temps doit être consacré à la maintenance de l'appareil chaque jour. Ce temps est estimé à 4 h par jour ; la machine peut donc être utilisée au maximum 20 h par jour. Une autre considération à prendre en compte est celle de l'organisation du laboratoire. Aux Pays-Bas par exemple, les tests sont réalisés le matin et les résultats sont interprétés et communiqués l'après-midi (Loeber G [RIVM], communication personnelle 24 mars 2010). En outre, il est parfois recommandé de disposer de deux machines pour des raisons de sécurité au cas où une machine tombe en panne mais un tel arrangement n'est cependant pas la règle. Ainsi, aux Pays-Bas, les laboratoires de dépistage ne disposent pas de deux machines, et en cas de panne, les échantillons sont envoyés dans un autre laboratoire. Compte tenu de l'ensemble des considérations mentionnées ci-dessus, le nombre de tests pouvant être effectués par an et

par machine peut donc être estimé à 75 000 à 215 000 selon que la machine est utilisée entre 8 h à 20 h par jour et 6 ou 7 jours par semaine.

Actuellement, parmi les 22 laboratoires de dépistage, seuls quatre analysent plus de 50 000 échantillons par an et sept en analysent moins de 20 000 (voir nombre de naissances par région Tableau 2). On peut dès lors imaginer que ces laboratoires réalisant peu de tests ne seraient que très rarement confrontés à des nouveau-nés atteints de déficit en MCAD (et à d'autres EIM dépistables par MS/MS), ce qui constitue une situation défavorable à l'acquisition d'une expérience adéquate. Il sera donc nécessaire de réorganiser les laboratoires en réduisant le nombre des laboratoires réalisant les tests de dépistage, à un niveau supranational, et en instaurant une structure de laboratoires en réseau pour les tests de confirmation (191). Il doit également être pris en compte le fait que les analyses de confirmation d'un test de dépistage positif doivent être réalisées dans des laboratoires possédant un haut niveau de technicité (192).

Les tests de dépistage par MS/MS devront par conséquent être centralisés dans un nombre restreint de laboratoires équipés de cette technologie. Par ailleurs, les maladies faisant actuellement l'objet d'un dépistage néonatal par test biologique en France ne peuvent, à l'exception de la PCU, être dépistées par la technologie de MS/MS. Deux options d'organisation pourraient dès lors être envisagées :

1. Seuls les tests par MS/MS sont réalisés dans les laboratoires équipés de cette technologie, les tests ne faisant pas appel à la MS/MS continuant à être réalisés dans les 22 laboratoires existants (certains pouvant avoir été équipés en MS/MS).
2. L'ensemble des tests de dépistage pour toutes les maladies faisant l'objet d'un dépistage sont réalisés dans les laboratoires équipés en MS/MS, ces laboratoires réalisant également les tests ne faisant pas appel à la MS/MS.

La première option nécessite que le financement des 22 laboratoires continue d'être assuré, or la viabilité financière de certaines associations régionales est déjà précaire actuellement. Dans tous les cas, cette option implique un double circuit d'acheminement des échantillons (et un double échantillon), ce qui entraîne des coûts supplémentaires et des risques de pertes et ne semble donc pas être efficient. Il paraît donc souhaitable que l'ensemble des tests de dépistage soient réalisés dans les laboratoires équipés en MS/MS.

L'élargissement du dépistage néonatal par MS/MS en France aura donc vraisemblablement un impact sur le nombre de laboratoires, et par conséquent sur le circuit d'acheminement des échantillons. Certains auteurs ont estimé à quatre ou cinq le nombre de laboratoires équipés en MS/MS pour l'activité de dépistage néonatal nécessaires pour la France (2,190). Le choix du nombre et de la localisation des laboratoires équipés en MS/MS pour l'activité de dépistage néonatal devra tenir compte de différents critères comme le taux de naissances, les compétences techniques existantes et les habitudes de collaboration. Il existe déjà des exemples d'activités de soins interrégionales qui requièrent des technologies rares ou des équipements lourds, ou l'intervention de spécialistes très peu nombreux en France. Il existe de multiples découpages interrégionaux du territoire, qui sont différents selon le secteur (santé, défense, numérotations téléphoniques, etc.). Dans le domaine de la santé, il est prévu l'élaboration de schémas interrégionaux d'organisation sanitaire (SIOS) pour certaines activités (e.g. transplantation d'organes et greffes de moelle osseuse, traitement des grands brûlés).²⁹ Ce découpage pourrait servir de base au choix de l'implantation des centres équipés en MS/MS. Une autre option possible de réorganisation du dépistage serait de calquer les laboratoires réalisant le dépistage néonatal sur les centres de référence et de compétence.

²⁹ Voir site du ministère de la Santé, <http://www.sante-sports.gouv.fr/les-territoires-de-sante.html> (consulté le 28/09/2010).

Avis du groupe de travail

Tout en étant d'accord avec le fait que la mise en place du dépistage néonatal du déficit en MCAD nécessite une réduction du nombre de laboratoires réalisant le dépistage néonatal, les membres du groupe de travail alertent sur le fait qu'une telle réorganisation pourrait engendrer non seulement des difficultés organisationnelles mais également des difficultés financières au sein des associations régionales (ARDPHE) dans la mesure où supprimer le montant qui leur est versé par l'Assurance maladie pour le dépistage de la PCU (1,76 € par test) mettrait en cause leur survie financière.

Certains membres du groupe de travail sont favorables à ce que la réorganisation des laboratoires soit calquée sur l'organisation actuelle des centres de référence et des centres de compétence sur les maladies héréditaires du métabolisme. D'autres membres du groupe de travail, tout en étant d'accord avec l'importance du lien entre laboratoires réalisant le dépistage et centres de référence, émettent des réserves sur la pertinence de la proposition de réorganisation calquée sur les centres de référence sur les maladies métaboliques. En effet, ils attirent l'attention sur le fait que les différentes maladies faisant l'objet d'un dépistage néonatal appartiennent à des réseaux de centres de référence différents (maladies héréditaires du métabolisme mais également mucoviscidose, drépanocytose, maladies rares des surrénales) et soulignent la nécessité d'éviter l'envoi d'un même échantillon dans différents laboratoires. Le lien entre biologiste et clinicien peut se faire par téléphone ; une localisation physique au même endroit n'est pas nécessaire.

Dans tous les cas, le groupe de travail est d'avis qu'une réduction du nombre de laboratoires n'aura pas d'influence sur le système de prise en charge des maladies dépistées. Le groupe de travail souligne enfin qu'il est souhaitable que les machines soient utilisées exclusivement pour le dépistage néonatal. Compte tenu des divers éléments présentés dans ce chapitre (et des résultats du modèle coût-efficacité), les membres du groupe de travail sont d'avis que le nombre de laboratoires à équiper en MS/MS pour le dépistage néonatal soit compris entre 5 et 15.

8.2 Formation des professionnels

Si l'adoption de la MS/MS nécessite des investissements importants en matériel, les laboratoires équipés en MS/MS devront également être dotés de personnels formés capables d'utiliser les machines et d'assurer leur maintenance, d'interpréter les résultats et de mettre en œuvre ou d'organiser les investigations nécessaires à la confirmation des tests positifs.

La formation doit également inclure celle des personnels qui seront chargés d'informer les parents ainsi que celle de ceux qui devront assurer la prise en charge des cas dépistés. Comme mentionné en 1.2.5, une enquête réalisée dans les maternités en France indique un manque d'information parmi les personnels de ces services. Les enjeux liés à l'information sont détaillés en 8.5 ci-dessous. La prise en charge des cas dépistés nécessite une collaboration efficace entre le médecin traitant (médecin généraliste et/ou pédiatre), l'équipe hospitalière qui a contacté en premier lieu la famille et le centre de référence. L'extension du dépistage néonatal implique que l'ensemble des professionnels qui interviennent dans la prise en charge aient été formés. Une enquête au Massachussets, États-Unis, où le dépistage néonatal a été étendu à 20 maladies, indique que les pédiatres sont mal préparés à un tel programme (193) : 14 % ignoraient que le dépistage avait été élargi, 42 % indiquaient être mal préparés pour communiquer les résultats aux familles, 54 % mentionnaient un manque d'information sur les maladies métaboliques. La majorité (73 %) des pédiatres interrogés avaient une préférence pour recevoir de l'information sous forme de documents envoyés par voie postale. Dans l'enquête de Feuchtbaum *et al.* citée plus haut, une des difficultés rencontrées par les personnels des programmes de dépistage aux États-Unis résidait dans leur manque de connaissance sur l'histoire naturelle des maladies dépistées (189).

Avis du groupe de travail

Les membres du groupe de travail soulignent l'importance de la collaboration entre biologistes et cliniciens dans l'interprétation des résultats de dépistage. Ils font état du manque de référence sur la manière d'annoncer un diagnostic positif (notamment sur le soutien par un psychologue et/ou la rencontre avec des familles de malades). Ils mentionnent également le rôle et le soutien que les conseillers en génétique peuvent apporter aux familles.

8.3 Algorithme de dépistage

Ainsi qu'il a été mentionné en 4.6.1, il n'existe pas d'algorithme de dépistage standardisé pour le dépistage du déficit en MCAD. Pour être efficace, le dépistage (et l'algorithme de dépistage/confirmation adopté) devra être organisé de manière à obtenir un diagnostic présomptif pourvu d'un degré de certitude le plus élevé possible à partir du premier échantillon et une confirmation (ou infirmation) du diagnostic dans les délais les plus brefs. Aux États-Unis, un des problèmes liés à l'élargissement du dépistage néonatal rencontrés au niveau des laboratoires concernait la disponibilité de protocoles diagnostiques et le développement de valeurs seuils appropriées, spécifiques aux populations testées (189).

L'anxiété générée par un résultat faux positif a été abondamment documentée (voir 6.5). Compte tenu des informations disponibles et des hypothèses faites sur la prévalence et sur les caractéristiques du test de dépistage, la mise en place du dépistage du déficit en MCAD en France résulterait en un total de 211 tests de dépistage positifs dont 53 (25 %) vrais positifs et 158 (75 %) faux positifs.

Un algorithme de dépistage du déficit en MCAD a été développé par la SFEIM³⁰. Cet algorithme devra être évalué lorsque le programme sera mis en place et affiné si nécessaire.

Concernant le dépistage de la PCU par MS/MS, la Tyr doit être mesurée en 2^e intention si la Phe est élevée et les patients dépistés « accidentellement » avec une tyrosinémie de type 1 doivent être pris en charge.

8.4 Prise en charge et traitement

Plusieurs études ont démontré que la qualité des résultats du programme de dépistage dépend de la qualité du suivi des enfants dépistés (voir notamment Arnold *et al.* 2009 (93)).

Le risque relativement élevé de décompensation métabolique et de décès dans la période néonatale précoce nécessite un contact et une notification sans délai entre le laboratoire et le centre de prise en charge. Des informations et instructions claires devront être fournies au médecin traitant et aux parents. Le dépistage d'enfants atteints de déficit en MCAD devra conduire à la recherche de cas parmi la fratrie (dépistage en cascade).

Un protocole standardisé de prise en charge des cas dépistés et des cas positifs pour le déficit en MCAD a été développé par la SFEIM³⁰.

Les patients dépistés « accidentellement » avec une autre EIM (e.g. MAD) devront être pris en charge.

³⁰ F Feillet, H Ogier, D Cheillan, J Baruteau, P de Lonlay, B Chabrol, F Labarthe, V Valayanopoulos, R Garnotel, D Dobbelaere, C Saban. Consensus français sur le diagnostic (y compris par dépistage néonatal) et la prise en charge du déficit en Médium Chain Acyl-CoA Déshydrogénase (MCAD). A paraître dans Archives de Pédiatrie.

8.5 Information des publics

Plusieurs études réalisées à l'étranger indiquent que les parents ignorent souvent pourquoi les nouveau-nés sont dépistés (voir 6.1). Aucune étude similaire réalisée en France n'a pu être identifiée. Les membres du groupe de travail sont cependant d'avis que les parents ne savent souvent pas à quoi sert « le Guthrie » et que la seule information généralement retenue concerne la mucoviscidose, cela en raison de la médiatisation de cette maladie.

L'élargissement du dépistage à de nouvelles maladies risque d'augmenter encore la difficulté de transmettre efficacement une information complexe sans noyer les parents avec trop d'information, sous contrainte d'un temps limité disponible pour dispenser cette information. Les membres du groupe de travail soulignent l'importance que l'information soit adaptée et compréhensible par les personnes à qui elle est destinée ainsi que par les personnes qui vont la donner. Les membres du groupe de travail soulignent que c'est précisément parce qu'il n'est pas possible de fournir une information suffisamment détaillée et compréhensible qu'il est absolument crucial de ne proposer que des tests qui sont clairement bénéfiques à l'enfant. Il est utile de regarder et de s'inspirer des supports d'information produits dans d'autres pays. Les documents du *UK Newborn Screening Programme* peuvent être cités comme exemples. Il est également important de disposer de supports d'information en langues étrangères.³¹ Il est par ailleurs important de développer une information grand public disponible pour les citoyens (en particulier les personnes en projet parental et les femmes en projet de grossesse).

Le moment auquel l'information est donnée est important. Aux Pays-Bas, l'information aux parents est faite par une sage-femme une première fois à la fin du 1^{er} trimestre de grossesse et ensuite encore au moment du prélèvement (48). Dans son évaluation récente du dépistage néonatal de la mucoviscidose en France publiée en 2009, la HAS souligne que les jours suivant la naissance ne sont pas les plus propices pour réaliser une première information sur le dépistage et recommande d'envisager la possibilité d'informer une première fois les parents en période prénatale (24). Aucune avancée n'a été faite depuis cette recommandation. Il faut noter qu'une telle modification des pratiques impliquerait de reporter le travail d'information vers d'autres types de professionnels, notamment les gynécologues-obstétriciens.

Avis du groupe de travail

Les membres du groupe de travail soulignent l'importance des associations de patients et du soutien entre familles. Ils indiquent que des informations sur les associations sont de plus en plus fréquemment recherchées par les familles et également par les médecins sur le site Orphanet. Ils mentionnent également l'avantage qu'il y a à associer les associations au développement de matériel d'information adapté.

8.6 Mise en place du dépistage néonatal du déficit en MCAD

Le dépistage du déficit en MCAD (comme celui de la plupart des autres maladies dépistées en France), même s'il n'est pas basé sur un examen du matériel génétique, peut être considéré comme un dépistage génétique puisqu'il a pour objet de dépister une maladie causée

³¹Voir par exemple le *UK National Screening Programme* <http://newbornbloodspot.screening.nhs.uk/cms.php?folder=2544> ou le *National Newborn Screening and Genetics Resource Center* aux États-Unis <http://genes-r-us.uthscsa.edu/ForeignLanguageMaterials.htm> (sites consultés le 30/09/2010).

par la mutation d'un gène (145,194). À cet effet, la Société européenne de génétique humaine indique qu'un programme de dépistage génétique doit toujours être précédé d'une phase pilote (194). De telles études pilotes ont été réalisées dans plusieurs pays comme par exemple l'Australie et le Royaume-Uni (voir 1.7).

Étant donné la réduction du nombre de laboratoires de dépistage existants nécessaire à l'introduction du dépistage du déficit en MCAD, il semble approprié que l'introduction de ce dépistage se fasse de manière progressive, initialement dans une ou deux interrégions pilotes afin d'évaluer le fonctionnement opérationnel du nouveau réseau de laboratoires et les problèmes d'organisation. Un tel déploiement progressif devra être réalisé conformément au nouveau réseau de laboratoires de dépistage équipés en MS/MS que l'on souhaite mettre en place, ce qui nécessite d'en préciser préalablement le nombre et la localisation. Devront également être définis à l'avance le nouveau circuit d'acheminement des échantillons ainsi que le schéma de référence entre les laboratoires de dépistage, les laboratoires de diagnostic clinique et les cliniciens.

Il est utile de rappeler qu'estimer la prévalence de maladies rares requiert, pour des raisons de précision statistique, de tester des populations de taille considérable (voir 1.2.8) et que déterminer la prévalence du déficit en MCAD en France ne doit dès lors pas être l'objectif d'une phase pilote. Seuls les résultats d'un programme de dépistage national sur une période suffisamment longue permettraient d'estimer la prévalence du déficit en MCAD en France avec une précision suffisante. Néanmoins, il est peu probable que la prévalence soit sensiblement différente en France de ce qu'elle est dans les pays voisins (c'est-à-dire comprise entre 1/10 000 et 1/25 000).

POINTS CLÉS

Le dépistage néonatal du déficit en MCAD, par spectrométrie de masse en tandem (MS/MS), nécessite une centralisation des tests dans un nombre limité de laboratoires équipés en MS/MS afin d'assurer l'acquisition et le maintien de l'expertise, ainsi que l'efficacité. Le nombre minimal de tests par laboratoire a été estimé à l'étranger à 50 000 par an. Parmi les 22 laboratoires de dépistage existants actuellement, seuls quatre analysent plus de 50 000 échantillons par an et sept en analysent moins de 20 000. Les laboratoires réalisant peu de tests ne seraient que très rarement confrontés à des nouveau-nés atteints de déficit en MCAD (et à d'autres EIM dépistables par MS/MS). La mise en place d'un tel programme implique donc une réduction du nombre de laboratoires réalisant le dépistage néonatal et par conséquent une modification du circuit d'acheminement des échantillons.

Le nombre optimal de laboratoires à équiper en MS/MS pour le dépistage néonatal a été estimé entre 5 et 15. Cette estimation est basée sur un faisceau d'arguments dont les estimations et recommandations réalisées à l'étranger, les résultats du modèle économique, la localisation des laboratoires réalisant le dépistage néonatal et leur activité ainsi que l'avis du groupe de travail. Le choix des laboratoires à équiper en MS/MS pour le dépistage néonatal devra se faire en fonction de critères démographiques, des compétences existantes et des réseaux de collaboration interrégionaux.

Les maladies faisant actuellement l'objet d'un dépistage néonatal par test biologique en France ne peuvent, à l'exception de la PCU, être dépistées par la technologie de MS/MS. Deux options d'organisation pourraient dès lors être envisagées :

- **seuls les tests par MS/MS sont réalisés dans les laboratoires équipés de cette technologie, les tests ne faisant pas appel à la MS/MS continuant à être réalisés dans les 22 laboratoires existants (certains pouvant avoir été équipés en MS/MS) ;**

- l'ensemble des tests de dépistage pour toutes les maladies faisant l'objet d'un dépistage sont réalisés dans les laboratoires équipés en MS/MS, ces laboratoires réalisant également les tests ne faisant pas appel à la MS/MS.

La première option nécessite que le financement des 22 laboratoires continue d'être assuré, or la viabilité financière de certaines associations régionales est déjà précaire actuellement et la mise en place du dépistage néonatal par MS/MS est susceptible d'entraîner des transferts de coûts et de mettre encore plus en péril leur fonctionnement. Dans tous les cas, cette option implique un double circuit d'acheminement des échantillons (et un double échantillon), ce qui entraîne des coûts supplémentaires et des risques de pertes et ne semble donc pas être efficient. Il paraît donc souhaitable que l'ensemble des tests de dépistage soient réalisés dans les laboratoires équipés en MS/MS.

Parallèlement aux investissements matériels, l'extension du dépistage néonatal nécessite la formation de personnels capables d'utiliser les machines, d'interpréter les résultats et d'assurer les investigations nécessaires à la confirmation des tests positifs. L'extension du dépistage néonatal implique que l'ensemble des professionnels qui interviennent dans la prise en charge aient été formés. La littérature révèle un manque d'information des personnels des maternités et des pédiatres.

La mise en place du dépistage néonatal du déficit en MCAD nécessite le développement et l'utilisation d'un algorithme de dépistage, visant à obtenir un diagnostic présomptif pourvu d'un degré de certitude le plus élevé possible à partir du premier échantillon et une confirmation (ou infirmation) du diagnostic dans les délais les plus brefs. Un tel dépistage nécessite également l'adoption d'un protocole standardisé de prise en charge des cas dépistés et des cas positifs.

L'élargissement du dépistage à de nouvelles maladies risque d'augmenter encore la difficulté de transmettre efficacement une information complexe aux parents sans les noyer avec trop d'information, sous contrainte d'un temps limité disponible pour dispenser cette information. Les jours suivant la naissance ne constituent pas le meilleur moment pour fournir l'information aux parents. Il est préférable que l'information soit donnée aux parents au cours de la grossesse.

9 Évaluation économique du dépistage néonatal par MS/MS

9.1 Revue de la littérature économique

Plusieurs analyses économiques du dépistage néonatal par MS/MS ont été réalisées en Europe (11,60,195,196), en Amérique du Nord (73,197-203) et en Australie (63), et plusieurs revues systématiques de la littérature économique (11,54,195,204) sur ce sujet ont été publiées.

Le critère d'évaluation de l'efficacité du dépistage par MS/MS était généralement exprimé en termes d'années de vie gagnées ou de QALY, et les ratios coût-efficacité incrémentaux étaient généralement considérés comme favorables, bien que considérablement différents selon les études (204). Dans certaines analyses, il n'a été considéré qu'une ou un nombre limité d'EIM (le déficit en MCAD étant le plus fréquemment étudié) alors que dans d'autres études, un nombre important d'EIM ont été analysés, et dans ce cas, les résultats étaient soit présentés pour l'ensemble des EIM considérées, soit séparément pour chaque EIM. Par ailleurs, il existe d'autres différences méthodologiques importantes, ce qui rend les études difficilement comparables et les résultats transposables.

Le Tableau 12 reprend les études ayant évalué le coût-efficacité du dépistage en MCAD. Parmi les sept études recensées, deux – celles d'Insinga *et al.* (200) et de Cipriano *et al.* (198) – évaluaient le coût-efficacité du dépistage néonatal par MS/MS en général avec des estimations spécifiques pour le déficit en MCAD et une – celle de Pandor *et al.* (12) – évaluait le coût-efficacité du dépistage du déficit en MCAD couplé au passage à la MS/MS pour le dépistage de la PCU.

Afin de faciliter la comparaison des résultats, les ratios coût-efficacité ont été convertis en euros 2009 par unité de mesure d'efficacité. Les devises pour une année donnée ont d'abord été converties en euros pour cette même année en utilisant les parités de pouvoir d'achat (PPA)³² ; ces euros ont ensuite été convertis en euros 2009 pour tenir compte de l'inflation en utilisant l'indice des prix à la consommation harmonisé³³.

Les résultats des différentes études sont très variables. Une étude canadienne a estimé un ratio coût-efficacité incrémental (RCEI) de 253 161 CAD (197 277 €) par année de vie gagnée (198). Les auteurs avaient fait l'hypothèse que tous les patients recevaient une supplémentation en L-carnitine à vie ; si cette supplémentation est stoppée à l'âge de 5 ans, le dépistage devenait une stratégie d'économie (*i.e.* génère à la fois des bénéfices de santé et des économies). Une autre étude canadienne dans laquelle il avait été fait l'hypothèse d'un coût du test de dépistage plus faible, d'une réduction de mortalité plus importante et de l'absence de supplémentation en L-carnitine, a estimé un RCEI de 2 676 CAD (2 040 €) par QALY (73).

Dans une revue des analyses économiques du dépistage néonatal (205), Grosse souligne le manque de données concernant certains paramètres que doivent prendre en compte les modèles, notamment la mortalité des cas qui meurent très précocement et ne sont jamais diagnostiqués, les mesures des utilités des différents états de santé et les coûts des diagnostics et traitements en l'absence de dépistage. Il souligne la difficulté d'estimer des QALY

³² Les parités de pouvoir d'achat (PPA) sont des taux permettant de convertir les prix dans une monnaie commune tout en éliminant les différences de pouvoir d'achat entre monnaies. Données disponibles sur le site de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) http://www.oecd.org/departement/0,3355,fr_2649_34357_1_1_1_1_1_1,00.html (consulté le 10/10/2010).

³³ Indice des prix à la consommation harmonisé disponible sur le site de la Banque centrale européenne. http://sdw.ecb.europa.eu/quickview.do?SERIES_KEY=122.ICP.M.U2.N.000000.4.ANR (consulté le 10/10/2010).

chez des jeunes enfants et chez des personnes atteintes de handicap. En l'absence de mesure d'utilité disponible spécifique aux pathologies considérées, les scores d'utilité utilisés proviennent d'études sur d'autres maladies. Pour estimer la qualité de vie de patients atteints de séquelles neurologiques graves, Insinga *et al.* puis Tran *et al.* ont utilisé des données provenant d'une étude chez des adultes atteints de maladie d'Alzheimer (73,200). Pour les séquelles neurologiques légères, ces mêmes auteurs ont utilisé des données provenant d'une étude chez des adolescents nés avec un très petit poids de naissance. Une revue systématique sur les QALY utilisées dans les analyses économiques de dépistage néonatal publiée par Grosse *et al.* montre une variabilité importante des pondérations de qualité de vie liée aux séquelles neurologiques, allant de 0,06 à 0,74 selon les études (206). Ces auteurs indiquent que la plupart des études n'ont pas fait varier ces pondérations d'utilité dans des analyses de sensibilité (ou les ont fait varier de manière minime), empêchant ainsi d'évaluer la robustesse des estimations de coût-efficacité obtenues. Parmi les différentes études incluses dans la revue de Grosse *et al.* une seule, conduite en Finlande (60), a calculé des pondérations de qualité de vie spécifiques pour les séquelles neurologiques du déficit en MCAD et d'autres EIM.

Enfin, Grosse (205) fait également remarquer que les coûts de traitement du déficit en MCAD sont extrêmement variables d'une étude à l'autre, et notamment que certaines études (198,200), mais pas toutes, ont inclus le coût d'une supplémentation en routine en L-carnitine. Il souligne enfin la variabilité des estimations du risque de décès et de séquelles neurologiques sévères utilisées dans les études et fait remarquer que le risque de décès a probablement été surestimé dans la majorité des études (où il a été estimé comme étant supérieur à 15 %).

Tableau 12. Analyses coût-efficacité du dépistage néonatal du déficit en MCAD

Référence	Pays/ Région	Pers- pective *	Horizon tempo- rel	Actua- lisation	Ratio coût- efficacité incrémental (devise année) †	Ratio coût- efficacité incrémental converti (€ 2009) ‡
Insinga <i>et al.</i> , 2002 (200)	États-Unis, WI	Sociétale	Durée de vie	3 %	41 862 USD/QALY (USD 2001)	42 847 €/QALY
Venditti <i>et al.</i> , 2003 (202)	États-Unis, PA	Sociétale	70 ans	3 %	300 USD/LY ; 100 USD/QALY (USD 2001)	307 €/LY ; 102 €/QALY
Pandor <i>et al.</i> , 2004, 2006 (12,195)	Royaume- Uni	Système de santé	Durée de vie	Coûts : 6 % ; LY : 1,5 %	- 23 312 GBP/LY§ (GBP 2001)	- 38 073 €/LY§
Carroll et Downs, 2006 (197)	États-Unis	Sociétale	Durée de vie	3 %	Négatif (non précisé)	
Tran <i>et al.</i> , 2007 (73)	Canada	Non préci- sé	77 ans	3 %	2 676 CAD/QALY (CAD 2005)	2 040 €/QALY
Cipriano <i>et al.</i> , 2007 (198)	Canada Ontario,	Non préci- sé	Durée de vie	3 %	253 161 CAD/LY (CAD 2004)	197 277 €/LY
van der Hilst <i>et al.</i> , 2007 (196)	Pays-Bas	Sociétale	Durée de vie	4 %	1 653 USD/LY (USD 2004)	1 585 €/LY
Prosser <i>et al.</i> , 2010 (203)	États-Unis	Sociétale	Durée de vie	3 %	21 273 USD/QALY (USD 2006)	18 700 €/QALY

* Perspective indiquée dans l'article, les coûts utilisés pouvant cependant ne pas refléter la perspective indiquée.

† Indique la devise-année dans laquelle les résultats sont exprimés dans l'étude.

‡ Voir texte pour la méthode de conversion.

§ Dépistage du déficit en MCAD couplé au changement de technologie pour le dépistage de la phénylcétonurie.

WI : Wisconsin ; PA : Pennsylvanie ; LY : année de vie (*life year*) ; QALY : année de vie ajustée sur la qualité (*quality-adjusted life year*) ; USD : dollar des États-Unis ; CAD : dollar canadien ; GBP : livre sterling.

Le diagnostic précoce du déficit en MCAD (y compris des formes qui pourraient ne pas entraîner de complications) est susceptible d'entraîner une augmentation de l'utilisation des services de santé, augmentation qui à son tour peut avoir des implications financières diverses, agissant potentiellement en sens opposé. D'une part, les familles des enfants ayant un diagnostic précoce pourraient être plus susceptibles de consulter en cas de maladie intercurrente ou de recevoir un suivi médical rapproché ; cela aurait pour conséquence d'augmenter les coûts. D'autre part, un traitement précoce et un suivi attentif des cas diagnostiqués précocement sont susceptibles de résulter en une diminution globale des coûts en raison d'interventions moins coûteuses et de séjours hospitaliers plus courts. Cependant, une étude australienne (207) comparant l'utilisation et les coûts des services de santé liés au déficit en MCAD au cours des 4 premières années de vie chez les enfants diagnostiqués suite au dépistage néonatal et chez ceux diagnostiqués sur la base de symptômes cliniques a montré que les enfants non dépistés étaient plus souvent admis à l'hôpital et suscitaient plus de dépenses médicales que ceux diagnostiqués par dépistage.

9.2 Analyse coût-efficacité de l'extension du dépistage au déficit en MCAD et du passage à la MS/MS pour le dépistage de la PCU

Un modèle d'analyse décisionnelle a été développé pour évaluer le rapport coût-efficacité de l'extension du dépistage néonatal au déficit en MCAD et le changement de technologie pour le dépistage de la PCU. Le modèle a été structuré en fonction des choix méthodologiques d'analyse économique préconisés par la HAS (208). Le rapport coût-efficacité incrémental, exprimé en € par année de vie gagnée et en € par année de vie gagnée ajustée sur la qualité (QALY), a été calculé pour les deux stratégies de dépistage suivantes :

- introduction de la MS/MS pour dépister le déficit en MCAD ;
- introduction de la MS/MS pour dépister le déficit en MCAD et passage à la MS/MS pour dépister la PCU.

Pour la PCU, la situation de référence est le dépistage néonatal par la méthode actuelle ; pour le déficit en MCAD, la situation de référence est l'absence de dépistage. Il est à noter qu'une fois la technologie de MS/MS mise en place, le coût marginal (en termes de tests de laboratoire) de l'ajout d'une EIM supplémentaire est quasiment nul.

La structure du modèle est celle d'un arbre de décision. S'il a été tenté d'adopter la perspective incluant le plus largement possible l'ensemble des financeurs, dans l'objectif de restituer de la façon la plus précise l'ensemble des coûts induits par une intervention de santé, la perspective utilisée est cependant celle du système national d'assurance maladie en raison du manque de données de coûts autres que celles de l'Assurance maladie. L'horizon temporel est celui de la durée de vie. Les résultats ont été exprimés en € par année de vie gagnée (LY) et en € par QALY. Les coûts et les résultats en termes de santé (LY et QALY) ont été actualisés au taux de 4 % par an tel que préconisé par le rapport du Commissariat général du Plan sur le taux d'actualisation des investissements publics (209). Les résultats du modèle ont été appliqués à une cohorte de naissances, soit 821 000 nouveau-nés pour l'année 2009³⁴. Des analyses de sensibilité unidimensionnelles ont été conduites pour les paramètres dont l'estimation était entachée d'une incertitude importante ainsi que pour le taux d'actualisation. Une analyse a également été conduite en prenant l'hypothèse la moins favorable pour l'ensemble des paramètres ayant une influence importante sur les résultats (scénario le plus défavorable).

Le logiciel TreeAge Pro 2009 Healthcare version 1.0.2 (TreeAge Software Inc, Williamstown, MA, USA) a été utilisé pour construire le modèle.

³⁴ Insee. Naissances vivantes et décès domiciliés des régions et départements au 31 décembre. Disponible sur : http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?ref_id=CMRnon02225®_id=99

9.2.1 Modèle d'analyse décisionnelle

Seul le dépistage du déficit en MCAD a été modélisé. Le passage à la MS/MS pour dépister la PCU a été analysé uniquement en termes de différentiel de coût. L'hypothèse a été faite que les sensibilités et spécificités de la MS/MS et de la fluorimétrie étaient identiques et dès lors le changement de technologie pour dépister la PCU n'entraîne pas de différentiel en termes de bénéfices cliniques, ce qui est une hypothèse conservatrice.

▪ Déficit en MCAD

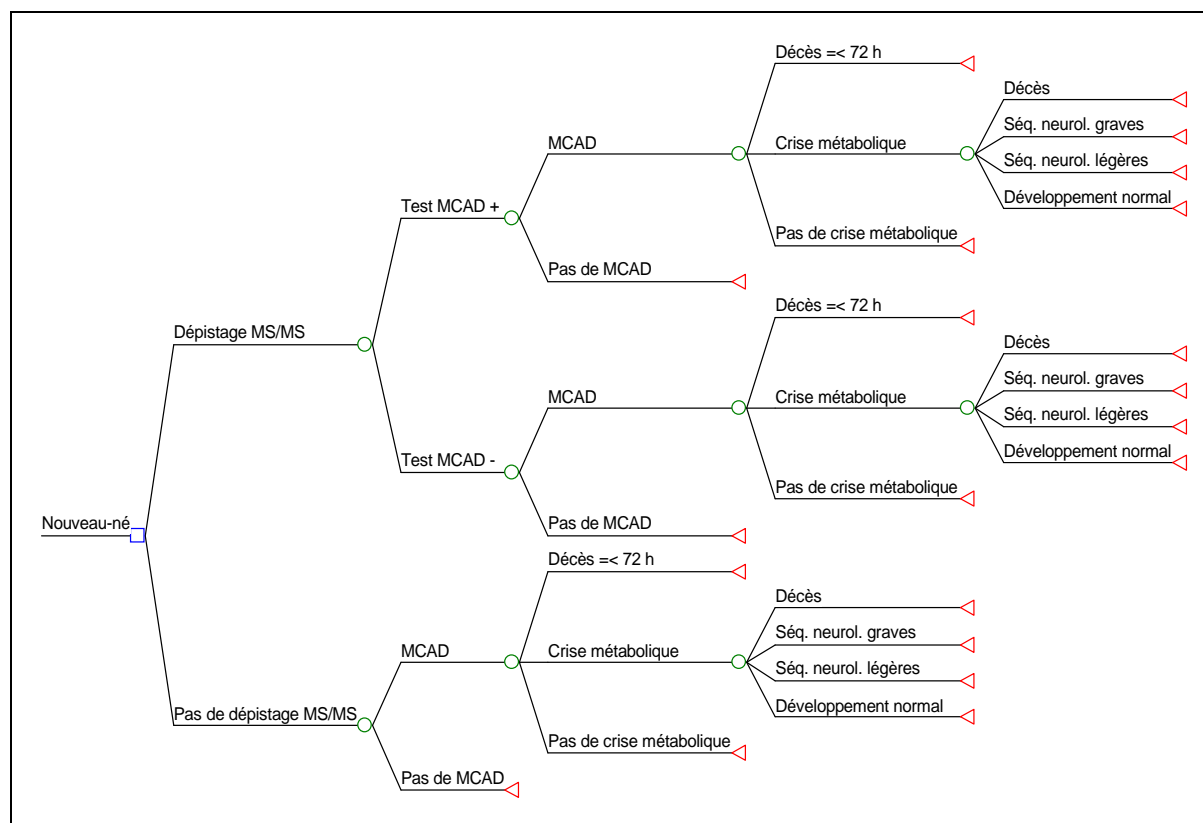
Le modèle décisionnel est représenté dans la Figure 6 et la valeur des paramètres utilisés dans le Tableau 13.

▪ Phénylcétonurie

Comme indiqué plus haut, l'analyse a été réalisée sous l'hypothèse que les performances du test par MS/MS étaient identiques à celles de la méthode actuelle, la fluorimétrie.

La seule différence entre les deux méthodes de dépistage considérées dans cette analyse est donc le coût du test de dépistage. En France, le tarif d'une analyse est de 1,76 € et le coût total des analyses, de 1,49 million, soit un coût par malade repéré (PCU classique et atypique) de 24 908 € (22). Ces coûts correspondent aux montants que la Sécurité sociale verse à l'AFDPHE. Les tests de confirmation sont les mêmes quelle que soit la méthode de dépistage initiale utilisée.

Figure 6. Modèle décisionnel pour le dépistage du déficit en MCAD



9.2.2 Valeurs des paramètres

▪ Prévalence du déficit en MCAD et performances du test de dépistage

L'hypothèse a été faite d'une prévalence du déficit en MCAD de 1/15 000 naissances (voir 4.3) et on a fait varier celle-ci de 1/10 000 à 1/25 000 dans une analyse de sensibilité. Les

sensibilité et spécificité du test de dépistage ainsi que les fourchettes de valeurs plausibles de ces paramètres proviennent des différentes études décrites dans le Tableau 9.

- **Probabilité de complications du déficit en MCAD**

Le risque de décès dans les 72 premières heures de vie, c'est-à-dire avant que les résultats de dépistage ne puissent être connus ou même avant que le dépistage n'ait pu être réalisé, a été estimé à 2 % (voir 4.6.2). Dans une analyse de sensibilité, on a fait varier ce risque de 1 % à 5 %.

Le risque de crise métabolique est estimé à 2/3, soit 67 %, avec une borne de valeurs plausibles supérieure de 75 % (voir 4.4.1) (74,80). Le risque de décès suite à une crise métabolique est estimé à 20 % (voir Tableau 7). Enfin, le risque de séquelles neurologiques d'une crise métabolique a été fixé à 5% pour les séquelles graves et également à 5 % pour les séquelles légères (voir 4.4.3).

- **Efficacité du dépistage précoce du déficit en MCAD**

L'efficacité du dépistage a été estimée en termes de réduction du risque de décès et de séquelles neurologiques sévères. Ce risque relatif a été estimé à 25 % (voir 4.6.2), (74,102). En d'autres termes, il a été supposé que les patients dépistés avaient un risque 4 fois moindre de développer une crise métabolique.

- **Espérance de vie**

L'hypothèse a été faite que l'espérance de vie à la naissance d'un enfant atteint de déficit en MCAD et ne développant pas de séquelles neurologiques (ou ne décédant pas de la maladie) était la même que celle d'un enfant « normal ». Cette espérance de vie normale a été estimée comme étant la moyenne de l'espérance de vie des filles (84,5 ans) et de celle des garçons (77,8 ans) (210), soit 81 ans. L'espérance de vie d'un enfant décédant d'une crise métabolique a été estimée à 1,2 an (voir 4.4.2) (116). Parallèlement, il a été fait l'hypothèse qu'une crise métabolique survenait en moyenne à l'âge de 1,2 ans.

Aucune donnée sur l'espérance de vie des patients déficients en MCAD et atteints de séquelles neurologiques n'a pu être identifiée. Les estimations de l'espérance de vie des patients atteints de séquelles neurologiques ont été dérivées de l'étude américaine de Strauss et Eyman (211). Dans cette étude, les auteurs ont utilisé les données de mortalité de l'État de Californie et les tables de mortalité des États-Unis de 1992 pour estimer l'espérance de vie des patients atteints de retard mental (à l'exclusion des patients ayant une trisomie 21). Ils ont ainsi estimé l'espérance de vie des enfants atteints de retard mental modéré (QI : 40 - 69) à 65 ans, soit un déficit de 11 ans par rapport à l'espérance de vie aux États-Unis en 1992 (76 ans) et l'espérance de vie des enfants atteints de retard mental profond (QI < 40) à 51 ans, soit un déficit de 25 ans. En soustrayant ces déficits de l'espérance de vie de la population française (81 ans), on obtient des espérances de vie de 70 ans pour les patients souffrant de séquelles neurologiques légères et de 56 ans pour ceux souffrant de séquelles neurologiques graves.

- **Qualité de vie liée à la santé**

La qualité de vie a été estimée par un score d'utilité allant de 0 (mort) à 1 (bonne santé). L'hypothèse a été faite que la qualité de vie des patients déficients en MCAD et ne développant pas de séquelles neurologiques était la même que celle des personnes non atteintes et que cette utilité était égale à 1.

L'estimation des QALY en pédiatrie est confrontée à un certain nombre de challenges liés à la nécessité de recourir à des répondants proxy (parents, soignants, etc.) et au défaut d'adaptation pour les jeunes enfants de la plupart des instruments de mesure d'utilité (206).

En particulier, aucun instrument multi-attribut³⁵ n'a été validé chez des enfants de moins de 5 ans.

Comme mentionné en 9.1 plus haut, les pondérations de qualité de vie utilisées dans les analyses coût-efficacité du dépistage néonatal sont extrêmement variables (206). Une seule étude, finlandaise, par Autti-Ramo *et al.* (60), a calculé des pondérations de qualité de vie spécifiques pour les séquelles neurologiques du déficit en MCAD. Ces estimations ont utilisé l'instrument de mesure 16D³⁶ et les scores d'utilité estimés étaient de 0,76 pour les séquelles neurologiques graves et de 0,89 pour les séquelles neurologiques légères. Comme souligné par Grosse *et al.* (206), l'estimation finlandaise du score d'utilité lié aux séquelles neurologiques graves est sensiblement plus élevée que celles utilisées dans les autres analyses coût-efficacité du dépistage du déficit en MCAD (par exemple, Insinga *et al.* : 0,06 ; Tran *et al.* : 0,38) (73,200).

Deux études européennes estimant les scores d'utilité associés au retard mental chez l'enfant (non spécifique du déficit en MCAD ou d'autres EIM) ont été identifiées ; elles concernent respectivement le retard mental sévère et le retard mental léger. Petrou et Kupek (212) ont utilisé les données issues d'une enquête réalisée en 2000 au Royaume-Uni dans laquelle les parents de 2 236 enfants âgés de 5 à 16 ans atteints de handicap et inclus dans un registre ont répondu au questionnaire du *Health Utility Index Mark 3 (HUI3)*³⁷. Pour la catégorie « Déficience d'apprentissage sévère/Retard de développement global », la réduction d'utilité ajustée (sur l'âge, le sexe et d'autres variables sociodémographiques) relative aux normes d'utilité pour les enfants était de - 0,549. Grosse fait cependant remarquer que de manière générale les pondérations obtenues par Petrou et Kupek sont inférieures à celles obtenues par d'autres auteurs.

Concernant le retard mental léger, Koomen *et al.* (213) ont estimé la qualité de vie d'enfants en âge scolaire ayant survécu à une méningite bactérienne et souffrant de difficultés d'apprentissage ou de problèmes comportementaux aux Pays-Bas. La qualité de vie a été estimée par le *Health Utility Index Mark 2 (HUI2)* et les données ont été recueillies auprès des parents. Le score d'utilité des enfants souffrant de difficultés d'apprentissage ou de handicap comportemental était de 0,84. Cette valeur a été ajustée pour prendre en compte le fait que le score d'utilité d'une population de référence d'enfants d'âge scolaire était de 0,92.

Face au peu de données disponibles sur la pondération de la qualité de vie liée aux séquelles neurologiques du déficit en MCAD (et notamment à l'absence d'estimations françaises), les estimations finlandaises ont été utilisées dans le modèle, ce qui constitue une hypothèse plutôt conservatrice. On a fait varier ces scores d'utilité dans des analyses de sensibilité entre 0,50 et 0,76 pour les séquelles neurologiques graves et entre 0,85 et 0,92 pour les séquelles neurologiques légères. Dans une autre analyse de sensibilité, l'utilité d'un individu moyen non atteint de déficit en MCAD a été fixée à une valeur inférieure à 0,90, soit une valeur inférieure à 1.

Aucune réduction d'utilité n'a été appliquée dans le cas d'un test de dépistage faux positif, comme le suggère l'étude de Prosser *et al.* (156) décrite dans la section 6.5.

▪ Coût des tests

Le coût des tests a été estimé à partir d'éléments fournis par les membres du groupe de travail.

- Coût du test de dépistage

³⁵ Les instruments de mesure de qualité de vie génériques multi-attribut sont des instruments utilisant plusieurs dimensions, tels l'EQ5D ou les HUI (208).

³⁶ Instrument d'évaluation de l'état de santé générique développé spécifiquement pour les adolescents de 12 à 15 ans, basé sur 16 dimensions (e.g. mobilité, vision, audition, fonctionnement mental, scolarité et hobbies, amis). Voir informations sur : <http://www.15d-instrument.net/service.cntum?pagelid=110737> (consulté le 3/3/2011).

³⁷ Instrument d'évaluation de l'état de santé générique basé sur huit dimensions (e.g. cognition, vision). Voir informations sur : <http://www.healthutilities.com/> (consulté le 3/3/2011).

Le prélèvement de la goutte de sang et le transport des échantillons conservés sur papier buvard vers les laboratoires font partie du programme de dépistage néonatal actuel. Par ailleurs, un changement éventuel de localisation des laboratoires n'aura pas d'incidence sur les frais d'acheminement des buvards (qui se fera toujours par voie postale). Dès lors, les coûts liés à cette activité peuvent être exclus de l'analyse coût-efficacité.

Le coût du test de dépistage utilisé dans le modèle se limite par conséquent aux coûts de laboratoire qui incluent les coûts de l'appareillage, des consommables et du personnel. La MS/MS implique un coût initial important lié à l'achat de la machine. Ce coût est essentiellement un coût fixe quel que soit le nombre d'échantillons analysés, du moins pour une fourchette importante d'échantillons.

Une estimation de coût a été réalisée sous l'hypothèse de 50 000 tests par an (Tableau 22 annexe 8). Cette estimation, produite en mars 2010, est basée sur une durée de vie de la machine de 5 ans et un taux d'actualisation de 4 % par an. Le coût du test de dépistage lui-même est estimé à 3,75 € par test. Le nombre de nouveau-nés testés par laboratoire (par machine) a une influence majeure sur le coût du test de dépistage. Comme illustré dans la Figure 9 de l'annexe 8, le coût unitaire du test diminue à un rythme décroissant avec le nombre de nouveau-nés testés par laboratoire, passant de 2,67 € pour 100 000 nouveau-nés par an à 3,75 € pour 50 000 nouveau-nés par an, à 5,87 pour 25 000 nouveau-nés par an. Une estimation a également été faite dans la situation où le laboratoire réalisant 50 000 tests par an est équipé de deux machines ; dans ce cas, le coût du test revient à 5,19 €.

- Coût du test de confirmation

Le coût des tests de confirmation dépend de l'algorithme de confirmation utilisé. Cet algorithme, qui prendra en compte notamment les résultats des études pilotes en cours, n'a pas encore été défini. Les coûts des différents tests qui entreront en compte dans l'algorithme de confirmation sont estimés dans l'annexe 9. Pour les besoins du modèle économique, il a été fait l'hypothèse que le coût d'un test de confirmation était de 500 €.

- **Coût des traitements du déficit en MCAD et de ses complications et séquelles**

- Coût de la prise en charge du déficit en MCAD non compliqué

Le traitement du déficit en MCAD consiste en l'observation de règles hygiéno-diététiques.

Il a été fait l'hypothèse que tous les individus diagnostiqués avec un déficit en MCAD ont en moyenne deux consultations médicales par an jusqu'à l'âge de 18 ans et ensuite une consultation par an pendant toute la durée de vie restante.

Dans une analyse de sensibilité, on a fait varier le nombre de consultations à 5 par an au cours des 6 premières années de vie.

Concernant la supplémentation en L-carnitine, face à l'absence de données sur les pratiques en France et à l'hétérogénéité des pratiques observées dans d'autres pays (voir 4.5), il a été fait l'hypothèse que 50 % des enfants diagnostiqués avec un déficit en MCAD reçoivent une supplémentation en L-carnitine à partir du diagnostic jusqu'à l'âge de 18 ans, âge auquel ce traitement était arrêté. Donc pour les enfants diagnostiqués suite au dépistage, ces traitements (consultations et L-carnitine) sont instaurés dès la naissance ; pour ceux diagnostiqués sur la base de symptômes cliniques, ils sont instaurés à partir du moment où le diagnostic est posé (c-à-d. à l'âge de 1,2 an, selon les hypothèses du modèle). Les coûts ont été estimés sur la base de la posologie indiquée (75 - 100 mg/kg/j pour les enfants et 50 - 75 mg/kg/j pour les adultes), des poids moyens pour l'âge des filles et des garçons d'après les courbes de croissance de référence utilisées en France (214), et du prix de vente du produit. Le nombre de flacons journaliers a été calculé à l'unité près. Le détail des estimations du coût de ce traitement figure en annexe 10.

Tableau 13. Valeurs des paramètres utilisés dans le modèle dépistage du déficit en MCAD			
Paramètres	Estimation	Fourchette de valeurs plausibles *	Références
Prévalence du déficit en MCAD			
Prévalence par nombre de naissances vivantes	1/15 000	1/10 000-1/25 000	Voir 4.3
Caractéristiques du test de dépistage			
Sensibilité	1		Voir 4.6.1
Spécificité	0,9998	0,9997-1	Voir 4.6.1
Probabilité de complications du déficit en MCAD			
Décès dans les 72 heures de vie	0,02	0,02-0,05 †	Voir 4.6.2
Crise métabolique	0,67	0,67-0,75	Grosse <i>et al.</i> , 2006 (80), Wilcken <i>et al.</i> , 2007 (74)
Décès suite à une crise métabolique	0,20	0,10-0,30	Voir Tableau 7
Séquelles neurologiques graves suite à une crise métabolique	0,05	0-0,05	Voir 4.4.3
Séquelles neurologiques légères suite à une crise métabolique	0,05	0-0,05	Voir 4.4.3
Efficacité d'un dépistage précoce pour prévenir			
Crise métabolique (réduction du risque)	0,75	0,50-0,75	Wilcken <i>et al.</i> , 2007, (74), 2009 (102)
Espérance de vie (années)			
Normal	81		Insee ³⁸
Décès suite à une crise métabolique	1,2		Dezateux, 2003 (116)
Séquelles neurologiques graves	56		Strauss et Eyman, 1996 (211)
Séquelles neurologiques légères	70		Strauss et Eyman, 1996 (211)
Qualité de vie liée à la santé (score d'utilité)			
Individu moyen, non atteint de déficit en MCAD	1	0,90-1	
Séquelles neurologiques graves	0,76	0,5-0,76	Autti-Ramo <i>et al.</i> , 2006 (60)
Séquelles neurologiques légères	0,89	0,89-0,92	Autti-Ramo <i>et al.</i> , 2006 (60)
Coût du test de dépistage (€)			
Test de dépistage (nombre de tests/labo/an) ‡	3,75 (50 000)	3,38 (60 000)-5,16 (30 000)	Annexe 8

³⁸ Insee. http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=NATTEF02221

Tableau 13. Valeurs des paramètres utilisés dans le modèle dépistage du déficit en MCAD

Test de confirmation	500		Annexe 9
Coût du traitement du déficit en MCAD et des séquelles			
Supplémentation en L-carnitine (€) § % des patients traités	6 065 50 %	0-12 130 0 %-100 %	Annexe 10
Consultations médicales (€) ** Nbre. consultations médicales par an jusqu'à 6 ans	888 2	1 264 5	Annexe 10
Crise métabolique (€)	2 770	2 770-4 730	PMSI (GHM) Annexe 11
Séquelles neurologiques graves (€/an) ††	21 000	15 000- 150 000	EGB (CIM-10) Annexe 11
Séquelles neurologiques légères (€/an) ††	6 000	4 500- 120 000	EGB (CIM-10) Annexe 11

* Ces valeurs ont été utilisées dans l'analyse de sensibilité.

† La mortalité avant 72 h est susceptible d'être plus faible en présence d'un programme de dépistage (*i.e.* 2 %) qu'en l'absence de dépistage (*i.e.* 5 %) en raison d'une meilleure connaissance et d'un meilleur niveau de conscience de la maladie par les professionnels de santé.

‡ Le coût du test de dépistage étant dépendant du nombre de tests réalisés par labo par an, ce dernier chiffre est indiqué entre parenthèses pour les différentes valeurs de coût évaluées.

§ Coût actualisé de la supplémentation en L-carnitine jusqu'à l'âge de 18 ans. La proportion de cas diagnostiqués recevant une supplémentation est de 50 % dans le scénario de référence, et de 0 et 100 dans les scénarios alternatifs. Voir annexe 10 pour plus de détails sur les coûts estimés.

** Coût actualisé des consultations médicales pendant la durée de vie. Le nombre de consultations médicales en l'absence de complications est de 2 par an dans le scénario de référence et de 5 par an jusqu'à l'âge de 6 ans puis de 2 par an pendant le restant de la vie dans le scénario alternatif. Voir annexe 10 pour plus de détails sur les coûts estimés et sur les différentes durées de vie incluses dans le modèle.

†† Voir Tableau 28, annexe 11 pour l'estimation des coûts estimés sur la durée de vie et actualisés.

PMSI : programme médicalisé des systèmes d'information ; EGB : échantillon généraliste des bénéficiaires de l'assurance maladie ; GHM : groupe homogène de malades ; CIM 10 : classification internationale des maladies 10^e version.

Deux scénarios alternatifs ont été évalués dans une analyse de sensibilité, dans lesquels respectivement aucun et tous les enfants reçoivent une supplémentation en L-carnitine jusqu'à l'âge de 18 ans.

Dans le scénario de référence, le coût actualisé, pour une durée de vie de 81 ans, est estimé à 888 € pour les consultations et à 4 942 € pour la supplémentation en L-carnitine, soit un total de 5 831 € pour l'ensemble des deux.

- Coût du traitement d'une crise métabolique

Le coût du traitement des crises métaboliques a été estimé à partir des données d'hospitalisation du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Une interrogation de la base de données MCO (relative aux hospitalisations en médecine, chirurgie et obstétrique) disponible en ligne a été faite pour l'année 2009 pour l'ensemble des établissements publics et privés³⁹. Les statistiques concernant les hospitalisations pour « anomalie du métabolisme des acides gras » (code CIM-10 E71.3) en diagnostic principal ont été extraites. La répartition des différents groupes homogènes d'hospitalisation (GHM) pour cette pathologie ainsi que le tarif de ces GHM sont détaillés dans l'annexe 11. Un coût moyen d'hospitalisation a été calculé en pondérant le tarif des GHM relatifs à cette pathologie par leur fréquence relative. Le coût moyen d'une hospitalisation pour anomalie du métabolisme des acides gras peut ainsi être estimé à 2 770 €. Il a été fait l'hypothèse que ce

³⁹ ATIH. Statistiques en ligne issues de la base nationale PMSI-MCO. Disponible sur : <http://www.atih.sante.fr/index.php?id=0004400001FF> (consulté le 25/05/2010).

montant correspondait au coût d'une hospitalisation pour crise métabolique liée au déficit en MCAD.

- Coût de la prise en charge des séquelles neurologiques

On ne dispose pas de données françaises sur le coût de la prise en charge des séquelles neurologiques de maladies métaboliques. Les ALD (en particulier l'ALD n° 23 : affections de longue durée psychiatriques) permettent néanmoins d'appréhender ces coûts dans la mesure où les dépenses liées à ces maladies sont prises en charge et enregistrées en lien avec le code CIM-10 dans les bases de données de l'Assurance maladie. L'échantillon généraliste des bénéficiaires de l'assurance maladie (EGB) a été analysé. Il a été fait l'hypothèse que les coûts de prise en charge de patients atteints de séquelles neurologiques graves correspondaient à ceux de patients en ALD avec un diagnostic de retard mental et que les coûts de prise en charge de patients atteints de séquelles neurologiques légères correspondaient à ceux de patients atteints de troubles du comportement. Les patients en ALD diagnostiqués avec un retard mental ou des troubles du comportement ont été sélectionnés, les dépenses relatives à ces pathologies extraites, et les coûts estimés en multipliant les coûts annuels par les durées de vie passées dans les différents états de santé considérés (voir annexe 11).

9.2.3 Résultats

Les résultats du modèle décisionnel sont présentés dans le Tableau 14 et les résultats de l'analyse de sensibilité unidimensionnelle dans les Tableau 15 et Tableau 16 ainsi que dans la Figure 7.

▪ Scénario de référence

Les résultats indiquent qu'en introduisant le dépistage néonatal du déficit en MCAD, on évite chaque année 5 décès chez des enfants de moins de 5 ans ainsi que l'occurrence de séquelles neurologiques graves chez 1 enfant et de séquelles neurologiques légères chez 1 autre enfant, ce qui résulte au total en un gain de 128 années de vie ou de 138 QALY. Le coût annuel des tests (dépistage et confirmation) est estimé à 3,2 millions d'€. En tenant compte du coût des traitements, le coût incrémental du programme de dépistage du déficit en MCAD est plus faible – estimé à 2,5 millions d'€ par an – étant donné les complications évitées. Il en résulte un ratio coût-efficacité incrémental (RCEI) de 19 478 € par année de vie gagnée ou de 18 033 € par QALY gagnée.

En introduisant le dépistage du déficit en MCAD et en remplaçant la technologie actuelle par la MS/MS pour dépister la PCU, les gains en santé restent les mêmes que ceux décrits dans la stratégie ci-dessus puisqu'il a été fait l'hypothèse que la sensibilité et la spécificité de la MS/MS pour dépister la PCU étaient identiques à celles de la fluorimétrie. Le coût incrémental des tests (et par conséquent du programme de dépistage) est cependant inférieur à celui de la stratégie ci-dessus puisqu'il n'y a plus lieu de réaliser les tests par fluorométrie. Ce coût incrémental est estimé à 1,7 million d'€ par an pour les tests (dépistage et confirmation) et à 1,0 million d'€ par an si l'on considère les coûts des traitements (et donc les dépenses évitées). Le RCEI est estimé à 8 189 € par année de vie gagnée ou de 7 581 € par QALY.

La stratégie consistant à étendre le dépistage néonatal au déficit en MCAD est donc clairement « dominée » par la stratégie consistant à étendre le dépistage au déficit en MCAD et à passer de manière concomitante à la MS/MS pour dépister la PCU dans la mesure où cette seconde stratégie confère les mêmes résultats de santé, mais à un coût moindre.

Tableau 14. Résultats de l'analyse coût-efficacité : introduction du dépistage du déficit en MCAD (2^e colonne) et introduction du dépistage du déficit en MCAD et passage à la MS/MS pour dépister la PCU (3^e colonne), scénario de référence

Description des résultats	Dépistage du déficit en MCAD	Dépistage du déficit en MCAD + passage à la MS/MS pour le dépistage de la PCU *
Résultats de santé		
Décès évités	5,47	5,47
Séquelles neurologiques graves évitées	1,37	1,37
Séquelles neurologiques légères évitées	1,37	1,37
Années de vie (LY) gagnées	128	128
QALY gagnées	138	138
Coûts		
Coût des tests seuls† (€)	3 187 660	1 742 702
Coût incrémental net du dépistage ‡ (€)	2 493 055	1 048 097
Ratios coût-efficacité incrémental		
€/année de vie	Dominé § 19 478	8 189
€/QALY	Dominé § 18 033	7 581

* Ce scénario a comparé l'introduction du dépistage du déficit en MCAD et le passage à la MS/MS pour dépister la PCU au dépistage par PCU par la méthode actuelle. Le coût du test de dépistage a été imputé du coût du test de la PCU par fluorimétrie (1,76 € par test). Les bénéfices incrémentaux en termes de santé sont identiques à ceux décrits pour l'analyse de l'introduction du dépistage du déficit en MCAD.

† Comprend le coût des tests de dépistage et le coût des tests de confirmation.

‡ Inclut les coûts des tests ainsi que les coûts liés de suivi et de prise en charge des patients. Le fait que le coût incrémental net soit inférieur au coût des tests seuls reflète l'épargne des coûts de prise en charge des complications du déficit en MCAD évitées par le dépistage.

§ Le coût est plus élevé que celui de la stratégie de comparaison pour une efficacité égale.

▪ Analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité unidimensionnelle (Tableau 15) montre l'impact sur les résultats de la variation de chacun des paramètres dans les limites de valeurs plausibles. Les résultats de l'analyse de sensibilité univariée sont également présentés sous la forme d'un diagramme de Tornado qui permet d'apprécier l'influence de la variation des différents paramètres sur le RCEI (Figure 7). Les paramètres qui ont la plus grande influence sur les résultats sont par ordre décroissant :

- les coûts des séquelles neurologiques (pour lesquels les estimations sont entachées d'une incertitude très importante) ;
- la prévalence du déficit en MCAD ;
- le coût du test de dépistage (influencé directement par le nombre de tests/labo/an) ;
- le risque de décès suite à une crise métabolique ;
- l'efficacité du dépistage en termes de réduction du risque de crise métabolique.

Ainsi par exemple, le RCEI du dépistage du déficit en MCAD couplé au remplacement de technologie pour dépister la PCU serait de 3 444 €/QALY pour une prévalence du déficit en MCAD de 1/10 000 et de 15 856 € pour une prévalence de 1/25 000. Si le coût du test de

dépistage était de 5,16 € (ce qui correspond à 30 000 tests par laboratoire par an), le RCEI serait de 15 655 €/QALY. Si les coûts annuels de prise en charge des séquelles neurologiques dépassent 56 000 € pour les séquelles sévères et 40 000 € pour les séquelles neurologiques légères (valeurs se situant dans les limites des intervalles de confiance des estimations dont on dispose), le ratio coût-efficacité incrémental devient négatif ; autrement dit, l'élargissement du dépistage néonatal au déficit en MCAD génère à la fois des gains en santé et des bénéfices en termes monétaires.

Tableau 15. Analyse de sensibilité unidimensionnelle : introduction du dépistage du déficit en MCAD et passage à la MS/MS pour dépister la PCU

Paramètres	Valeur	Ratio coût-efficacité incrémental
Scénario de référence		7581
Prévalence déficit MCAD	1/10 000	3 444
	1/25 000	15 856
Spécificité du test de dépistage	0,9997	7 878
	1	6 987
Risque de crise métabolique	0,75	5 881
Risque de décès dans les 72 heures de vie *	0,05*	5 902
Risque de décès suite à une crise métabolique	0,01	13 180
	0,03	5 314
Risque de séquelles neurologiques légères	0	9 175
Risque de séquelles neurologiques graves	0	12 823
Efficacité du dépistage (% réduction du risque de crise métabolique)	0,5	14 351
Qualité de vie des individus moyens non atteints de déficit en MCAD	0,9	8 769
Qualité de vie séquelles neurologiques sévères	0,45	7 121
Qualité de vie séquelles neurologiques légères	0,92	7 632
Coût du test de dépistage (€)	3,38	5 384
	5,16	15 655
Coût annuel du traitement des séquelles neurologiques graves ‡ (€)	15 000	8 832
	150 000	- 19 139 †
Coût annuel du traitement des séquelles neurologiques légères ‡ (€)	4 500	7 911
	120 000	- 17 353 †
Coût du traitement d'une crise métabolique (€)	4 730	7211
Supplémentation en L-carnitine – % des patients traités	0 %	6 617
	100 %	8 546
Nbre. consultations médicales par an jusqu'à 6 ans	5	7 667
Taux d'actualisation §	sans	- 514 †
	3 %	4 954
	6 %	13 598

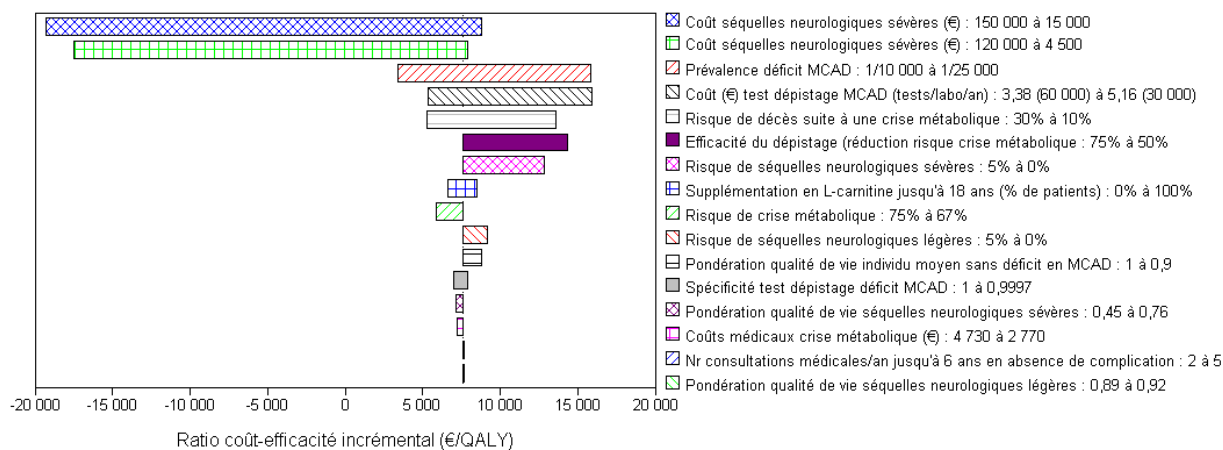
* Il a été fait l'hypothèse que la mortalité avant 72 h est susceptible d'être plus faible en présence d'un programme de dépistage (i.e. 2 %) qu'en l'absence de dépistage (i.e. 5 %) en raison d'une meilleure connaissance et d'un meilleur niveau de conscience de la maladie par les professionnels de santé.

* Un ratio coût-efficacité négatif indique que la stratégie évaluée est à la fois plus efficace et moins coûteuse que la stratégie de comparaison.

‡ Voir Tableau 28, annexe 11 pour l'estimation des coûts estimés sur la durée de vie et actualisés.

§ Le nombre de consultations médicales par an en l'absence de complication est estimé à 5 jusqu'à 6 ans et de 2 pendant le reste de la vie.

Figure 7. Extension du dépistage néonatal au déficit en MCAD et passage à la MS/MS pour dépister la PCU. Analyse de sensibilité unidimensionnelle : diagramme de Tornado



En plus de l'analyse de sensibilité unidimensionnelle, plusieurs scénarios pessimistes ont été évalués, en faisant varier en même temps différents paramètres du modèle dans les limites de leurs valeurs plausibles. Le scénario le plus défavorable a été défini comme indiqué dans le Tableau 16. Dans un tel scénario, le RCEI de l'extension du dépistage néonatal au déficit en MCAD couplé au remplacement de technologie pour dépister la PCU passerait à 72 115 €/QALY (Tableau 16).

Tableau 16. Analyse de sensibilité : scénario le plus défavorable. Introduction du dépistage du déficit en MCAD et passage à la MS/MS pour dépister la PCU

Paramètres	Valeurs
Prévalence du déficit en MCAD	1/25 000
Coût du test de dépistage (€)	5,16
Efficacité du dépistage du déficit en MCAD	0,4
Risque de séquelles neurologiques sévères	0
Risque de décès suite à une crise métabolique	0,15
Qualité de vie des individus moyens non atteints de déficit en MCAD	0,9
Coût annuel du traitement des séquelles neurologiques sévères ‡ (€)	15 000
Coût annuel du traitement des séquelles neurologiques légères ‡ (€)	4 500
Supplémentation en L-carnitine (% de patients)	100 %
RCEI dépistage déficit MCAD + PCU par MS/MS † (€/QALY)	72 115
RCEI : ratio coût-efficacité incrémental	
* Coûts estimés sur la durée de vie et actualisés (voir annexe 11).	
† Dépistage du déficit en MCAD couplé au changement de technologie pour le dépistage de la PCU	

9.2.4 Discussion

L'objectif de l'analyse économique est de fournir des éléments permettant d'éclairer l'arbitrage auquel la collectivité va consentir pour mettre en œuvre cette démarche de dépistage au détriment d'autres stratégies de santé publique. Comme tous les modèles, la démarche adoptée est schématique et simplificatrice.

Les résultats de l'analyse coût-efficacité de l'introduction au sein du programme national de dépistage néonatal du dépistage du déficit en MCAD (7 600 € par QALY) sont du même ordre de grandeur que ceux obtenus par d'autres auteurs.

S'il n'existe pas actuellement de seuil défini en France permettant de se prononcer sur le bien-fondé d'une dépense de santé, les ratios coût-utilité incrémentaux obtenus dans l'analyse peuvent néanmoins être considérés comme favorables au regard des seuils utilisés à l'étranger. Ainsi, au Royaume-Uni, le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) (215) considère qu'une intervention de santé est coût-efficace si son ratio coût-efficacité incrémental est inférieur à 20 000 à 30 000 GBP par QALY (soit 24 000 à 36 000 € par QALY)⁴⁰. En Suède le seuil est de 45 000 € par QALY (216) et aux Pays-Bas, un seuil de 80 000 € par QALY a récemment été proposé (217). L'Organisation mondiale de la santé (OMS) considère une intervention comme très coût-efficace si son ratio coût-efficacité incrémental est inférieur à une fois le produit intérieur brut (PIB) par habitant par année de vie ajustée sur l'incapacité (DALY) et coût-efficace si ce ratio est compris entre une et trois fois le PIB par habitant,⁴¹ ce qui équivaldrait pour la France à des seuils de 30 000 à 90 000 € par DALY.⁴²

Il faut noter plusieurs limites à cette évaluation. Premièrement, il existe une incertitude importante sur un certain nombre de paramètres. L'influence de ces incertitudes a été

⁴⁰Taux de change au 02/06/2010

⁴¹ OMS. Coût-efficacité. http://www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/index.html (consulté le 03/06/2010).

⁴² Le PIB par habitant en 2009 en France est de 29 571 €. Insee. Principaux agrégats de la comptabilité nationale par habitant. http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=NATTEF08105 (consulté le 03/06/2010).

explorée dans des analyses de sensibilité qui ont montré que le modèle était relativement robuste aux variations appliquées dans l'analyse de sensibilité, ce qui conforte sur la validité des résultats obtenus. Le modèle est toutefois sensible à certaines des variables pour lesquelles il existe une incertitude importante en raison du manque de données. Il s'agit notamment de la prévalence du déficit en MCAD en France et du coût du test de dépistage. Des données générées par un programme de dépistage seraient nécessaires à une meilleure estimation de ces paramètres. L'analyse de sensibilité indique cependant que même dans certaines des hypothèses les plus « défavorables », et notamment l'hypothèse d'une prévalence basse du déficit en MCAD (1/25 000), le dépistage de cette maladie reste une intervention coût-efficace.

Une autre limite du modèle provient du manque de données de coûts permettant d'appréhender la perspective de l'ensemble des financeurs. Certains des coûts utilisés sont des estimations de coûts de production (par ex. coût des tests de dépistage du déficit en MCAD) et d'autres sont estimés à partir de tarifs de l'Assurance maladie (coût du dépistage de la PCU, prise en charge des séquelles neurologiques du déficit en MCAD). Certains coûts, en particulier ceux de prise en charge des séquelles neurologiques, sont susceptibles d'être considérables et de couvrir des domaines non médicaux (transport, éducation, séjour en structure). Il est donc important qu'ils soient cernés au mieux. Dans la mesure où ces coûts ont été estimés à partir des remboursements par l'Assurance maladie des ALD (pour lesquelles les dépenses liées aux soins et traitements de la maladie sont prises en charge à 100 %), on peut supposer qu'ils incluent, du moins en partie, les coûts directs non médicaux et que dès lors le reste à charge pour les patients est relativement limité (218).

Comme indiqué plus haut, l'estimation de pondération de qualité de vie chez des enfants pose un certain nombre de problèmes. Cependant, du fait que les gains en santé conférés par le dépistage en MCAD sont principalement des décès évités, les valeurs des scores d'utilité n'ont qu'une influence relativement faible sur les résultats du modèle, ainsi que le montre l'analyse de sensibilité.

Enfin, il faut souligner que les coûts utilisés dans le modèle n'ont pas tenu compte, en raison du manque de données, des coûts d'investissement initial du lancement du programme tels ceux liés à la formation des personnels et à la production du matériel d'information ni des coûts intangibles liés à la perturbation potentielle du déroulement du programme de dépistage actuel.

9.3 Impact budgétaire

L'objet de l'analyse d'impact budgétaire est d'estimer l'incidence financière sur le budget d'un acteur du système de santé, de l'introduction, du retrait ou de la modification de stratégies médicales liées à une innovation technique ou à une modification réglementaire. Elle aide ainsi à déterminer les besoins ou les opportunités de financement de l'acteur ou des acteurs concerné(s). Elle fournit en outre un cadre synthétisant les connaissances disponibles, à un moment donné et pour un payeur donné, sur l'état d'une pathologie, sur ses traitements usuels et sur l'effet d'une modification de ces derniers (219).

L'objet de l'analyse d'impact budgétaire est différent de celui de l'évaluation économique qui évalue les coûts et les résultats d'une nouvelle stratégie en estimant par exemple le ratio coût/efficacité. En particulier, ce ratio est net d'effets d'échelle, c'est-à-dire qu'un traitement coût-efficace à l'échelle individuelle restera coût-efficace quel que soit le nombre de patients traités. L'impact budgétaire d'un traitement est directement proportionnel à la taille de la population rejointe (219).

L'analyse d'impact budgétaire est une analyse limitée aux coûts devant être perçue comme un outil d'analyse complémentaire destiné à aider la prise de décision en matière d'utilisation, de financement, de remboursement d'un bien ou d'un service médical. Sa ques-

tion n'est pas celle de l'efficacité mais de la capacité à payer (*affordability*) du financeur (219).

Les résultats du modèle montrent que le coût du dépistage du déficit en MCAD (tests de dépistage et de confirmation) pour l'Assurance maladie seraient de 1,7 million d'€ par an, les coûts les plus importants étant ceux de l'appareil MS/MS. Cette estimation n'inclut pas les frais liés à la collecte des échantillons, ceux-ci étant déjà inclus dans le programme de dépistage actuel. Si l'on tient compte des coûts de prise en charge et de traitement, l'impact budgétaire de l'extension du dépistage néonatal au déficit en MCAD pour l'Assurance maladie est inférieur aux seuls coûts du test parce que les coûts des complications de la maladie auront largement pu être épargnés. Cet impact budgétaire est estimé à 1 million d'€ par an (voir Tableau 14 et 0 plus haut).

Comme indiqué précédemment dans la discussion des résultats de l'analyse coût-efficacité, il faut souligner que l'estimation de l'impact budgétaire n'inclut pas les coûts d'investissement initial du lancement du programme tels ceux liés à la formation des personnels et à la production du matériel d'information ni les coûts intangibles liés à la perturbation potentielle du déroulement du programme de dépistage actuel.

Avis du groupe de travail

La mise en place du dépistage néonatal par MS/MS entraînera vraisemblablement des transferts de coûts. En particulier, elle pourrait avoir des implications sur le financement des associations régionales de dépistage.

POINTS CLÉS

Plusieurs analyses économiques ont évalué le coût-efficacité du dépistage néonatal par spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) à l'étranger. Les ratios coût-efficacité incrémentaux étaient généralement considérés comme favorables, bien que considérablement différents selon les études. Dans certaines analyses, il n'a été considéré qu'une ou un nombre limité d'EIM (le déficit en MCAD étant le plus fréquemment étudié) alors que dans d'autres études, un nombre important d'EIM ont été analysées. Par ailleurs, il existe d'autres différences méthodologiques importantes, ce qui rend les études difficilement comparables et les résultats transposables.

Un modèle d'analyse décisionnelle a été développé pour évaluer le rapport coût-efficacité de l'extension du dépistage néonatal au déficit en MCAD et le changement de technologie pour le dépistage de la PCU en France. Le point de vue adopté est celui du système national d'assurance maladie et l'horizon temporel celui de la durée de vie. Les coûts et les résultats en termes de santé ont été actualisés au taux de 4 %. Les résultats du modèle ont été appliqués à une cohorte de naissances en France, soit 821 000 nouveau-nés. Les paramètres du modèle proviennent principalement de la littérature ; les coûts ont été estimés essentiellement à partir de bases de données administratives.

Les résultats du modèle indiquent que l'introduction du dépistage néonatal du déficit en MCAD évite chaque année 5 décès chez des enfants de moins de 5 ans ainsi que l'occurrence de séquelles neurologiques graves chez 1 enfant et de séquelles neurologiques légères chez 1 autre enfant, ce qui résulte au total en un gain de 128 années de vie ou de 138 années de vie ajustées sur la qualité (QALY). Le coût annuel des tests pour le déficit en MCAD (dépistage et confirmation) est estimé à 3,2 millions d'€. En tenant compte du coût des traitements, le coût incrémental du programme de dépistage du déficit en MCAD est plus faible – estimé à 2,5 millions d'€ par an – étant donné les complications évitées. Il en résulte un ratio coût-efficacité incrémental de 19 500 € par année de vie gagnée ou de 18 000 € par QALY. En introduisant le dépistage du déficit en MCAD et en remplaçant la technologie actuelle par la MS/MS pour dépister la

PCU, les gains en santé restent les mêmes que ceux décrits dans la stratégie ci-dessus mais le coût incrémental des tests diminue puisque le dépistage de la PCU par MS/MS se fait en même temps que celui du déficit en MCAD (sans coût additionnel). Ce coût incrémental est estimé à 1,7 million d'€ par an pour les tests seuls (dépistage et confirmation) et à 1 million d'€ par an si l'on considère les coûts des traitements (et donc notamment les dépenses évitées). Le ratio coût-efficacité incrémental est estimé à 8 200 € par année de vie gagnée ou à 7 600 €/QALY. La stratégie consistant à élargir le dépistage néonatal au déficit en MCAD est donc clairement dominée par celle consistant à élargir le dépistage néonatal au déficit en MCAD et à passer, de manière concomitante, à la MS/MS pour dépister la PCU.

Des analyses de sensibilité unidimensionnelles sur un nombre important de paramètres indiquent que le RCEI de l'introduction du dépistage du déficit en MCAD couplée au passage à la MS/MS pour dépister la PCU reste inférieur à 16 000 €/QALY. Une analyse du scénario le plus défavorable aboutit à un ratio coût-efficacité incrémental de 72 000 €/QALY. Le modèle est relativement robuste aux variations appliquées dans l'analyse de sensibilité, ce qui conforte la validité des résultats obtenus. L'analyse de sensibilité indique toutefois une sensibilité du modèle à certaines des variables pour lesquelles il subsiste une incertitude en raison du manque de données. Il s'agit notamment de la prévalence du déficit en MCAD en France, du coût de la prise en charge des complications et du coût du test de dépistage. Le nombre de nouveau-nés testés par laboratoire (par machine) a une influence majeure sur ce dernier : le coût unitaire du test diminue à un rythme décroissant avec le nombre de nouveau-nés testés par laboratoire par an, passant de 2,67 € pour 100 000 nouveau-nés par an à 3,75 € pour 50 000, à 5,87 pour 25 000.

S'il n'existe pas actuellement de seuil défini en France permettant de se prononcer sur le bien-fondé d'une dépense de santé, les ratios coût-efficacité obtenus dans le modèle peuvent néanmoins être considérés comme favorables au regard des seuils utilisés à l'étranger. Les coûts utilisés dans l'analyse n'ont pas tenu compte des coûts d'investissement initial du lancement du programme.

L'impact budgétaire annuel pour l'Assurance maladie de l'introduction du dépistage du déficit en MCAD (couplée au changement de technologie pour dépister la PCU) au sein du programme de dépistage néonatal existant est estimé à 1 million d'€. Il faut souligner à nouveau que cette estimation n'a pas tenu compte de certains des coûts liés à l'investissement initial du lancement du programme tels ceux liés à la formation des personnels ni des coûts intangibles liés à la perturbation potentielle du déroulement du programme de dépistage actuel.

10 Suivi et évaluation du programme de dépistage néonatal à mettre en place

Un programme de dépistage doit inclure un plan de gestion et de contrôle du programme de dépistage et un ensemble de standards d'assurance qualité reconnus par la communauté médicale (220). Par ailleurs, les critères et les indicateurs d'évaluation doivent être validés, en nombre limité, et choisis dès l'étape d'évaluation *a priori* sur la base des résultats de l'étude bibliographique ou de l'avis motivé d'experts.

10.1 Assurance qualité

La participation des laboratoires à des programmes d'assurance qualité et à des collaborations internationales est essentielle à l'optimisation de la sensibilité et de la spécificité du test ainsi que de l'algorithme de dépistage. Si des systèmes d'assurance qualité sont habituellement mis en place en laboratoire, l'assurance qualité est moins fréquemment appliquée aux autres composantes du dépistage (information, diagnostic, suivi et prise en charge, évaluation). Le *National Newborn Screening and Genetics Resource Center* aux États-Unis a développé un outil qui comprend une liste exhaustive d'indicateurs de performance des différentes composantes des programmes de dépistage néonatal (221).

10.2 Suivi et évaluation

Un système de suivi et d'évaluation comprend le suivi de routine et les diverses formes d'évaluation, à savoir celles s'appliquant aux structures, aux processus, aux résultats et aux impacts (222). L'évaluation des structures a pour but d'estimer les moyens utilisés et l'organisation du programme. Elle permet d'évaluer le coût du programme, un des éléments nécessaires à l'évaluation coût-efficacité. L'évaluation des processus vise à estimer dans quelle mesure les activités du programme sont effectivement mises en œuvre ainsi qu'à évaluer la qualité de la mise en œuvre. Cette information est habituellement recueillie de façon régulière, au travers de rapports d'activité. Elle peut aussi être recueillie de façon périodique, au travers d'études quantitatives ou qualitatives. L'évaluation des processus est utilisée pour mesurer la qualité de la mise en œuvre d'un programme, et pour évaluer le niveau de couverture d'un programme. L'évaluation des résultats sert à mesurer l'étendue des changements qui ont lieu en accord avec les objectifs du programme. Elle permet par exemple d'estimer le nombre d'enfants dépistés et pris en charge ou d'évaluer dans quelle mesure les parents ont compris l'information qui leur a été donnée. L'évaluation d'impact sert à mesurer non seulement les changements qui se sont produits, mais aussi à quel point ces changements sont à attribuer à l'intervention du programme. Elle permet d'évaluer l'efficacité du programme.

Le recueil de données statistiques de routine permet d'évaluer la structure et les processus et, dans une moindre mesure, certains résultats. Les données recueillies sont notamment : nombre de prélèvements, nombre de tests de dépistage, nombre de tests de dépistage positifs, nombre de rappels pour nouveau prélèvement, nombre de diagnostics confirmés, nombre de cas pris en charge et suivis ; marqueurs biochimiques, tests génétiques ; délais d'obtention des résultats et de prise en charge ; équipement et réactifs, personnel, formation ; diffusion de matériel d'information. Le recueil de données statistiques de routine devra être étendu aux informations relatives au dépistage du déficit en MCAD et de la PCU par MS/MS et intégré dans le système d'information informatisé.

Il est en outre très important d'évaluer l'impact du dépistage néonatal, en particulier l'impact à long terme, et de mesurer les effets positifs et les effets négatifs du programme. Cela implique de pouvoir comparer l'évolution clinique des enfants dépistés à celle des enfants

diagnostiqués sur la base de symptômes cliniques. Comme mentionné précédemment, aucun essai contrôlé randomisé (qui est la méthodologie la plus appropriée pour évaluer l'impact d'une intervention de santé) n'a été réalisé pour évaluer l'efficacité du dépistage néonatal du déficit en MCAD (ou d'autres EIM dépistables par MS/MS). La mise en place d'un tel essai paraît difficile tant pour des raisons logistiques (nécessité de disposer de taille d'échantillon et de durée de suivi importantes) que pour des raisons éthiques. Il est maintenant largement admis que le dépistage du déficit en MCAD est bénéfique et il ne serait, dès lors, pas éthique d'en priver des nouveau-nés dans une étude. En conséquence, l'évaluation de l'impact du dépistage devra faire appel à des études observationnelles (223). Cela nécessite la mise en place de registres contenant des informations sur le suivi des patients diagnostiqués par dépistage et sur la base de symptômes cliniques. L'évaluation d'aspects spécifiques comme par exemple l'impact des faux positifs nécessite la mise en place d'études spécifiques.

10.3 Indicateurs

Un indicateur est une sorte de résumé d'informations complexes offrant la possibilité à des acteurs différents (scientifiques, gestionnaires, politiques et citoyens) de dialoguer entre eux. C'est un outil d'évaluation et d'aide à la décision (pilotage, ajustements et rétro-correction) grâce auquel on va pouvoir mesurer une situation ou une tendance, de façon relativement objective. Les indicateurs le plus fréquemment utilisés dans les programmes de dépistage néonatal comprennent :

- taux de participation ;
- taux de rappel pour résultat anormal ;
- prévalence (et distribution des différentes mutations) ;
- valeur prédictive positive ;
- taux de faux négatifs ;
- délai de prise en charge ;
- taux de suivi ;
- résultats cliniques (évolution clinique, complications, décès).

Cette liste n'est pas exhaustive ; d'autres indicateurs peuvent être définis en fonction d'objectifs spécifiques du programme.

10.4 Conservation des buvards

Un point important en lien avec le suivi et l'évaluation du dépistage néonatal est celui de la conservation des buvards dont l'utilité est de deux ordres : (i) individuelle, pour faire des contrôles de test et (ii) collective, pour entreprendre des études épidémiologiques. Plusieurs institutions comme par exemple le Conseil de la santé néerlandais (48) ou l'*American College of Medical Genetics* (13) ont souligné l'importance de disposer d'une politique d'archivage et d'utilisation possible ultérieure des échantillons (buvards) dans des conditions assurant la protection de la vie privée de l'individu et de la famille.

En France, il n'existe actuellement pas d'obligation légale ni de politique nationale d'archivage des buvards (voir 1.2.7). L'AFDPHE a produit des recommandations sur l'archivage des buvards. Le cadre de ces recommandations est cependant limité : il ne concerne que la validation et la vérification des paramètres mesurés lors du dépistage. L'utilisation des buvards à des fins de recherche (études épidémiologiques ou autres) est régie par l'article L 1211-2 du Code de la santé publique. En 2006, l'Académie de médecine a recommandé que les buvards soient conservés dans un centre de ressources biologiques

et que la banque de données ainsi constituée puisse être utilisée à des fins épidémiologiques (15).

Avis du groupe de travail

Les membres du groupe de travail soulignent l'importance et même l'obligation de mettre en place des registres sur les maladies rares. Ils soulignent également la nécessité de conduire des études sur les maladies rares à l'échelle européenne, qui permettent d'augmenter la puissance statistique des études. Il existe actuellement un contexte favorable au développement de telles études et une fenêtre d'opportunité à exploiter.

POINTS CLÉS

Un programme de dépistage doit inclure un plan de gestion et de contrôle du programme et un ensemble de standards d'assurance qualité reconnus par la communauté médicale. Par ailleurs, les critères et les indicateurs d'évaluation doivent être validés, en nombre limité, et choisis dès l'étape d'évaluation *a priori* sur la base de données probantes.

La participation des laboratoires à des programmes d'assurance qualité et à des collaborations internationales est essentielle à l'optimisation de la sensibilité et de la spécificité du test et de l'algorithme de dépistage. Il est important qu'un système d'assurance qualité soit également mis en place pour les autres composantes du programme de dépistage (information, diagnostic, suivi et prise en charge, évaluation).

Un système de suivi et d'évaluation comprend le suivi de routine et les diverses formes d'évaluation, à savoir celles s'appliquant aux structures, aux processus, aux résultats et aux impacts. Le recueil des données statistiques de routine permet essentiellement d'évaluer la structure et les processus et, dans une moindre mesure, certains résultats.

Le recueil de données statistiques de routine devra être étendu aux informations relatives au dépistage du déficit en MCAD et de la PCU par MS/MS et intégré dans le système d'information informatisé.

Il est en outre très important d'évaluer l'impact du dépistage néonatal, en particulier l'impact à long terme, et de mesurer les effets positifs et les effets négatifs du programme. Cela implique de pouvoir comparer l'évolution clinique des enfants dépistés à celle des enfants diagnostiqués sur la base de symptômes cliniques. L'évaluation de l'impact du dépistage devra faire appel à des études observationnelles. Cela nécessite la mise en place de registres contenant des informations sur le suivi des patients diagnostiqués par dépistage et sur la base de symptômes cliniques. La mise en place d'études sur les maladies rares à l'échelle internationale est importante car elle permet d'augmenter la puissance statistique des études. L'évaluation d'aspects spécifiques comme par exemple l'impact des faux positifs nécessite la mise en place d'études spécifiques.

Un indicateur est un résumé d'informations complexes permettant de mesurer une situation ou une tendance, de façon relativement objective. Les indicateurs le plus fréquemment utilisés dans les programmes de dépistage néonatal comprennent : le taux de participation, le taux de rappel pour résultat anormal, la prévalence (et la distribution des différentes mutations), la valeur prédictive positive, les faux négatifs, le délai de prise en charge, le taux de suivi, les résultats cliniques (évolution clinique, complications, décès). Cette liste n'est pas exhaustive, d'autres indicateurs pouvant être définis en fonction des objectifs spécifiques du programme.

Il est important de disposer d'une politique d'archivage et d'utilisation possible ultérieure des échantillons (buvards) dans des conditions assurant la protection de la vie privée de l'individu et de la famille.

Synthèse de l'argumentaire

▪ Saisine

La HAS a été saisie par la Direction générale de la santé (DGS), l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE), la Société française de biologie clinique (SFBC) et la Société française pour l'étude des erreurs innées du métabolisme (SFEIM) afin d'évaluer la pertinence de l'extension du dépistage néonatal aux EIM par la technique de spectrométrie de masse en tandem (MS/MS).

▪ Éléments de contexte

Les erreurs innées du métabolisme (EIM) sont des maladies rares, héréditaires, transmises la plupart selon un mode autosomique récessif. Elles se manifestent le plus souvent par des symptômes non spécifiques et le diagnostic clinique se fait généralement par exclusion. Les cas les plus graves peuvent mener au décès dans les premières semaines de vie. D'autres cas se manifestent par une décompensation métabolique pouvant entraîner des séquelles irréversibles ou par une symptomatologie chronique. Un diagnostic précoce, avant la survenue des symptômes cliniques, permet d'éviter des hospitalisations prolongées dans le but d'établir un diagnostic et, lorsqu'une intervention est disponible, d'améliorer le pronostic. Pour certaines EIM, notamment certaines conditions très rares et connues depuis peu, il n'existe pas de données probantes sur le pronostic à long terme.

Le dépistage néonatal a pour objectif de détecter certaines maladies graves chez des nouveau-nés asymptomatiques et de mettre en œuvre un traitement précoce de ces maladies afin d'en améliorer le pronostic. Le dépistage néonatal à partir de la goutte de sang séchée sur papier buvard d'abord appliqué à la phénylcétonurie s'est ensuite étendu à d'autres maladies. En France, cinq maladies font actuellement l'objet d'un dépistage néonatal systématique par des tests biologiques. Ce programme national est financé par l'Assurance maladie et mis en œuvre par l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (coût annuel de 7,7 millions d'€ pour environ 850 000 nouveau-nés testés par an ; couverture > 99,99 %).

La spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) est une technique physique d'analyse qui, appliquée au dépistage néonatal, permet de dépister rapidement et simultanément en une seule étape analytique sur un même échantillon, en l'occurrence la goutte de sang conservée sur papier buvard, plus d'une trentaine d'EIM. Il est peu aisé de comparer les différentes études sur la performance de la MS/MS pour le dépistage des EIM en raison d'une hétérogénéité importante dans le choix des marqueurs métaboliques, des valeurs seuils, des protocoles de classification des résultats et des tests de confirmation diagnostiques pour une même maladie. Il semble néanmoins que la sensibilité soit de quasiment 100 % pour la phénylcétonurie et le déficit en MCAD et soit très proche de cette valeur pour nombre d'autres EIM. Les preuves de l'efficacité du dépistage néonatal par MS/MS proviennent essentiellement d'études observationnelles liées à des programmes de dépistage prospectifs à grande échelle en Australie, en Allemagne et aux États-Unis.

Un nombre important de pays à revenus élevés ont adopté la technologie de MS/MS à des rythmes différents et pour des ensembles différents de maladies. Les politiques de dépistage sont différentes selon les pays bien que la plupart utilisent les mêmes critères (ceux définis par Wilson et Jungner) pour évaluer la pertinence du dépistage. Aucun de ces critères n'a cependant été décrit de manière quantitative et leur interprétation varie selon les pays.

▪ Méthodologie

L'analyse des enjeux liés à cette évaluation a identifié les points suivants : la pression forte pour la mise en place du dépistage néonatal par MS/MS ; le manque de connaissance et/ou

l'absence de traitement de certaines des EIM dépistables par MS/MS ; l'impact de la mise en place du dépistage néonatal par MS/MS sur l'organisation actuelle du dépistage et sur les structures de prise en charge.

L'évaluation est réalisée en deux étapes. Dans une première étape est évaluée l'introduction du dépistage par MS/MS du déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD) et du passage à la MS/MS pour dépister la phénylcétonurie (PCU). Dans une deuxième étape (et dans l'hypothèse d'une recommandation favorable à l'introduction de la MS/MS pour dépister le déficit en MCAD et la PCU), sera évaluée l'extension du dépistage à d'autres EIM par MS/MS. Le présent document concerne la première étape.

Les questions d'évaluation retenues sont :

- l'utilité clinique et en santé publique du dépistage néonatal des EIM par MS/MS, pour quelles maladies ;
- les enjeux éthiques de l'extension du dépistage néonatal aux EIM par la technique de MS/MS ;
- l'impact organisationnel de l'extension du dépistage néonatal par MS/MS ;
- l'impact économique de l'extension du dépistage néonatal au déficit en MCAD et du passage à la MS/MS pour dépister la PCU ;
- l'évaluation programmatique à mettre en place.

Les critères définis par l'Anaes dans son guide méthodologique d'évaluation *a priori* d'un programme de dépistage de 2004 ont été utilisés pour définir la pertinence et l'efficacité du dépistage des maladies examinées. Ces critères sont largement basés sur les critères de l'OMS définis par Wilson et Jungner. La méthodologie a inclus une revue systématique de la littérature, une analyse éthique et la réalisation d'un modèle coût-efficacité.

▪ **Évaluations du dépistage néonatal des EIM par MS/MS réalisées à l'étranger**

Plusieurs pays ont évalué la pertinence de l'introduction de la technologie de MS/MS au dépistage néonatal et/ou les résultats d'un tel dépistage. Différentes méthodologies et combinaisons de ces méthodologies ont été utilisées : revues systématiques de littérature, modélisation, développement de consensus, études pilotes, programmes à large échelle, évaluation économique. Toutes ces évaluations ont conclu à la pertinence du dépistage néonatal du déficit en MCAD ou à la nécessité de mettre en place des études pilotes pour évaluer celle-ci. Concernant les autres EIM, différentes conclusions ont été atteintes selon le pays ou la région au sein d'un même pays.

▪ **Déficit en MCAD**

Le déficit en MCAD est une maladie héréditaire, à transmission autosomique récessive, qui entrave l'utilisation des graisses comme source d'énergie. L'enzyme MCAD est nécessaire à la dégradation des acides gras à chaîne moyenne et à la production d'énergie pendant les périodes de jeûne ou de stress physiologique. En conséquence, le déficit en MCAD ne se manifeste généralement que lorsque les besoins énergétiques sont augmentés ou que l'apport alimentaire est diminué ou, comme c'est souvent le cas, lorsque les deux se produisent à la fois.

Il existe une variabilité génétique et clinique importante. La relation entre génotype et présentation clinique est limitée et est probablement modulée par divers facteurs génétiques et environnementaux. Tous les individus atteints de déficit en MCAD ne sont pas soumis pendant l'enfance à un stress métabolique d'ampleur suffisante pour précipiter une crise métabolique.

La prévalence à la naissance du déficit en MCAD est comprise entre 1/10 000 et 1/26 000 dans les populations d'origine européenne. En raison de la variabilité et du manque de spécificité des symptômes cliniques, le déficit en MCAD est souvent non identifié et est sous-

diagnostiqué en l'absence de dépistage néonatal systématique. Comparés aux individus diagnostiqués sur la base de symptômes cliniques, ceux diagnostiqués suite à un dépistage – environ deux fois plus nombreux – ont en moyenne un risque plus faible de développer une maladie symptomatique et présentent plus fréquemment des mutations moins délétères.

Cliniquement, le déficit en MCAD se caractérise par des symptômes aigus qui surviennent lors d'un jeûne prolongé ou d'un stress (maladie, effort physique). Deux tiers à trois quarts des individus atteints de déficit en MCAD développent une crise de décompensation métabolique en l'absence de dépistage. La sévérité des crises est très variable. Les formes cliniques les moins graves se limitent à des épisodes d'hypoglycémie isolée mais le plus souvent les crises évoluent de manière progressive et présentent un caractère sévère. Les premiers symptômes comprennent une léthargie, des vomissements et une encéphalopathie. Les épisodes de décompensation se produisent quasiment toujours avant l'âge de 6 ans, le plus souvent entre l'âge de 3 mois et de 3 ans. La mortalité des cas présentant des symptômes cliniques est de 20 % en moyenne. Il est estimé qu'environ 7 % des patients ayant survécu à une crise métabolique présentent des séquelles neurologiques graves.

La prise en charge à long terme du déficit en MCAD est un traitement diététique consistant d'une part à éviter les périodes de jeûne et d'autre part à augmenter l'apport en hydrates de carbone lors des situations où les besoins énergétiques sont augmentés. Lorsqu'il est instauré précocement, ce traitement est remarquablement efficace, réduisant la mortalité et la morbidité à quasiment zéro. Il n'existe pas de données probantes sur l'efficacité de la L-carnitine dans le traitement du déficit en MCAD.

La MS/MS est la seule technique permettant de dépister le déficit en MCAD. Le dépistage par MS/MS est basé sur la mesure de l'octanoylcarnitine (C8), tantôt seule, tantôt en association avec d'autres acylcarnitines. Il n'existe actuellement pas de standardisation des algorithmes de dépistage entre les différents programmes dans le monde. La spécificité du test est très élevée, de 99,98 % à 100 %. La sensibilité du test est généralement considérée comme étant de l'ordre de 100 % même si la plupart des études de performance diagnostique ne permettent pas de détecter les faux négatifs et de calculer la sensibilité du test.

Si les performances diagnostiques de la MS/MS sont excellentes, l'utilité d'un dépistage néonatal doit se mesurer en termes d'amélioration de l'état de santé. Il n'existe pas d'essais contrôlés randomisés sur le dépistage néonatal par MS/MS. L'évaluation de l'impact de ce dépistage repose sur la comparaison de l'évolution de l'état de santé des individus diagnostiqués suite à un dépistage néonatal à celle des individus diagnostiqués sur la base de symptômes cliniques. Cette évaluation est rendue difficile parce que le taux de diagnostics est environ deux fois plus élevé suite au dépistage et parce que la distribution des mutations diffère entre ces deux populations. Il n'existe que très peu de données de suivi systématique à long terme des enfants dépistés et encore moins de données comparant le suivi à long terme des enfants dépistés à celui des enfants diagnostiqués sur la base de symptômes cliniques. L'étude la plus importante à ce jour, conduite en Australie, suggère que le risque de décès dû à un déficit en MCAD est quatre fois moindre parmi les enfants dépistés.

▪ **Phénylcétonurie**

La phénylcétonurie (PCU) est une maladie métabolique héréditaire liée à un déficit en phénylalanine hydroxylase (PAH). Ce déficit entraîne une accumulation de phénylalanine dans le sang (appelée hyperphénylalaninémie [HPA]) et dans les tissus. Cet excès de phénylalanine est toxique pour le cerveau, et perturbe le développement du système nerveux chez l'enfant.

La PCU est transmise selon un mode autosomique récessif et est, génétiquement, très hétérogène. La variabilité génétique explique en partie la variabilité clinique observée chez les patients atteints de PCU. On distingue généralement deux formes cliniques d'HPA causées par des mutations différentes du gène PAH – la PCU et l'HPA modérée permanente (HMP) – en fonction de la concentration plasmatique en phénylalanine et de la tolérance à la phényla-

lanine dans l'alimentation. La PCU est elle-même divisée en deux catégories selon que le déficit en enzyme PAH est complet (PCU classique) ou partiel (PCU atypique). La fréquence de la PCU varie à travers le monde, et elle est la plus élevée dans les populations européennes et chinoises. En France, la prévalence de la PCU est de 1 sur 15 000 naissances.

Non traitée, la PCU entraîne un retard mental sévère, des troubles neurologiques graves, une microcéphalie, ainsi qu'un eczéma et une dépigmentation. Si les nouveau-nés atteints semblent généralement se développer normalement pendant les premiers mois de vie, dès l'âge de 6 à 12 mois ils présentent des signes de retard de développement irréversibles. La PCU classique entraîne un retard mental dans plus de 90 % des cas. Les formes modérées (PCU atypique et HMP) peuvent également entraîner un retard dont la gravité, fonction notamment de la concentration plasmatique en phénylalanine, est moins sévère que celui causé par la PCU classique. Le traitement de la PCU consiste en un régime pauvre en phénylalanine afin de maintenir la concentration en phénylalanine plasmatique proche du niveau normal. Les aliments riches en protéines (et donc en phénylalanine) doivent être exclus de l'alimentation. 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.

Il existe plusieurs tests de dépistage disponibles, dont la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS). La méthode utilisée en France dans la majorité des laboratoires de dépistage est la fluorimétrie. Comparée à la fluorimétrie, la MS/MS présente une sensibilité similaire mais une spécificité supérieure, et par conséquent elle génère moins de faux positifs. La sensibilité de la MS/MS est estimée à 100 % et sa spécificité à 99,95 %-99,96 %.

▪ **Aspects psycho-sociaux du dépistage néonatal**

La littérature indique que les parents ignorent souvent pourquoi les nouveau-nés sont dépistés. Le niveau de connaissance des parents est lié à leur niveau socio-économique.

La majorité des parents sont en faveur du dépistage néonatal. Cette attitude positive est liée à de nombreux facteurs médicaux (e.g. traitement efficace) et psychologiques (réduction de l'anxiété liée à l'errance diagnostique) que les parents considèrent comme étant avantageux pour eux-mêmes et pour leurs enfants. Les parents sont généralement d'avis qu'ils ont le droit d'être informés aussi tôt que possible de la maladie de leur enfant.

Les impacts psychologiques chez les parents induits par un diagnostic positif d'une maladie génétique chez leur enfant posé dans le cadre d'un dépistage néonatal sont considérables ; ils ne sont cependant pas plus importants que dans le cas d'enfants diagnostiqués sur la base de symptômes cliniques.

L'extension du dépistage néonatal par MS/MS à un nombre croissant de maladies engendre un nombre de diagnostics ambigus chez des enfants classés comme vrais positifs bien que l'on ne sache pas s'ils développeront un jour des symptômes, ni même quelle est la signification de la « maladie » dépistée.

Le taux de faux positifs du dépistage néonatal dépend de la maladie recherchée et de la méthode de dépistage utilisée. L'impact psychologique lié aux faux positifs est donc susceptible de dépendre de ces éléments ainsi que de la gravité et du pronostic de la maladie dépistée. Un résultat faux positif entraîne une élévation du niveau de stress ou de dépression chez les parents. Une meilleure information et une meilleure communication, en particulier autour du suivi et des tests complémentaires, diminuent le risque d'anxiété des parents ayant reçu un résultat faux positif.

Il existe très peu de données sur l'impact du dépistage néonatal de maladies génétiques sur les décisions des parents en termes de choix reproductifs.

▪ **Enjeux éthiques de l'extension du dépistage néonatal aux erreurs innées du métabolisme (déficit en MCAD) par la technique de MS/MS**

Les débats éthiques sur le dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme se sont d'abord fondés sur une perspective exclusive, celle du nouveau-né directement concerné par la pathologie, sans que d'autres positions, intérêts et valeurs ou exigences ne soient réellement pris en compte. Pourtant, s'interroger uniquement sur les conséquences pour l'enfant relève d'une approche de la question qui, pour être essentielle, n'en est pas moins incomplète. En particulier, il est difficile de ne pas prendre en considération les points de vue des parents, de la famille et de la société dans toute leur complexité, et examiner leur condition de légitimité éthique.

L'objectif de cette partie est de présenter les problématiques éthiques que soulève la mise en place du dépistage néonatal du déficit en MCAD. La méthodologie adoptée s'inscrit dans une démarche descriptive et non prescriptive. Elle doit participer à éclairer le service rendu à la collectivité que représente la mise en place du dépistage des EIM. Il s'agit d'exposer les enjeux que soulève ce dépistage pour les groupes d'acteurs susceptibles d'être affectés par ce dépistage comme le traduit la littérature disponible : les enfants dépistés, l'entourage familial, la collectivité. Les conflits éventuels entre ces différents enjeux et entre ces différents groupes d'acteurs ont été identifiés. La grille de lecture qui a été utilisée pour effectuer cet exposé s'articule autour des quatre principes éthiques retenus dans le cadre de référence proposé par Beauchamp et Childress : la bienfaisance, la non-malfaisance, l'autonomie et la justice.

Les enjeux du dépistage des EIM par MS/MS pour l'enfant, ses parents et son entourage familial, ainsi que pour la société sont multiples. Selon la perspective adoptée, les quatre principes retenus dans le cadre de cette analyse sont plus ou moins respectés. On distingue trois principaux conflits de valeur.

- Il existe un conflit potentiel entre l'impact positif du dépistage sur l'amélioration de la prise en charge des enfants chez qui un déficit en MCAD a été diagnostiqué et les conséquences délétères de la détection de faux positifs ou de la détection de formes asymptomatiques et paucisymptomatiques.

- La deuxième question qui se pose est celle de savoir s'il est légitime de prendre en compte, dans la décision de mise en place de ce dépistage, l'impact qu'il aurait sur d'autres individus que l'enfant ciblé par le dépistage, tels que ses parents, sa famille ou la collectivité tout entière.

- L'argument selon lequel le dépistage favoriserait la production de nouvelles connaissances serait renforcé par la possibilité de conserver et d'utiliser les échantillons à des fins de recherche scientifique sur le déficit en MCAD, sur d'autres erreurs innées du métabolisme, voire sur d'autres maladies ou d'autres facteurs de risque. Cette opportunité conduit à nous interroger sur les enjeux éthiques suscités par la conservation de ces échantillons et leur utilisation à d'autres fins que le dépistage.

▪ **Impact organisationnel de l'extension du dépistage néonatal par MS/MS**

Le dépistage néonatal du déficit en MCAD, par spectrométrie de masse en tandem (MS/MS), nécessite une centralisation des tests dans un nombre limité de laboratoires équipés en MS/MS afin d'assurer l'acquisition et le maintien de l'expertise, ainsi que l'efficacité. Le nombre minimal de tests par laboratoire a été estimé à l'étranger à 50 000 par an. Parmi les 22 laboratoires de dépistage existants actuellement, seuls quatre analysent plus de 50 000 échantillons par an et sept en analysent moins de 20 000. Les laboratoires réalisant peu de tests ne seraient que très rarement confrontés à des nouveau-nés atteints de déficit en MCAD (et à d'autres EIM dépistables par MS/MS). La mise en place d'un tel programme implique donc une réduction du nombre de laboratoires réalisant le dépistage néonatal et par conséquent une modification du circuit d'acheminement des échantillons.

Le nombre optimal de laboratoires à équiper en MS/MS pour le dépistage néonatal a été estimé entre 5 et 15. Cette estimation est basée sur un faisceau d'arguments dont les estimations et recommandations réalisées à l'étranger, les résultats du modèle économique, la localisation des laboratoires réalisant le dépistage néonatal et leur activité ainsi que l'avis du groupe de travail. Le choix des laboratoires à équiper en MS/MS pour le dépistage néonatal devra se faire en fonction de critères démographiques, des compétences existantes et des réseaux de collaboration interrégionaux.

Les maladies faisant actuellement l'objet d'un dépistage néonatal par test biologique en France ne peuvent, à l'exception de la PCU, être dépistées par la technologie de MS/MS. Deux options d'organisation pourraient dès lors être envisagées :

- seuls les tests par MS/MS sont réalisés dans les laboratoires équipés de cette technologie, les tests ne faisant pas appel à la MS/MS continuant à être réalisés dans les 22 laboratoires existants (certains pouvant avoir été équipés en MS/MS) ;
- l'ensemble des tests de dépistage pour toutes les maladies faisant l'objet d'un dépistage sont réalisés dans les laboratoires équipés en MS/MS, ces laboratoires réalisant également les tests ne faisant pas appel à la MS/MS.

La première option nécessite que le financement des 22 laboratoires continue d'être assuré, or la viabilité financière de certaines associations régionales est déjà précaire actuellement et la mise en place du dépistage néonatal par MS/MS est susceptible d'entraîner des transferts de coûts et de mettre encore plus en péril leur fonctionnement. Dans tous les cas, cette option implique un double circuit d'acheminement des échantillons (et un double échantillon), ce qui entraîne des coûts supplémentaires et des risques de pertes et ne semble donc pas être efficient. Il paraît donc souhaitable que l'ensemble des tests de dépistage soient réalisés dans les laboratoires équipés en MS/MS.

Parallèlement aux investissements matériels, l'extension du dépistage néonatal, nécessite la formation de personnels capables d'utiliser les machines, d'interpréter les résultats et d'assurer les investigations nécessaires à la confirmation des tests positifs. L'extension du dépistage néonatal implique que l'ensemble des professionnels qui interviennent dans la prise en charge aient été formés. La littérature révèle un manque d'information des personnels des maternités et des pédiatres.

La mise en place du dépistage néonatal du déficit en MCAD nécessite le développement et l'utilisation d'un algorithme de dépistage, visant à obtenir un diagnostic présomptif pourvu d'un degré de certitude le plus élevé possible à partir du premier échantillon et une confirmation (ou infirmation) du diagnostic dans les délais les plus brefs. Un tel dépistage nécessite également l'adoption d'un protocole standardisé de prise en charge des cas dépistés et des cas positifs.

L'élargissement du dépistage à de nouvelles maladies risque d'augmenter encore la difficulté de transmettre efficacement une information complexe aux parents sans les noyer avec trop d'information, sous contrainte d'un temps limité disponible pour dispenser cette information. Les jours suivant la naissance ne constituent pas le meilleur moment pour fournir l'information aux parents. Il est préférable que l'information soit donnée aux parents au cours de la grossesse.

▪ **Évaluation économique de l'extension du dépistage néonatal par MS/MS**

Plusieurs analyses économiques ont évalué le coût-efficacité du dépistage néonatal par spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) à l'étranger. Les ratios coût-efficacité incrémentaux étaient généralement considérés comme favorables, bien que considérablement différents selon les études. Dans certaines analyses, il n'a été considéré qu'une ou un nombre limité d'EIM (le déficit en MCAD étant le plus fréquemment étudié) alors que dans d'autres études, un nombre important d'EIM ont été analysées. Par ailleurs, il existe d'autres

différences méthodologiques importantes, ce qui rend les études difficilement comparables et les résultats transposables.

Un modèle d'analyse décisionnelle a été développé pour évaluer le rapport coût-efficacité de l'extension du dépistage néonatal au déficit en MCAD et le changement de technologie pour le dépistage de la PCU en France. Le point de vue adopté est celui du système national d'assurance maladie et l'horizon temporel celui de la durée de vie. Les coûts et les résultats en termes de santé ont été actualisés au taux de 4 %. Les résultats du modèle ont été appliqués à une cohorte de naissances en France, soit 821 000 nouveau-nés. Les paramètres du modèle proviennent principalement de la littérature ; les coûts ont été estimés essentiellement à partir de bases de données administratives.

Les résultats du modèle indiquent que l'introduction du dépistage néonatal du déficit en MCAD évite chaque année 5 décès chez des enfants de moins de 5 ans ainsi que l'occurrence de séquelles neurologiques graves chez 1 enfant et de séquelles neurologiques légères chez 1 autre enfant, ce qui résulte au total en un gain de 128 années de vie ou de 138 années de vie ajustées sur la qualité (QALY). Le coût annuel des tests pour le déficit en MCAD (dépistage et confirmation) est estimé à 3,2 millions d'€. En tenant compte du coût des traitements, le coût incrémental du programme de dépistage du déficit en MCAD est plus faible – estimé à 2,5 millions d'€ par an – étant donné les complications évitées. Il en résulte un ratio coût-efficacité incrémental de 19 500 € par année de vie gagnée ou de 18 000 € par QALY. En introduisant le dépistage du déficit en MCAD et en remplaçant la technologie actuelle par la MS/MS pour dépister la PCU, les gains en santé restent les mêmes que ceux décrits dans la stratégie ci-dessus mais le coût incrémental des tests diminue puisque le dépistage de la PCU par MS/MS se fait en même temps que celui du déficit en MCAD (sans coût additionnel). Ce coût incrémental est estimé à 1,7 million d'€ par an pour les tests seuls (dépistage et confirmation) et à 1 million d'€ par an si l'on considère les coûts des traitements (et donc notamment les dépenses évitées). Le ratio coût-efficacité incrémental est estimé à 8 200 € par année de vie gagnée ou à 7 600 €/QALY. La stratégie consistant à élargir le dépistage néonatal au déficit en MCAD est donc clairement dominée par celle consistant à élargir le dépistage néonatal au déficit en MCAD et à passer, de manière concomitante, à la MS/MS pour dépister la PCU.

Des analyses de sensibilité unidimensionnelles sur un nombre important de paramètres indiquent que le RCEI de l'introduction du dépistage du déficit en MCAD couplée au passage à la MS/MS pour dépister la PCU reste inférieur à 16 000 €/QALY. Une analyse du scénario le plus défavorable aboutit à un ratio coût-efficacité incrémental de 72 000 €/QALY. Le modèle est relativement robuste aux variations appliquées dans l'analyse de sensibilité, ce qui conforte la validité des résultats obtenus. L'analyse de sensibilité indique toutefois une sensibilité du modèle à certaines des variables pour lesquelles il subsiste une incertitude en raison du manque de données. Il s'agit notamment de la prévalence du déficit en MCAD en France, du coût de la prise en charge des complications et du coût du test de dépistage. Le nombre de nouveau-nés testés par laboratoire (par machine) a une influence majeure sur ce dernier : le coût unitaire du test diminue à un rythme décroissant avec le nombre de nouveau-nés testés par laboratoire par an, passant de 2,67 € pour 100 000 nouveau-nés par an à 3,75 € pour 50 000, à 5,87 pour 25 000.

S'il n'existe pas actuellement de seuil défini en France permettant de se prononcer sur le bien-fondé d'une dépense de santé, les ratios coût-efficacité obtenus dans le modèle peuvent néanmoins être considérés comme favorables au regard des seuils utilisés à l'étranger. Les coûts utilisés dans l'analyse n'ont pas tenu compte des coûts d'investissement initial du lancement du programme.

L'impact budgétaire annuel pour l'Assurance maladie de l'introduction du dépistage du déficit en MCAD (couplé au changement de technologie pour dépister la PCU) au sein du programme de dépistage néonatal existant est estimé à 1 million d'€. Il faut souligner à nouveau que cette estimation n'a pas tenu compte de certains des coûts liés à l'investissement initial

du lancement du programme tels ceux liés à la formation des personnels ni des coûts intangibles liés à la perturbation potentielle du déroulement du programme de dépistage actuel.

▪ **Suivi et évaluation du dépistage néonatal à mettre en place**

Un programme de dépistage doit inclure un plan de gestion et de contrôle du programme et un ensemble de standards d'assurance qualité reconnus par la communauté médicale. Par ailleurs, les critères et les indicateurs d'évaluation doivent être validés, en nombre limité, et choisis dès l'étape d'évaluation a priori sur la base de données probantes.

La participation des laboratoires à des programmes d'assurance qualité et à des collaborations internationales est essentielle à l'optimisation de la sensibilité et de la spécificité du test et de l'algorithme de dépistage. Il est important qu'un système d'assurance qualité soit également mis en place pour les autres composantes du programme de dépistage (information, diagnostique, suivi et prise en charge, évaluation).

Un système de suivi et d'évaluation comprend le suivi de routine et les diverses formes d'évaluation, à savoir celles s'appliquant aux structures, aux processus, aux résultats et aux impacts. Le recueil des données statistiques de routine permettent essentiellement d'évaluer la structure et les processus et dans une moindre mesure, certains résultats.

Le recueil de données statistiques de routine devra être étendu aux informations pertinentes au dépistage du déficit en MCAD et de la PCU par MS/MS et intégré dans le système d'information informatisé.

Il est en outre très important d'évaluer l'impact du dépistage néonatal, en particulier l'impact à long-terme et de mesurer les effets positifs et les effets négatifs du programme. Ceci implique de pouvoir comparer l'évolution clinique des enfants dépistés à celle des enfants diagnostiqués sur la base de symptômes cliniques. L'évaluation de l'impact du dépistage devra faire appel à des études observationnelles. Ceci nécessite la mise en place de registres contenant des informations sur le suivi des patients diagnostiqués par dépistage et sur la base de symptômes cliniques. La mise en place d'études sur les maladies rares à l'échelle internationale est importante car elle permet d'augmenter la puissance statistique des études. L'évaluation d'aspects spécifiques comme par exemple l'impact des faux positifs nécessite la mise en place d'études spécifiques.

Un indicateur est un résumé d'informations complexes permettant de mesurer une situation ou une tendance, de façon relativement objective. Les indicateurs les plus fréquemment utilisés dans les programmes de dépistage néonatal comprennent : le taux de participation, le taux de rappel pour résultat anormal, la prévalence (et la distribution des différentes mutations), la valeur prédictive positive, les faux négatifs, le délai de prise en charge, le taux de suivi, les résultats cliniques (évolution clinique, complications, décès). Cette liste n'est pas exhaustive, d'autres indicateurs pouvant être définis en fonction des objectifs spécifiques du programme.

Il est important de disposer d'une politique d'archivage et d'utilisation possible ultérieure des échantillons (buvards) dans des conditions assurant la protection de la vie privée de l'individu et de la famille.

Conclusions et recommandations

Avertissement : Les présentes conclusions constituent le premier volet des recommandations en santé publique portant sur l'évaluation *a priori* de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France, élaborées par la Haute Autorité de Santé à la demande de la Direction générale de la santé. Ce premier volet concerne l'extension du dépistage néonatal à une seule maladie : le déficit en MCAD. Le deuxième volet de cette évaluation concernera les autres maladies pouvant faire l'objet d'un dépistage néonatal par spectrométrie de masse en tandem (MS/MS). Le choix de réaliser cette évaluation en deux étapes a été fait afin de produire rapidement des recommandations sur le dépistage de la maladie pour laquelle il existait le plus de données probantes sur la pertinence du dépistage néonatal – le déficit en MCAD.

Les recommandations sont fondées sur une revue systématique de la littérature et sur un travail de modélisation coût-efficacité et ont été élaborées en accord avec le groupe de travail.

Messages principaux

▪ Erreurs innées du métabolisme à dépister par MS/MS

1. La HAS recommande d'élargir au déficit en MCAD le dépistage néonatal en population générale en France. Ce dépistage implique nécessairement l'utilisation de la technologie de MS/MS.
2. En corollaire, pour des raisons d'efficacité, la HAS recommande également le passage à la MS/MS pour le dépistage néonatal de la phénylcétonurie (PCU).
3. La HAS souligne qu'un élargissement du dépistage néonatal par MS/MS à d'autres erreurs innées du métabolisme nécessite une évaluation préalable de l'utilité clinique et de la légitimité éthique de chacun de ces dépistages.

▪ Modalités de mise en œuvre

4. Dans un objectif d'acquisition et de maintien de l'expertise ainsi que d'efficacité, la HAS recommande que les laboratoires de biologie médicale équipés en MS/MS pour l'activité de dépistage néonatal réalisent un nombre minimal de tests de l'ordre de 50 000 par an.
5. Ce seuil minimal implique une diminution du nombre de laboratoires en charge du dépistage néonatal (actuellement au nombre de 22) qui devrait être compris entre 5 et 15 laboratoires équipés en MS/MS. La HAS indique qu'en toute logique, il n'apparaît pas efficace de maintenir en parallèle le réseau existant de 22 laboratoires en charge du dépistage des maladies faisant appel à des technologies autres que la MS/MS. En conséquence, la HAS recommande que tous les tests de dépistage soient effectués dans les 5 à 15 laboratoires équipés en MS/MS.
6. La HAS propose que le choix des laboratoires soit effectué en fonction :
 - de critères démographiques ;
 - des compétences existantes ;
 - des réseaux de collaboration interrégionaux.
7. Compte tenu des effets potentiels d'une telle réorganisation, la HAS recommande que l'élargissement du dépistage néonatal au déficit en MCAD et le passage à la MS/MS pour dépister la PCU soient réalisés de façon progressive, en commençant par une ou deux interrégions, afin d'en assurer pas à pas la bonne mise en œuvre.

8. La HAS recommande que soient utilisés un algorithme validé de dépistage du déficit en MCAD et de la PCU ainsi qu'un schéma de prise en charge standardisé des cas de déficit en MCAD dépistés.
 9. La mise en place de ce dépistage devra s'appuyer sur les structures existantes. La HAS recommande que soient élaborées des recommandations précises de prise en charge et de suivi des patients présentant un déficit en MCAD, en lien avec les centres de référence.
 10. La HAS recommande que la proposition d'élargissement du dépistage néonatal soit accompagnée d'une formation de l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans le dépistage néonatal. Cette formation devra porter tant sur les aspects techniques que sur les aspects relationnels, en particulier sur la délivrance de l'information.
 11. La HAS recommande qu'une première information sur le dépistage néonatal soit donnée aux parents pendant la grossesse, au cours des consultations prénatales du troisième trimestre.
 12. La HAS recommande que soit développé du matériel d'information adapté aux différents publics y compris les parents et les futurs parents, les professionnels de santé impliqués dans le dépistage néonatal et la prise en charge des malades dépistés, les patients et leurs familles ainsi que le public en général.
- **Suivi et évaluation**
13. La HAS recommande que soit mis en place un système d'assurance qualité visant à évaluer les performances et à améliorer la qualité des différentes composantes du programme de dépistage néonatal (information, laboratoire, diagnostic, suivi et prise en charge).
 14. La HAS recommande que soit mis en place un système de suivi et d'évaluation permettant d'évaluer la structure, les processus, les résultats et l'impact du programme de dépistage néonatal. La HAS souligne en particulier l'importance de l'évaluation de l'impact à long terme du programme de dépistage néonatal.
 15. La HAS recommande l'utilisation des indicateurs suivants (au minimum, liste non exhaustive) :
 - taux de participation ;
 - taux de rappel pour résultat anormal ;
 - prévalence (et distribution des différentes mutations) ;
 - valeur prédictive positive ;
 - taux de faux négatifs ;
 - délai de prise en charge ;
 - taux de suivi ;
 - résultats cliniques (évolution clinique, complications, décès).
 16. La HAS recommande qu'une réflexion sur l'archivage et l'utilisation possible ultérieure des échantillons (buvards) dans des conditions assurant la protection de la vie privée de l'individu et de la famille soit initiée.

Perspectives futures

La technologie MS/MS permet la détection de plus d'une trentaine d'erreurs innées du métabolisme. En outre, des études récentes ont montré que la MS/MS pouvait également être utilisée pour détecter des maladies de surcharge lysosomale comme les maladies de Fabry, de Gaucher, de Krabbe, de Niemann-Pick et de Pompe. Des nouveaux traitements existent maintenant pour ces maladies. Cependant, l'utilité du dépistage néonatal de ces maladies n'a pas été démontrée. Une fois la technologie de MS/MS mise en place pour le dépistage néonatal en France, il est probable qu'une pression s'exercera pour élargir le dépistage néonatal à nombre de maladies y compris aux maladies lysosomales. Il faudra dès lors rester vigilant et ne pas permettre que le dépistage néonatal soit élargi sans une évaluation préalable de son bien-fondé.

Aux États-Unis, le *National Institute of Child Health and Human Development* pousse à l'utilisation en dépistage néonatal de méthodes basées sur l'analyse génétique. Plusieurs observateurs compétents prévoient que dans un futur relativement proche, le dépistage néonatal dans ce pays utilisera des techniques simples et bon marché basées sur l'analyse de l'ADN comme les puces à ADN qui permettent d'identifier des milliers de mutations sur des centaines de gènes différents (224). Par ailleurs, avec le projet Génome humain, qui a permis le séquençage complet du génome humain (en 2003), il devient possible de détecter des anomalies génétiques qui causent ou favorisent une multitude de pathologies, allant de maladies génétiques rares à des maladies fréquentes comme le diabète. Les coûts de séquençage devraient baisser sensiblement dans les prochaines années, si bien qu'il pourrait devenir envisageable de réaliser un séquençage génétique des individus à la naissance.

Annexe 1. Stratégie de recherche documentaire

1. Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Pour les données épidémiologiques et le traitement des erreurs innées du métabolisme, seules les publications en français et en anglais ont été recherchées. Pour les autres thèmes, aucune restriction de langue n'a été appliquée.

Le Tableau 17 présente la stratégie de recherche dans la base de données Medline. Les résultats obtenus en termes de nombre de références (par type d'étude et par sujet sur une période donnée) sont repris dans les tableaux. Des doublons existent entre les résultats correspondant aux types d'études, d'une part, et les résultats des données économiques, éthiques et épidémiologiques, d'autre part.

Les résultats de la veille bibliographique sur Medline ne sont pas inclus dans le tableau ci-après.

Tableau 17. Stratégie de recherche dans la base de données Medline

Type d'étude/sujet	Période	Nombre de références	
Termes utilisés			
Dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme par spectrométrie de masse en tandem			
Recommandations	01/1950–10/2009	3	
Étape 1	(Metabolism, Inborn Errors OR Phenylketonurias OR Maple Syrup Urine Disease OR Homocystinuria OR Methionine Adenosyltransferase/deficiency OR Glycine N-Methyltransferase/deficiency OR Adenosylhomocysteinase/deficiency OR Citrullinemia OR Argininosuccinate Synthase/deficiency OR Argininosuccinate Lyase/deficiency OR Tyrosinemia OR Hyperargininemia OR Acyl-CoA Dehydrogenases/deficiency OR Multiple Acyl Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency OR 3-Hydroxyacyl CoA Dehydrogenases/deficiency OR Carnitine O-Palmitoyltransferase/deficiency OR Carnitine Acyltransferases/deficiency OR Glutaryl-CoA Dehydrogenase/deficiency OR Methylmalonyl-CoA Mutase/deficiency OR Isovaleryl-CoA Dehydrogenase/deficiency OR Hydroxymethylglutaryl-CoA Synthase/deficiency OR Oxo-Acid-Lyases/deficiency OR Carbon-Carbon Ligases/deficiency OR Acetyl-CoA C-Acyltransferase/deficiency OR Holocarboxylase Synthetase Deficiency)/de OR (metabolism error* OR inborn error metabolism* OR inborn errors metabolism* OR metabolism inborn error* OR inborn error of metabolism OR inborn errors of metabolism OR phenylketonuria* OR PAH deficien* OR maple syrup urine disease* OR branched chain ketoaciduria OR keto acid decarboxylase deficien* OR bckd deficien* OR ketoacidemia OR homocystinuria* OR cystathionine beta-synthase* OR cbs deficien* OR hypermethioninemia* OR hypermethioninaemia* OR methioninemia OR methioninaemia OR methionine adenosyltransferase* OR Citrullinemia* OR citrullinaemia* OR citrullinuria* OR argininosuccinic aciduria* OR argininosuccinicaciduria* OR argininosuccinic acidemia* OR argininosuccinate lyase deficien* OR argininosuccinate-CoA lyase deficien* OR argininosuccinic aciduria* OR ASL deficien* OR ASAL deficien* OR tyrosinemia* OR tyrosinaemia* OR fumarylacetoacetate hydrolase deficien* OR FAH deficien* OR hyperargininemia* OR hyperargininaemia* OR arginase deficien* OR argininemia* OR argininaemia* medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficien* OR medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficien* OR MCADD[TIAB] OR MCAD deficien* OR MCADH deficien* OR ACADM deficien* OR very long chain acyl coA dehydrogenase* OR acyl coA very long chain dehydrogenase* OR very long chain acyl coenzyme A dehydrogenase* short chain acyl CoA dehydrogenase deficien* OR short chain acyl coenzyme A dehydrogenase deficien* OR multiple acyl coenzyme A dehydrogenase deficien* OR multiple		

acyl coA dehydrogenase deficien* OR glutaric acidemia* OR glutaric acidemia* OR glutaric aciduria* OR glutaricaciduria* OR electron transfer flavoprotein dehydrogenase deficien* OR electron transfer flavoprotein alpha subunit deficien* OR electron transfer flavoprotein beta subunit deficien* OR ethylmalonic adipic aciduria* OR ethylmalonic adipicaciduria* OR 3-hydroxyacyl coA dehydrogenases deficien* OR long chain hydroxyl acyl-CoA dehydrogenase deficien* OR long chain 3 hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficien* OR long chain 3 OH acyl-CoA dehydrogenase deficien* OR LCHAD deficien* OR HCHAD deficien* OR trifunctional protein deficien* OR hydroxydicarboxylic aciduria* OR carnitine O-palmitoyltransferase deficien* OR carnitine palmitoyltransferase deficien* OR carnitine acylcarnitine translocase defect OR carnitine acylcarnitine translocase deficien* OR carnitine acylcarnitine carrier deficien* OR CAC primary carnitine deficien* OR systemic carnitine deficien* OR glutaryl-CoA dehydrogenase deficien* OR glutaryl-coenzyme A dehydrogenase deficien* OR glutaric aciduria* OR glutaricaciduria* OR glutaric acidemia* OR glutaric acidemia* OR propionyl CoA carboxylase deficien* OR ketotic hyperglycinemia* OR ketotic hyperglycinaemia* OR ketotic glycinemia* OR ketotic glycinaemia* OR propionicacidemia* OR propionicacidaemia OR methylmalonicacidemia* OR methylmalonicacidaemia* OR methylmalonic acidemia* OR methylmalonic acidemia* OR methylmalonicaciduria* OR methylmalonic aciduria* OR isovaleryl-CoA dehydrogenase deficien* OR isovaleryl-coenzyme A dehydrogenase deficien* OR isovaleric acid CoA dehydrogenase deficien* OR isovaleric acidemia* OR isovaleric acidemia* OR isovaleric aciduria* OR isovalericacidemia* OR isovalericacidaemia* OR isovalericaciduria* OR hydroxymethylglutaryl-CoA synthase deficien* OR 3 hydroxy 3 methylglutaryl CoA lyase deficien* OR 3 hydroxy 3 methylglutaryl coenzyme A lyase deficien* OR HMG coA lyase deficien* OR hydroxymethylglutaricaciduria* OR hydroxymethylglutaric aciduria* OR 3 OH 3 CH3 glutaric aciduria* OR 3 OH 3 methyl glutaric aciduria* OR 3 methylcrotonyl CoA carboxylase deficien* OR 3 methylcrotonyl coenzyme A carboxylase deficien* OR methylcrotonyl CoA carboxylase deficien* OR methylcrotonyl coenzyme A carboxylase deficien* OR methylcrotonyl CoA carboxylase deficien* OR methylcrotonyl coenzyme A carboxylase deficien* OR 3 methylcrotonylglycinuria* OR methylcrotonyl glycinuria* OR methyl crotonyl glycinuria* OR beta-ketothiolase deficien* OR beta Ketoacyl Thiolase deficien* OR b ketothiolase deficien* OR 3 oxoacyl coenzyme A thiolase deficien* OR acetyl CoA acyltransferase deficien* OR acetyl coenzyme A acyltransferase deficien* OR 2 methylacetoacetyl CoA thiolase deficien* OR 2 alpha methyl 3 hydroxybutyriacidemia* OR 2 alpha methyl 3 hydroxybutyriacidaemia* OR 3 methylhydroxybutyric academia* OR 3 methylhydroxybutyric acadaemia* OR 3 alpha ketothiolase deficien* OR 3 alpha ktd deficien* OR 3 alpha oxothiolase deficien* OR alpha methylacetoacetic aciduria* OR 3 ketothiolase deficien* OR multiple carboxylase deficien* OR early onset combined carboxylase deficien*)/tw OR (PKU OR msud OR MAT deficien* OR GNMT deficien* OR CIT OR argininosuccinic acid synthetase* OR argininosuccinate synthetase* OR ASAuria OR ARG1 OR ACADVL OR VLCAD-C OR VLCAD[TW] OR VLCAD-H OR ACADS OR SCAD OR SCADH OR MADD OR ETFDH OR ETFA OR ETFB OR MTP OR TFP OR TPA OR LCHAD OR CPT OR CACT OR carnitine transport* OR carnitine uptake* OR CUD OR gcdh OR PCC OR PROP OR MMA OR MCM OR ivd OR IVA OR 3HMG OR HMG OR 3MCC OR 3-MCC OR MCC OR BKT OR MAT OR HLCS)/ti,ab

ET

Étape 2

Neonatal Screening/de OR (neonatal screening OR newborn infant screening OR newborn screening)/ti,ab OR ((Mass Screening/de OR (screen* OR diagnos* OR detection)/ti) AND (Infant, Newborn/de OR (newborn* OR neonat* OR infant)/ti))

ET

Étape 3

(Mass Spectrometry OR Tandem Mass Spectrometry)/de OR (tandem mass spectro* OR mass spectrometry)/tw OR (MS/MS)/ti,ab

ET

Étape 4

(Guidelines as topic OR health planning guidelines OR Consensus Development Conferences as topic OR Consensus Development Conferences, NIH as topic OR Practice Guidelines as topic)/de OR (Practice Guideline OR Guideline OR Consensus Development Conference OR Consensus Development Conference, NIH)/pt OR (recommendation* OR guideline*)/ti

Méta-analyses, revues systématiques

01/1950–10/2009

6

Étape 1 ET Étape 2 ET Étape 3

ET

Étape 5

Meta-Analysis as Topic/de OR meta-analysis/pt OR (metaanalysis OR meta-analysis OR meta analysis)/ti OR systematic review/ti, ab

Essais cliniques contrôlés	01/1950–10/2009	0
Étape 1 ET Étape 2 ET Étape 3 ET Étape 6 (Controlled Clinical Trials as Topic OR Randomized Controlled Trials as Topic OR Random Allocation OR Double-Blind Method OR Single-Blind Method OR Cross-Over Studies)/de OR (Controlled Clinical Trial OR Randomized Controlled Trial)/pt OR random*/ti		
Études de cohortes	01/1950–10/2009	22
Étape 1 ET Étape 2 ET Étape 3 ET Étape 7 (Cohort Studies OR Follow-Up Studies OR Longitudinal Studies OR Prospective Studies)/de OR (cohort study OR cohort studies)/ti		
Essais cliniques non contrôlés, études comparatives, rétrospectives, de cas-témoins	01/1950–10/2009	49
Étape 1 ET Étape 2 ET Étape 3 ET Étape 8 (Comparative Study OR Clinical Trial)/pt OR (Clinical Trials as Topic OR Case-Control Studies OR Retrospective Studies)/de OR (clinical trial OR retrospective stud* OR comparative stud*)/ti		
Revue	01/1950–10/2009	77
Étape 1 ET Étape 2 ET Étape 3 ET Étape 9 Review Literature as Topic/de OR review/ti OR review/pt		
Autres types d'études	01/1950–10/2009	189
(Étape 1 ET Étape 2 ET Étape 3) SAUF (Étape 4 OU Étape 5 OU Étape 6 OU Étape 7 OU Étape 8 OU Étape 9)		
Diagnostic des erreurs innées du métabolisme du nouveau-né par spectrométrie de masse en tandem		
Recommandations	01/1950–10/2009	0
Étape 1 ET Étape 3 ET Étape 4 ET Étape 10 (Diagnosis OR Sensitivity and Specificity)/de OR diagnosis/subheading OR (diagnos* OR detect* OR measurement*)/ti ET Étape 11 Infant, Newborn/de OR (newborn* OR neonat* OR infant OR birth OR babies OR baby)/ti,ab		
Méta-analyses, revues systématiques	01/1950–10/2009	0
Étape 1 ET Étape 3 ET Étape 5 ET Étape 10 ET Étape 11		
Essais cliniques contrôlés	01/1950–10/2009	0
Étape 1 ET Étape 3 ET Étape 6 ET Étape 10 ET Étape 11		
Études de cohortes	01/1950–10/2009	5
Étape 1 ET Étape 3 ET Étape 7 ET Étape 10 ET Étape 11		
Essais cliniques non contrôlés, études comparatives, rétrospectives, de cas-témoins	01/1950–10/2009	12
Étape 1 ET Étape 3 ET Étape 8 ET Étape 10 ET Étape 11		
Revue	01/1950–10/2009	16
Étape 1 ET Étape 3 ET Étape 9 ET Étape 10 ET Étape 11		
Autres types d'études	01/1950–10/2009	53
(Étape 1 ET Étape 3 ET Étape 10 ET Étape 11) SAUF (Étape 4 OU Étape 5 OU Étape 6 OU Étape 7 OU Étape 8 OU Étape 9)		
Erreurs innées du métabolisme chez le nouveau-né et spectrométrie de masse en tandem		
Recommandations	01/1950–10/2009	0
Étape 1 ET Étape 3 ET Étape 11 ET Étape 4		
Méta-analyses, revues systématiques	01/1950–10/2009	0
Étape 1 ET Étape 3 ET Étape 11 ET Étape 5		
Essais cliniques contrôlés	01/1950–10/2009	1
Étape 1 ET Étape 3 ET Étape 11 ET Étape 6		
Études de cohortes	01/1950–10/2009	2
Étape 1 ET Étape 3 ET Étape 11 ET Étape 7		
Essais cliniques non contrôlés, études comparatives, rétrospectives, de cas-témoins	01/1950–10/2009	11
Étape 1 ET Étape 3 ET Étape 11 ET Étape 8		
Revue	01/1950–10/2009	3

Étape 1 ET Étape 3 ET Étape 11 ET Étape 9		
Autres types d'études	01/1950–10/2009	79
(Étape 1 ET Étape 3 ET Étape 11) SAUF (Étape 4 OU Étape 5 OU Étape 6 OU Étape 7 OU Étape 8 OU Étape 9)		
Dépistage néonatal par spectrométrie de masse en tandem		
Recommandations	01/1950–10/2009	0
Étape 3 ET Étape 2 ET Étape 4		
Méta-analyses, revues systématiques	01/1950–10/2009	0
Étape 3 ET Étape 2 ET Étape 5		
Essais cliniques contrôlés	01/1950–10/2009	0
Étape 3 ET Étape 2 ET Étape 6		
Études de cohortes	01/1950–10/2009	1
Étape 3 ET Étape 2 ET Étape 7		
Essais cliniques non contrôlés, études comparatives, rétrospectives, de cas-témoins	01/1950–10/2009	1
Étape 3 ET Étape 2 ET Étape 8		
Revues	01/1950–10/2009	11
Étape 3 ET Étape 2 ET Étape 9		
Autres types d'études	01/1950–10/2009	24
(Étape 3 ET Étape 2) SAUF (Étape 4 OU Étape 5 OU Étape 6 OU Étape 7 OU Étape 8 OU Étape 9)		
Données économiques sur le dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme par spectrométrie de masse en tandem		
Tous types d'études	01/1950–10/2009	56
Étape 1 ET Étape 2 ET Étape 3		
ET		
Étape 12	(Economics OR Costs and Cost Analysis OR Cost Allocation OR Cost-Benefit Analysis OR Cost Control OR Cost Savings OR Cost of Illness OR Cost Sharing OR Health Care Costs OR Health Expenditures OR Economics, Hospital OR Hospital Costs OR Budgets OR Insurance, Health OR Insurance, Health, Reimbursement OR Health Care Sector OR Length of Stay OR Economics, Medical OR Social Security)de OR economics/subheading OR (cost OR costs OR burden of disease OR cost of illness)/ti,ab OR economic*/ti	
Données épidémiologiques sur les erreurs innées du métabolisme		
Tous types d'études	01/2001–10/2009	175
Étape 13	((Metabolism, Inborn Errors OR Phenylketonurias OR Maple Syrup Urine Disease OR Homocystinuria OR Methionine Adenosyltransferase/deficiency OR Glycine N-Methyltransferase/deficiency OR Adenosylhomocysteinase/deficiency OR Citrullinemia OR Argininosuccinate Synthase/deficiency OR Argininosuccinate Lyase/deficiency OR Tyrosinemias OR Hyperargininemia OR Acyl-CoA Dehydrogenases/deficiency OR Multiple Acyl Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency OR 3-Hydroxyacyl CoA Dehydrogenases/deficiency OR Carnitine Acyltransferases/deficiency OR Glutaryl-CoA Dehydrogenase/deficiency OR Methylmalonyl-CoA Mutase/deficiency OR Isovaleryl-CoA Dehydrogenase/deficiency OR Hydroxymethylglutaryl-CoA Synthase/deficiency OR Carbon-Carbon Ligases/deficiency OR Acetyl-CoA C-Acyltransferase/deficiency OR olocarboxylase Synthetase Deficiency)/de OR (medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficien* OR short chain acyl CoA dehydrogenase deficien* OR primary carnitine deficien* OR propionyl CoA carboxylase deficien*)/ti,ab) AND ((Morbidity OR Survival Analysis OR Incidence OR Prevalence OR Disease Susceptibility OR Mortality OR Epidemiology)/de OR (epidemiolog* OR morbidity OR prevalence OR mortality)/ti OR natural history/ti,ab)	
OU		
Étape 14	((Metabolism, Inborn Errors OR Phenylketonurias OR Maple Syrup Urine Disease OR Homocystinuria OR Methionine Adenosyltransferase/deficiency OR Glycine N-Methyltransferase/deficiency OR Adenosylhomocysteinase/deficiency OR Citrullinemia OR Argininosuccinate Synthase/deficiency OR Argininosuccinate Lyase/deficiency OR Tyrosinemias OR Hyperargininemia OR Acyl-CoA Dehydrogenases/deficiency OR Multiple Acyl Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency OR 3-Hydroxyacyl CoA Dehydrogenases/deficiency OR Carnitine O-Palmitoyltransferase/deficiency OR Carnitine Acyltransferases/deficiency OR Glutaryl-CoA Dehydrogenase/deficiency OR Methylmalonyl-CoA Mutase/deficiency OR Isovaleryl-CoA Dehydrogenase/deficiency OR Hydroxymethylglutaryl-CoA Synthase/deficiency OR Oxo-Acid-Lyases/deficiency OR Carbon-Carbon Ligases/deficiency OR Acetyl-CoA C-Acyltransferase/deficiency OR	

Holocarboxylase Synthetase Deficiency)/de OR (metabolism error* OR inborn error metabolism* OR inborn errors metabolism* OR metabolism inborn error* OR inborn error of metabolism OR inborn errors of metabolism OR phenylketonuria* OR PAH deficien* OR maple syrup urine disease* OR branched chain ketoaciduria OR keto acid decarboxylase deficien* OR bckd deficien* OR ketoacidemia OR homocystinuria* OR cystathionine beta-synthase* OR cbs deficien* OR hypermethioninemia* OR hypermethioninaemia* OR methioninemia OR methioninaemia OR methionine adenosyltransferase* OR citrullinemia* OR citrullinaemia* OR citrullinuria* OR argininosuccinic aciduria* OR argininosuccinicaciduria* OR argininosuccinic acidemia* OR argininosuccinate lyase deficien* OR argininosuccinate-CoA lyase deficien* OR argininosuccinic aciduria* OR ASL deficien* OR ASAL deficien* OR tyrosinemia* OR tyrosinaemia* OR fumarylacetoacetate hydrolase deficien* OR FAH deficien* OR hyperargininemia* OR hyperargininaemia* OR arginase deficien* OR argininemia* OR argininaemia* medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficien* OR medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficien* OR MCADD OR MCAD deficien* OR MCADH deficien* OR ACADM deficien* OR very long chain acyl coA dehydrogenase* OR acyl coA very long chain dehydrogenase* OR very long chain acyl coenzyme A dehydrogenase* short chain acyl CoA dehydrogenase deficien* OR short chain acyl Coenzyme A dehydrogenase deficien* OR multiple acyl coenzyme A dehydrogenase deficien* OR multiple acyl CoA dehydrogenase deficien* OR glutaric acidemia* OR glutaric acidemia* OR glutaric aciduria* OR glutaric aciduria* OR electron transfer flavoprotein dehydrogenase deficien* OR electron transfer flavoprotein alpha subunit deficien* OR electron transfer flavoprotein beta subunit deficien* OR ethylmalonic adipic aciduria* OR ethylmalonic adipicaciduria* OR 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenases deficien* OR long chain hydroxyl acyl-CoA dehydrogenase deficien* OR long chain 3 hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficien* OR long chain 3 OH acyl-CoA dehydrogenase deficien* OR LCHAD deficien* OR HCHAD deficien* OR trifunctional protein deficien* OR hydroxydicarboxylic aciduria* OR carnitine O-palmitoyltransferase deficien* OR carnitine palmitoyltransferase deficien* OR carnitine acylcarnitine translocase defect OR carnitine acylcarnitine translocase deficien* OR carnitine acylcarnitine carrier deficien* OR CAC primary carnitine deficien* OR systemic carnitine deficien* OR glutaryl-CoA dehydrogenase deficien* OR glutaryl-coenzyme A dehydrogenase deficien* OR glutaric aciduria* OR glutaric aciduria* OR glutaric acidemia* OR glutaric acidemia* OR propionyl CoA carboxylase deficien* OR ketotic hyperglycinemia* OR ketotic hyperglycinaemia* OR ketotic glycinemia* OR ketotic glycinaemia* OR propionicacidemia* OR propionicacidaemia OR methylmalonicacidemia* OR methylmalonicacidaemia* OR methylmalonic acidemia* OR methylmalonic aciduria* OR isovaleryl-CoA dehydrogenase deficien* OR isovaleryl-Coenzyme A dehydrogenase deficien* OR isovaleric acid CoA dehydrogenase deficien* OR isovaleric acidemia* OR isovaleric acidemia* OR isovaleric aciduria* OR isovaleric aciduria* OR isovaleric acidemia* OR isovaleric aciduria* OR hydroxymethylglutaryl-CoA synthase deficien* OR 3 hydroxy 3 methylglutaryl CoA lyase deficien* OR 3 hydroxy 3 methylglutaryl coenzyme A lyase deficien* OR HMG coA lyase deficien* OR hydroxymethylglutaricaciduria* OR hydroxymethylglutaric aciduria* OR 3 OH 3 CH3 glutaric aciduria* OR 3 OH 3 methyl glutaric aciduria* OR 3 methylcrotonyl CoA carboxylase deficien* OR 3 methylcrotonyl coenzyme A carboxylase deficien* OR methylcrotonyl CoA carboxylase deficien* OR methylcrotonyl coenzyme A carboxylase deficien* OR methylcrotonoyl coenzyme A carboxylase deficien* OR 3 methylcrotonylglycinuria* OR methylcrotonyl glycinuria* OR methyl crotonyl glycinuria* OR beta-ketothiolase deficien* OR beta ketoacyl thiolase deficien* OR b ketothiolase deficien* OR 3 oxoacyl coenzyme A thiolase deficien* OR acetyl CoA acyltransferase deficien* OR acetyl coenzyme A acyltransferase deficien* OR 2 methylacetoacetyl CoA thiolase deficien* OR 2 alpha methyl 3 hydroxybutyriacidemia* OR 2 alpha methyl 3 hydroxybutyriacidaemia* OR 3 methylhydroxybutyric academia* OR 3 methylhydroxybutyric academia* OR 3 alpha ketothiolase deficien* OR 3 alpha ktd deficien* OR 3 alpha oxothiolase deficien* OR alpha methylacetoacetic aciduria* OR 3 ketothiolase deficien* OR multiple carboxylase deficien* OR early onset combined carboxylase deficien*/ti) AND ((Morbidity OR Survival Analysis OR Incidence OR Prevalence OR Disease Susceptibility OR Mortality OR Epidemiology)/de OR (epidemiolog* OR morbidity OR prevalence OR mortality)/ti OR natural history/ti,ab)

Traitement des erreurs innées du métabolisme

Recommandations

01/2001–10/2009

1

Étape 1 ET Étape 4

ET

Étape 15

(Drug Therapy OR Patient Care OR Nutrition Therapy OR Therapeutics)/de OR (Drug Therapy OR Diet Theray OR Therapy OR

Prevention and Control)/Subheading OR (prevention OR treatment* OR therap* OR management)/ti,ab		
Méta-analyses, revues systématiques Étape 1 ET Étape 15 ET Étape 5	01/2001–10/2009	0
Essais cliniques contrôlés Étape 1 ET Étape 15 ET Étape 6	01/2001–10/2009	31
Études de cohortes Étape 1 ET Étape 15 ET Étape 7	01/2001–10/2009	43
Essais cliniques non contrôlés, études comparatives, rétrospectives, de cas-témoins Étape 1 ET Étape 15 ET Étape 8	01/2001–10/2009	72
Revues Étape 1 ET Étape 15 ET Étape 9	01/2001–10/2009	45
Ethique et dépistage néonatal		
Tous types d'études Étape 2 ET Étape 16 Bioethics/subset	01/2001–12/2009	314

* troncature ; tw : text word ; ti : title ; ab : abstract ; de : descriptor ; ! explosion, le terme générique est considéré avec l'ensemble de ses termes spécifiques

2. Liste des sites Internet consultés

- Académie nationale de médecine,
 - Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
 - Ameli assurance maladie en ligne
 - Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant
 - Bibliothèque interuniversitaire de médecine
 - Bibliothèque médicale AF Lemanissier
 - Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie
 - Catalogue et index des sites médicaux francophones
 - Centre technique national d'études et de recherches sur les handicaps et les inadaptations
 - Collège des économistes de la santé
 - Comité consultatif national d'éthique
 - Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques
 - Cour des comptes
 - Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
 - Éco-Santé
 - Évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision
 - Expertise collective de l'Inserm
 - Fédération nationale des observatoires régionaux de santé
 - Institut de recherche et documentation en économie de la santé
 - Haut Conseil de la santé publique
 - Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
 - Institut national de la statistique et des études économiques
 - Institut de veille sanitaire
 - Les Feux Follets : Association nationale de parents d'enfants et d'adultes atteints de maladies métaboliques héréditaires
 - Ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports
 - Mission nationale d'expertise et d'audit hospitaliers
 - Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé
 - Portail de la statistique publique française
 - Réseau d'évaluation en économie de la santé
 - Société française de médecine générale
 - Unions régionales des caisses d'assurance maladie
-
- Adelaide Health Technology Assessment
 - Advisory Committee on Genetic Testing
 - Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children
 - Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
 - Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas de Cataluña
 - Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
 - Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia
 - Agency for Healthcare Research and Quality

- Alberta Heritage Foundation for Medical Research
- Alberta Medical Association
- American Academy of Pediatrics
- American College of Medical Genetics
- American College of Obstetricians and Gynecologists
- American College of Physicians
- American Medical Association
- American Society of Human Genetics
- Association of State and Territorial Health Officials
- Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses
- Australian Health Ethics Committee
- Australian Health Ministers' Advisory Council
- Australian Law Reform Commission
- Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical
- Blue Cross Blue Shield Association
- Blue Cross Blue Shield Association - Cost Studies
- BMJ Clinical Evidence
- British Columbia Children's Hospital: Newborn Screening Program
- British Inherited Metabolic Disease Group
- California Technology Assessment Forum
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
- Canadian Task Force on Preventive Health Care
- Centers for Disease Control and Prevention
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé
- Centre for Clinical Effectiveness
- Centre for Ethics and Health
- Centre for Reviews and Dissemination
- Clinical Knowledge Summaries
- CMA Infobase
- Cochrane Library
- College of Physicians and Surgeons of Alberta
- Comitato Nazionale per la Bioetica
- Comité de España de Bioética
- Comité consultatif de bioéthique de Belgique
- Comité directeur pour la bioéthique
- Comité international de bioéthique
- Commission de l'éthique de la science et de la technologie
- Commission nationale d'éthique dans le domaine de la médecine humaine
- Conseil de l'Europe
- Conseil supérieur de la Santé
- Danish Council of Ethics
- Department of Health
- Deutscher Ethikrat
- European Medicines Agency
- European Network of Health Economics Evaluation Databases
- European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
- European Society of Human Genetics
- European Society for Phenylketonuria and Allied Disorders treated as Phenylketonuria
- Euroscan
- Federal Chancellery
- Finnish Office for Health Technology Assessment
- Genetic Metabolic Dietitians International
- Genetic Services Advisory Committee
- Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies
- Groupe de recherche interdisciplinaire en santé
- Guidelines Advisory Committee
- Guidelines and Protocols Advisory Committee
- Guidelines International Network
- Health Council of the Netherlands
- Health Economics Resource Centre - University of York
- Health information technology
- Health and Safety Executive Horizon Scanning
- Health Services Technology Assessment Text
- Horizon Scanning
- Human Genetics Commission
- Human Genetics Society of Australasia
- IDEAS Economics and Finance Research

- Institut National de santé publique du Québec
- Institute for Clinical Evaluative Sciences
- Institute for Clinical Systems Improvement
- Institute for Health Economics
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria
- Instituto de Salud Carlos III / Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
- International Federation of Gynecology and Obstetrics
- International Society for Neonatal Screening
- Institute Health & Life Sciences
- Irish Council For Bioethics
- Maternal and Child Health Bureau
- Medical Services Advisory Committee
- Minnesota Department of Health – Health Technology Advisory Committee
- National Advisory Board on Health Care Ethics
- National Bureau of Economic Research
- National Committee for Research Ethics in the Social Sciences and the Humanities
- National Coordinating Centre for Health Technology Assessment
- National Council on Ethics in Human Research
- National Ethics Advisory Committee
- National Guidelines Clearinghouse
- National Health and Medical Research Council
- National Health Services
- National Health Services Economic Evaluation Database
- National Health Services Scotland
- National Horizon Scanning Centre
- National Institute for Health and Clinical Excellence
- National Institute for Health and Clinical Excellence Costing Tools
- National Institutes of Health
- National Institutes of Health Consensus Development Program
- National Organization for Rare Disorders
- National Newborn Screening & Genetics Resource Center
- National Society for Phenylketonuria
- Neugeborenencreening auf angeborene endokrine und metabolische Störungen
- New Zealand Guidelines Group
- New Zealand Health and Disability Ethics Committees
- New Zealand Health Technology Assessment
- New Zealand Ministry of Health
- NHS Evidence - National Library of Guidelines
- NSW Department of Health
- Nuffield Council on Bioethics
- Nordic Committee on Bioethics
- Ontario Health Technology Advisory Committee
- Paediatric Society of New Zealand
- Perinatal Services BC
- Public Health Agency of Canada - Diseases Prevention and Control Guidelines
- Santé Canada
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network
- Secretary's Advisory Committee on Genetics, Health, and Society
- Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
- Singapore Ministry of Health
- Société canadienne de pédiatrie
- Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism
- Swedish National Council on Medical Ethics
- The President's Council of Bioethics
- Tripdatabase
- UK Newborn Screening Programme Centre
- Unité de socio-économie de la santé
- United States General Accounting Office
- U.S. Preventive Services Task Force
- Veterans affairs, Dep. of Defense Clinical practice guidelines
- Veterans Affairs Technology Assessment Program
- West Midlands Health Technology Assessment Collaboration
- WHO Ethics and Health
- World Medical Association

3. Veille

Une veille sur Medline a été réalisée jusqu'à fin avril 2011 sur la base des équations correspondant à « Dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme par spectrométrie de masse en tandem ».

Une veille a également été réalisée sur les sites de la liste ci-dessus, jusqu'en octobre 2010.

Annexe 2. Abréviations et noms en français et en anglais des EIM

Ce tableau présente les 20 EIM dépistables par MS/MS que l'*American College of Medical Genetics* (ACMG) recommande d'inclure dans le programme de dépistage néonatal obligatoire aux États-Unis (13) ainsi que quatre autres EIM qui sont dépistées en routine dans certains pays européens et qui font partie des maladies cibles secondaires de l'ACMG.

Les noms des maladies en français suivent la terminologie d'Orphanet ; les noms et les abréviations en anglais sont ceux utilisés dans le rapport de l'ACMG (13).

Tableau 18. Noms en français et noms et abréviations en anglais des EIM		
Nom en français (synonyme)	Nom en anglais (synonyme)	Abréviation en anglais
Anomalies du métabolisme des acides gras		
Défaut de captation de la carnitine cellulaire	Carnitine uptake defect (carnitine transport defect)	CUD
Déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue	Long-chain L-3-hydroxyacyl-coA dehydrogenase deficiency	LCHAD
Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne	Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency	MCAD
Déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale	Trifunctional protein deficiency	TFP
Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue	Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency	VLCAD
* Déficit en carnitine palmitoyl transférase I	Carnitine palmitoyl transferase 1 deficiency	CPT-Ia
* Déficit en carnitine palmitoyl transférase II	Carnitine palmitoyl transferase 2 deficiency	CPT-II
* Déficit en carnitine-acylcarnitine translocase	Carnitine acylcarnitine translocase deficiency	CACT
Anomalies du métabolisme des acides organiques		
Acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique	3-hydroxy 3-methyl glutaric aciduria (3-Hydroxy 3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency)	HMG
3-méthylcrotonyl glycinurie (déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase)	3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency	3MCC
Acidocétose par déficit en bêta-cétothiolase	Beta-ketothiolase deficiency (mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency; short-chain ketoacyl thiolase deficiency)	BKT
Déficit en glutaryl-CoA déshydrogénase	Glutaric acidemia type 1	GA-I
Acidémie isovalérique	Isovaleric acidemia (isovaleryl-CoA dehydrogenase deficiency)	IVA
Acidémie méthylmalonique isolée, vitamine B12 résistante (déficit en méthylmalonyl-coenzyme A mutase)	Methylmalonic acidemia (methylmalonyl-CoA mutase deficiency)	MUT
Acidémie méthylmalonique isolée, vitamine B12 sensible	Methylmalonic acidemia (vitamin B12 disorders)	CBL A, B
Déficit multiple en carboxylases, par déficit en holocarboxylase synthétase	Multiple carboxylase deficiency (holocarboxylase synthetase deficiency)	MCD
Acidémie propionique (déficit en propionyl-CoA carboxylase)	Propionic acidemia (propionyl-CoA carboxylase deficiency)	PROP

* cible secondaire de l'ACMG

Anomalies du métabolisme des acides aminés		
Acidurie argininosuccinique (déficit en argininosuccinase)	Argininosuccinic acidemia (argininosuccinase deficiency; argininosuccinate lyase deficiency)	ASA
* Argininémie (déficit en arginase)	Argininemia (arginase deficiency)	ARG
Citrullinémie (déficit en argininosuccinate synthétase)	Citrullinemia (argininosuccinate synthetase deficiency)	CIT
Homocystinurie par déficit en cystathionine bêta-synthase (homocystinurie classique)	Homocystinuria (cystathionine beta synthase deficiency; classical homocystinuria)	HCY
Leucinose (maladie du sirop d'érable)	Maple syrup urine disease (branched-chain ketoacid dehydrogenase deficiency)	MSUD
Phénylcétonurie	Phenylketonuria /hyperphenylalaninemia	PKU
Tyrosinémie de type 1	Tyrosinemia type 1	TYR-1

* cible secondaire de l'ACMG

Annexe 3. Erreurs innées du métabolisme : prévalence, cas attendus par an, test de dépistage, traitement et pertinence du dépistage

Ce tableau présente les 20 EIM dépistables par MS/MS que l'*American College of Medical Genetics* (ACMG) recommande d'inclure dans le programme de dépistage néonatal obligatoire aux États-Unis (13) ainsi que quatre autres EIM qui sont dépistées en routine dans certains pays européens et qui font partie des maladies cibles secondaires de l'ACMG.

Tableau 19. Erreurs innées du métabolisme : prévalence à la naissance, nombre de cas attendus par an, caractéristiques du test de dépistage, amélioration sous traitement et pertinence du dépistage

Erreur innée du métabolisme	Prévalence/naissances vivantes	Nbre attendu nouveaux atteints/an en France	Test de dépistage disponible autre que la MS/MS ?	Sensibilité (%) Wilcken (49)	Spécificité (%) (référence)	Traitement disponible d'après Fingerhut <i>et al.</i> (14)	Bénéfice d'un diagnostic précoce d'après Fingerhut <i>et al.</i> (14)	Pertinence du dépistage d'après Fingerhut <i>et al.</i> (14)	Score ACMG (13)	Nbre pays UE/EEE dépistant (sur 23 avec information disponible)
Phénylcétonurie (PCU)	1/15 000	56	Oui	~100	99,95-99,96 Schulze <i>et al.</i> , 2003 (40) Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 (127)	Oui	Oui	++	1663	Tous (pas toujours par MS/MS) excepté la Finlande†
Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD)	1/15 000	56	Non	~100	99,98 Schulze <i>et al.</i> , 2003 (40) Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 (127)	Oui	Oui	++	1799	11
Acidémie isovalérique (IVA)	1/100 000	8	Non		99,98-99,99 Schulze <i>et al.</i> , 2003 (40) Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 (127)	Oui	Oui	++	1493	8
Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue (VLCAD)	> 1/75 000 (absence de consensus)	~ 11-17	Non		99,98- > 99,99 Schulze <i>et al.</i> , 2003 (40) Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 (127)	Oui	Oui	++	1493	8

Tableau 19. Erreurs innées du métabolisme : prévalence à la naissance, nombre de cas attendus par an, caractéristiques du test de dépistage, amélioration sous traitement et pertinence du dépistage

Erreur innée du métabolisme	Prévalence/naissances vivantes	Nbre attendu nouveaux atteints/an en France	Test de dépistage disponible autre que la MS/MS ?	Sensibilité (%) Wilcken (49)	Spécificité (%) (référence)	Traitement disponible d'après Fingerhut <i>et al.</i> (14)	Bénéfice d'un diagnostic précoce d'après Fingerhut <i>et al.</i> (14)	Pertinence du dépistage d'après Fingerhut <i>et al.</i> (14)	Score ACMG (13)	Nbre pays UE/EEE dépistant (sur 23 avec information disponible)
Leucinoase (MSUD)	1/185 000	5	Oui	~100	99,99 Schulze <i>et al.</i> , 2003 (40) Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 (127)	Oui	Oui	++	1483	8
Déficit en glutaryl CoA-déshydrogénase (GA-I)	1/50 000	17			99,98 Schulze <i>et al.</i> , 2003 (40) Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 (127)	Oui	Oui	++	1435	8
* Déficit en carnitine palmitoyl transférase I (CPT-Ia)	< 1/100 000	< 8	Non			Oui	Oui	++	1131	7
Déficit en 3-hydroxyacyl-CoA dés-hydrogénase des acides gras à chaîne longue (LCHAD)	1/50 000 – 1/200 000	4-17	Non		> 99,99 Schulze <i>et al.</i> , 2003 (40) Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 (127)	Oui	Oui/ ?	+	1445	9
Acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique (HMG)	< 1/100 000	< 8			99,98 Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 (127)	Oui	Oui	?	1420	4
Déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale (TFP)	< 1/100 000 (absence de consensus)	< 8	Non			Oui	Oui/ ?	+	1418	0
Déficit multiple en carboxylases, par déficit en holocarboxylase synthétase (MCD)	< 1/100 000	< 8			99,99 Schulze <i>et al.</i> , 2003 (40)	Oui	Oui	?	1386	1

Tableau 19. Erreurs innées du métabolisme : prévalence à la naissance, nombre de cas attendus par an, caractéristiques du test de dépistage, amélioration sous traitement et pertinence du dépistage

Erreur innée du métabolisme	Prévalence/naissances vivantes	Nbre attendu nouveaux atteints/an en France	Test de dépistage disponible autre que la MS/MS ?	Sensibilité (%) Wilcken (49)	Spécificité (%) (référence)	Traitement disponible d'après Fingerhut <i>et al.</i> (14)	Bénéfice d'un diagnostic précoce d'après Fingerhut <i>et al.</i> (14)	Pertinence du dépistage d'après Fingerhut <i>et al.</i> (14)	Score ACMG (13)	Nbre pays UE/EEE dépistant (sur 23 avec information disponible)
Acidémie méthylmalonique isolée, vitamine B12 résistante (MUT)	> 75 000 (absence de consensus)	~ 11-17				Oui	?	+	1358	3
Homocystinurie par déficit en cystathionine bêta-synthase (HCY)	< 1/100 000 (absence de consensus)	< 8	Oui		99,96 Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 (127)	Oui	Oui	+	1357	2
3-méthylcrotonyl glycinurie (3MCC)	1/40 000 à 1/50 000	17-21			99,98 Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 (127)	Oui	?	-	1355	4
Acidémie méthylmalonique isolée, vitamine B12 sensible (CBL A, B)	< 1/100 000	< 8				Oui	?	+	1343	0
Acidémie propionique (PROP)	> 75 000 (absence de consensus)	~ 11-17				Oui	?	+	1333	3
Défaut de captation de la carnitine cellulaire (CUD)	< 1/100 000 (absence de consensus)	< 8				Oui	Oui	+	1309	3
Acidocétose par déficit en bêta-cétothiolase (BKT)	< 1/100 000	< 8				Oui	Oui	+	1282	2
Citrullinémie (CIT)	< 1/100 000 (absence de consensus)	?	Oui	~100		?	?	+	1266	2
Acidurie argininosuccinique (ASA)	< 1/100 000 (absence de consensus)	< 8	Non	~100		?	?	+	1263	2

Tableau 19. Erreurs innées du métabolisme : prévalence à la naissance, nombre de cas attendus par an, caractéristiques du test de dépistage, amélioration sous traitement et pertinence du dépistage

Erreur innée du métabolisme	Prévalence/naissances vivantes	Nbre attendu nouveaux atteints/an en France	Test de dépistage disponible autre que la MS/MS ?	Sensibilité (%) Wilcken (49)	Spécificité (%) (référence)	Traitement disponible d'après Fingerhut <i>et al.</i> (14)	Bénéfice d'un diagnostic précoce d'après Fingerhut <i>et al.</i> (14)	Pertinence du dépistage d'après Fingerhut <i>et al.</i> (14)	Score ACMG (13)	Nbre pays UE/EEE dépistant (sur 23 avec information disponible)
Tyrosinémie de type 1 (TYR-1)	< 1/100 000	< 8	Oui		99,98 Schulze <i>et al.</i> , 2003 (40) Zytkovicz <i>et al.</i> , 2001 (127)	Oui	Oui	+	1257	3
* Argininémie (déficit en arginase)	< 1/100 000	< 8	Oui			?	Oui	+	1143	7
* Déficit en carnitine palmitoyl transférase II (CPT-II)	< 1/100 000 (absence de consensus)	< 8	Non			?	?	+	1169	7
* Déficit en carnitine-acylcarnitine translocase (CACT)	< 1/100 000	< 8	Non			?	?	+	1141	7

* Maladies cibles secondaires de l'ACMG dépistées dans quelques pays européens ; † la Finlande a récemment décidé d'instaurer le dépistage néonatal de la PCU (voir texte).

MS/MS : spectrométrie de masse en tandem ; ACMG : *American College of Medical Genetics* ; EU : Union européenne ; EEE : Espace économique européen ;

Score ACMG = score de pertinence du dépistage établi selon des critères définis incluant : les caractéristiques cliniques de la maladie ; les caractéristiques analytiques du test de dépistage ; le diagnostic, le traitement et la prise en charge de la maladie à la fois dans sa forme aiguë et chronique (13).

Pertinence du dépistage d'après Fingerhut *et al.* : ++ aucun doute ; + favorable ; ? douteux ; – pas favorable

Annexe 4. Centres de référence sur les maladies héréditaires du métabolisme

Figure 8. Centres de référence et centres de compétence sur les maladies héréditaires du métabolisme



Répartition géographique des centres de référence sur les maladies héréditaires du métabolisme en France. Adresses d'après Orphanet (225), localisées avec Google Map



Centre de référence



Site du centre de référence de Nancy



Centre de compétence

Annexe 5. Critères d'évaluation de dépistage

▪ Principes de Wilson et Jungner, 1968 (52)

1. La maladie dont on recherche les cas constitue une menace grave pour la santé publique.
2. Un traitement d'efficacité démontrée peut être administré aux sujets chez lesquels la maladie a été décelée.
3. Les moyens appropriés de diagnostic et de traitement sont disponibles.
4. La maladie est décelable pendant une phase de latence ou au début de la phase clinique.
5. Une épreuve ou un examen de dépistage efficace existe.
6. L'épreuve utilisée est acceptable pour la population.
7. L'histoire naturelle de la maladie est connue, notamment son évolution de la phase de latence à la phase symptomatique.
8. Le choix des sujets qui recevront un traitement est opéré selon des critères préétablis.
9. Le coût de la recherche des cas (y compris les frais de diagnostic et de traitement des sujets reconnus malades) n'est pas disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux.
10. La recherche des cas est continue et elle n'est pas considérée comme une opération exécutée « une fois pour toutes ».

▪ Critères Anaes d'évaluation *a priori* d'un programme de dépistage (220)

● La maladie

1. Les répercussions de la maladie sur l'individu et la société doivent avoir été mesurées (en termes de morbidité/mortalité, d'impact socio-économique).
2. L'épidémiologie et l'histoire naturelle de la maladie doivent être suffisamment connues (y compris le développement de la maladie du stade latent au stade déclaré).
3. Toutes les interventions de prévention primaire coût-efficaces doivent, autant que possible, avoir été mises en œuvre.

● Le test

4. Un test de dépistage simple à mettre en œuvre, fiable, reproductible et valide doit être disponible.
5. Le test doit être acceptable par la population.

● Le diagnostic

6. Un accord est nécessaire dans la communauté scientifique sur les investigations diagnostiques à poursuivre chez les personnes dont le test est positif et sur les choix disponibles pour ces individus.

● L'intervention

7. Une intervention doit être efficace pour les patients identifiés précocement, avec la preuve que l'intervention plus précoce apporte de meilleurs résultats que l'intervention plus tardive.
8. Une politique consensuelle et fondée sur les preuves d'identification des individus susceptibles de bénéficier de l'intervention est nécessaire, ainsi que des interventions adaptées susceptibles d'être dispensées.

● L'efficacité et la sécurité du programme de dépistage

9. L'efficacité du programme de dépistage sur la réduction de la mortalité ou la morbidité doit être prouvée par des essais contrôlés randomisés de haute qualité, ou faire l'objet d'un consensus international.
10. Les avantages du programme de dépistage doivent dépasser les inconvénients (causés par le test, les procédures diagnostiques et les interventions).

- **L'évaluation médico-économique du dépistage**

11. Le dépistage organisé se justifie lorsqu'il offre un rapport coût-efficacité avantageux relativement à une situation de référence (absence de dépistage ou dépistage individuel) et au regard de ce que le financeur est disposé à payer pour privilégier cette intervention de santé.

- **L'organisation du dépistage**

12. Il doit y avoir un plan de gestion et de contrôle du programme de dépistage et un ensemble de standards d'assurance qualité reconnus par la communauté médicale.
13. Une dotation adéquate en personnel et en équipements pour la pratique du test, le diagnostic, le traitement et la gestion de programme doit être disponible avant le commencement du programme de dépistage.
14. Toutes les autres possibilités pour gérer la maladie doivent avoir été considérées (par exemple, amélioration de la prise en charge globale).
15. Il faut assurer la continuité d'action dans la recherche des cas et non la considérer comme une opération exécutée « une fois pour toutes ».
16. Afin d'assurer la participation optimale de la population cible, la meilleure information possible devrait être largement diffusée. Des programmes de sensibilisation devraient être organisés à la fois pour la population cible et les professionnels de la santé.
17. Le manque d'information sur les aspects positifs et négatifs du dépistage est inacceptable sur le plan éthique et constitue une atteinte à l'autonomie de l'individu.
18. Si un dépistage peut être systématiquement proposé, afin de garantir l'équité dans l'accès à celui-ci, les individus doivent rester libres d'accepter ou de refuser le test. Le consentement doit être obtenu après information sur les avantages et inconvénients du dépistage.

- **Le suivi et l'évaluation du programme de dépistage**

19. Les critères et les indicateurs d'évaluation doivent être validés, en nombre limité, et choisis dès l'étape d'évaluation a priori sur la base des résultats de l'étude bibliographique ou de l'avis motivé d'experts.

- ***International Society for Neonatal Screening/ General guidelines for Neonatal Screening (Key data 2003) (48)***

- **Le dépistage néonatal, une intervention médicale acceptée**

1. Le dépistage néonatal en vue de dépister des maladies métaboliques et d'autres maladies pour lesquelles il existe un traitement fait maintenant partie des soins de santé néonatale dans presque tous les pays ayant un système de soins bien développé et est en train de s'établir dans beaucoup de pays situés dans des régions moins développées.
2. Des recommandations détaillées liées à la politique de dépistage varient selon les pays et les régions, en fonction de facteurs économiques, politiques et médicaux locaux et selon l'organisation du système de santé.
3. Des guides sur le dépistage néonatal en général ainsi que sur le dépistage néonatal de maladies spécifiques ont été publiés.
4. Certains guides sur le dépistage néonatal stipulent la nécessité de disposer de preuves du bénéfice apporté par un diagnostic en phase asymptomatique, provenant d'essais contrôlés randomisés de bonne qualité. De telles preuves ne sont pas toujours susceptibles d'être obtenues.

nues. Soit, il existe déjà une perception tellement forte du fait que le dépistage est bénéfique qu'il ne serait pas éthique de réaliser des essais (pour la phénylcétonurie ou l'hypothyroïdie par exemple), soit les tailles des échantillons pour des maladies rares sont tellement grandes et les durées de suivi requis tellement longues que de réels essais sont virtuellement impossibles à réaliser.

5. Il existe plusieurs principes généraux concernant le dépistage et les tests génétiques pour lesquels il existe un consensus relativement large. Ces principes sont inclus dans un document de l'Organisation mondiale de la santé *Proposed International Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetics and Genetic Service*. L'*International Society for Neonatal Screening* endosse ces principes et fournit les recommandations suivantes sur la conduite de programmes de dépistage néonatal.

- **Recommandations générales**

Pour une série de maladies, le dépistage néonatal est recommandé à condition que :

- i. le diagnostic précoce ait un bénéfice direct pour le nouveau-né ;
- ii. le bénéfice soit proportionné aux coûts financiers et autres du dépistage ;
- iii. il existe un test de dépistage fiable ;
- iv. il existe un système satisfaisant pour diagnostiquer, fournir l'information et le conseil, traiter et suivre les patients identifiés par le test.

- **Organisation des programmes**

1. Le programme de dépistage comprend l'ensemble des opérations nécessaires pour assurer que dans la mesure du possible tous les nouveau-nés appartenant à la population cible sont dépistés, tous les suivis nécessaires sont réalisés et tous les cas diagnostiqués sont traités de manière adéquate avec un délai minimal et de manière équitable.
2. Les programmes de dépistage doivent être organisés et contrôlés par une entité dans laquelle participent des professionnels de santé. Il est recommandé que cette entité soit conseillée en ce qui concerne le déroulement général du programme de dépistage par des experts de disciplines diverses.
3. Les tests de dépistage doivent dans la mesure du possible être réalisés dans des laboratoires centraux relativement grands de manière à minimiser les coûts et à acquérir et conserver une expertise suffisante.
4. Les laboratoires doivent posséder une expertise adéquate, de préférence combinée à une forme de certification. Lorsqu'un système existe, des évaluateurs externes doivent évaluer le programme afin d'assurer que soit mis en place des tests appropriés, un mécanisme d'assurance qualité, des valeurs de seuils, des procédures de suivi, et un mécanisme d'audit du dépistage.
5. Des évaluations régulières des performances du programme de dépistage doivent être réalisées et doivent inclure la sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive positive du test, les délais d'information/reporting, et le devenir des patients diagnostiqués. Les résultats de santé doivent inclure une évaluation à court terme et à long terme.
6. Les autorités responsables de la santé ont la responsabilité de s'assurer que les tests sont disponibles pour tous les nouveau-nés dans leur région.

- **Considérations légales et éthiques**

1. Le public doit être sensibilisé aux programmes de dépistage. Dans la mesure du possible, une information écrite doit être fournie aux parents avant le dépistage.
2. Des considérations légales peuvent être différentes selon les lois locales en application.
3. Quand le dépistage néonatal est obligatoire, il doit y avoir la possibilité pour les parents de refuser le dépistage au nom de leur nouveau-né, lorsqu'il existe des raisons religieuses ou au-

tres de s'opposer au dépistage. Les parents qui refusent le dépistage doivent être informés des conséquences possibles.

4. La vie privée du patient et de sa famille doit être protégée et les résultats ne doivent pas être transmis à d'autres que les professionnels de santé appropriés sans le consentement des parents. Une attention particulière doit être portée aux possibles effets délétères futurs d'une telle information.
5. Chaque programme doit développer une politique d'archivage et d'utilisation possible ultérieure des échantillons (buvards), y compris des conditions assurant protection de la vie privée de l'individu et de la famille.

- **Recherche**

1. Le développement de la recherche sur l'histoire naturelle des maladies actuellement ou potentiellement détectables par dépistage et sur les caractéristiques biochimiques de certaines maladies qui pourraient s'avérer faire l'objet d'un dépistage futur représente une partie valable de tout programme de dépistage. La recherche sur l'efficacité des traitements précoces est également vitale et une telle recherche devrait être facilitée par le programme de dépistage.

- **Recommandations pour le dépistage de maladies spécifiques**

1. Le dépistage doit être recommandé de manière non équivoque pour certaines maladies pour lesquelles : le bénéfice d'un diagnostic précoce est démontré ; le bénéfice est proportionnel aux coûts financiers et autres du dépistage ; il existe un test de dépistage fiable ; il existe un système satisfaisant pour suivre et prendre en charge les patients identifiés par le test. Étant donné qu'une démonstration du bénéfice du dépistage a rarement été faite par des essais contrôlés randomisés, voir 1.4, des niveaux de preuve moins élevés doivent être pris en considération.
2. Le dépistage peut être recommandé, si les ressources le permettent, pour les maladies pour lesquelles : le bénéfice d'un diagnostic précoce est démontré, il existe un test de dépistage fiable et un système satisfaisant pour suivre et prendre en charge les patients identifiés par le test, mais le bénéfice peut ou non être proportionnel aux coûts financiers et autres du dépistage, en fonction de la technologie disponible, de la fréquence de la maladie dans la région, ainsi que d'autres circonstances locales.
3. Un programme pilote devrait être recommandé pour les maladies pour lesquelles : le bénéfice pour le nouveau-né semble probable ; il est probable que les bénéfices seront proportionnels aux coûts financiers et autres coûts du dépistage si une technologie appropriée est disponible ; des tests probablement appropriés sont disponibles ; il existe un système de suivi disponible.
4. Des tests de dépistage ne doivent pas être recommandés s'il n'existe pas de preuves du bénéfice d'un diagnostic précoce ou si ces preuves sont incertaines, ou si le test n'est pas approprié ou ne détecte pas les cas chez qui le diagnostic précoce peut être bénéfique.
5. Il existe plusieurs maladies qui peuvent être détectées de manière accidentelle au cours du dépistage d'une autre maladie dont le dépistage est recommandé. Des programmes de recherche sur l'utilité du dépistage de ces maladies doivent être encouragés.

- ***European Society of Human Genetics 2003, (194)***

La Société européenne pour la génétique humaine a publié des recommandations sur dépistage génétique. Ces recommandations couvrent les points suivants :

- Définition du dépistage génétique
- Bénéfices et risques potentiels d'un dépistage génétique
- Critères pour l'introduction de programmes de dépistage génétique
- Principes définissant un programme de dépistage
- Organisation des programmes de dépistage génétique

▪ **UK National Screening Committee (Updated june 2009⁴³)**

● La maladie

1. La maladie doit être un problème de santé important.
2. L'épidémiologie et l'histoire naturelle de la maladie, y compris le développement de la maladie depuis la phase latente au stade avéré, doivent être connues de manière suffisante et il doit y avoir un facteur de risque, un marqueur de la maladie ou une phase précoce asymptomatique, détectable.
3. Toutes les interventions de prévention primaire coût-efficaces doivent, autant que possible, avoir été mises en œuvre.
4. Si des porteurs de mutations génétiques sont identifiés suite au dépistage, l'histoire naturelle des personnes porteuses de cette mutation et les conséquences psychologiques du statut de porteur doivent être suffisamment comprises.

● Le test

5. Un test de dépistage simple à mettre en œuvre, sûr, fiable, reproductible et valide doit être disponible.
6. La distribution des résultats du test dans la population cible doit être connue et une valeur seuil appropriée doit être définie et entérinée par la communauté scientifique.
7. Le test doit être acceptable par la population.
8. Un accord est nécessaire dans la communauté scientifique sur les investigations diagnostiques à poursuivre chez les personnes dont le test est positif et sur les choix disponibles pour ces individus.
9. Si le test dépiste des mutations génétiques, dans le cas où toutes les mutations possibles ne sont pas recherchées, les critères utilisés pour sélectionner les différentes mutations couvertes par le test doivent être clairement définis.

● Le traitement

10. Une intervention doit être efficace pour les patients identifiés précocement, avec la preuve que l'intervention plus précoce apporte de meilleurs résultats que l'intervention plus tardive.
11. Une politique consensuelle et fondée sur les preuves d'identification des individus susceptibles de bénéficier de l'intervention est nécessaire, ainsi que des interventions adaptées susceptibles d'être dispensées.
12. La prise en charge clinique de la maladie par l'ensemble des professionnels de santé et les résultats de prise en charge doivent être optimaux avant de mettre en place un programme de dépistage.

● Le programme de dépistage

13. Il doit y avoir des preuves de l'efficacité du programme de dépistage sur la réduction de la mortalité ou de la morbidité provenant d'essais contrôlés randomisés de bonne qualité. Lorsque le but du dépistage est seulement de fournir une information permettant à la personne de faire un choix éclairé (p. ex. trisomie 21, recherche de l'hétérozygotie pour la mucoviscidose), il doit y avoir des preuves du fait que le test mesure le risque de façon fiable provenant d'essais de bonne qualité. L'information fournie sur le test et les résultats du test doivent être de qualité et compris par les individus dépistés.
14. Il doit y avoir des preuves que le programme de dépistage (test, procédures diagnostiques, traitement/intervention) est cliniquement, socialement et éthiquement acceptable pour les professionnels de santé et pour le public.
15. Les avantages du programme de dépistage doivent dépasser les inconvénients physiques et psychologiques (causés par le test, les procédures diagnostiques et les interventions).

⁴³Disponible sur : <http://www.screening.nhs.uk/criteria>

16. Le coût d'opportunité du programme de dépistage (y compris le dépistage, le diagnostic, le traitement, la gestion, la formation et l'assurance qualité) doit être économiquement avantageux comparé aux dépenses de soins médicaux. L'évaluation de ce critère doit se fonder sur des analyses coût-bénéfice ou coût-efficacité.
17. Il doit y avoir un plan de gestion et de monitoring du programme de dépistage et un ensemble de standards d'assurance qualité reconnus par la communauté médicale.
18. Une dotation adéquate en personnel et en équipements pour la pratique du test, le diagnostic, le traitement et la gestion de programme doit être disponible avant le commencement du programme de dépistage.
19. Toutes les autres stratégies de prise en charge de la maladie doivent avoir été évaluées (p. ex. amélioration du traitement, provision d'autres services), afin de s'assurer que des interventions plus efficaces ne pourraient être mises en place ou que les interventions actuelles ne pourraient être étendues dans les limites des ressources disponibles.
20. Une information fondée sur des preuves, expliquant les conséquences du dépistage, des investigations diagnostiques et du traitement, doit être mise à disposition des participants potentiels afin de les aider à faire un choix éclairé.
21. Une pression du public pour élargir les critères d'éligibilité, pour diminuer les intervalles entre les tests de dépistage, et pour augmenter la sensibilité des procédures de dépistage doit être anticipée. Les décisions concernant ces paramètres, fondées sur des critères scientifiques, doivent pouvoir être justifiées pour le public.
22. Lorsque le dépistage recherche une mutation génétique, le programme doit être acceptable pour les individus porteurs et pour les autres membres de la famille.

▪ ***American College of Medical Genetics, 2006 (13)***

Principes de base

Les principes de base suivants ont été développés pour servir de cadre à la définition des critères pour évaluer les maladies à dépister et élaborer des recommandations.

1. Le dépistage néonatal universel est une responsabilité de santé publique qui est essentielle à l'amélioration de la santé des enfants atteints.
2. Le développement de politiques de dépistage néonatal doit en premier lieu viser l'intérêt du nouveau-né atteint, les intérêts des enfants non atteints, des familles, des professionnels de santé et du public devant être des considérations secondaires.
3. Le dépistage néonatal est plus que simplement le test. Il s'agit d'un système coordonné qui inclut l'éducation, le dépistage, le suivi, le diagnostic, le traitement et la prise en charge, et l'évaluation.
4. Le médecin traitant (*medical home*) et les composants publics et privés du programme de dépistage doivent être en communication étroite afin d'assurer la confirmation des résultats des tests et le suivi et la prise en charge des nouveau-nés identifiés.
5. Les recommandations sur la pertinence des maladies à dépister chez le nouveau-né doivent être basées sur une évaluation scientifique et sur des avis d'experts.
6. Pour faire partie des maladies cibles primaires à dépister, une maladie doit répondre aux critères de base suivants :
 - a. être identifiable à un stade (24 à 48 heures après la naissance) auquel elle ne serait d'habitude pas détectée cliniquement ;
 - b. un test ayant une sensibilité et une spécificité suffisantes doit être disponible ;
 - c. il existe des preuves du bénéfice d'un diagnostic précoce, d'une intervention en temps opportun, et d'un traitement efficace.

7. Les maladies cibles primaires pour le dépistage néonatal doivent répondre aux critères listés en 6 ci-dessus. Le programme de dépistage néonatal doit également déclarer tout autre résultat ayant une pertinence clinique.
8. Un système d'information médicale et de collecte de données centralisé est nécessaire pour évaluer dans le temps les programmes de dépistage de maladies spécifiques.
9. Une gestion de la qualité totale doit être appliquée aux programmes de dépistage néonatal.
10. Les échantillons (buvards) de dépistage néonatal constituent une source d'information en santé importante. Chaque programme doit avoir une politique qui assure l'archivage confidentiel et l'utilisation appropriée des échantillons.
11. La sensibilisation du public, la formation des professionnels et l'éducation des familles constituent une responsabilité importante du programme et doivent faire partie intégrante du système de dépistage néonatal.

Système de score

- **Caractéristiques cliniques de la maladie**
 1. Incidence : plus haute est l'incidence, plus le dépistage est justifié (incidence \leq 1/100 000 : 0 point ; \geq 1/15 000 : 100 points)
 2. Signes et symptômes cliniques identifiables dans les premières 48 h de vie (toujours détectable : 0 point ; jamais détectable : 100 points)
 3. Fardeau de la maladie (histoire naturelle en l'absence de traitement : plus le fardeau est élevé, plus le dépistage est justifié. (0 à 100 points)
- **Test de dépistage : disponibilité et caractéristiques**
 1. Disponibilité d'un algorithme de dépistage sensible et spécifique : meilleures sont les caractéristiques du test, plus le dépistage est justifié. Il n'y a cependant pas d'accord sur les valeurs de ces caractéristiques qui doivent prendre en compte le fardeau de la maladie (0 à 100 points). Possibilité de pratiquer le test sur un papier buvard ou sur un autre type d'échantillon, ou à l'aide d'une procédure simple. (100 points)
 2. Test réalisable sur un plateau technique permettant de traiter un grand nombre d'échantillons en peu de temps. (50 points)
 3. Coût du test inférieur à 1 \$ par enfant dépisté. (50 points)
 4. Plusieurs métabolites en relation avec la maladie peuvent être détectés au cours d'une même analyse : la possibilité de détecter plusieurs marqueurs permet de les combiner entre eux en mesurant des ratios et par là d'augmenter la spécificité du test.
 5. D'autres maladies que celle recherchée (cibles secondaires) peuvent être identifiées par un même métabolite : cela est considéré comme un bénéfice (50 points)
 6. Plusieurs maladies peuvent être détectées par un même test (plateau multiplex). (200 points)
- **Diagnostic, suivi, traitement et prise en charge**
 1. Disponibilité d'un traitement. (50 points ; des points supplémentaires peuvent être accordés en fonction de l'efficacité du traitement)
 2. Coût du traitement. (50 points)
 3. Efficacité potentielle de traitement existant : plus le traitement est efficace, plus la valeur de ce critère est élevée. (200 points)
 4. Bénéfices individuels d'une intervention précoce : bénéfices pour le nouveau-né ; cela doit être fondé sur des preuves. (200 points).
 5. Bénéfices d'une intervention précoce pour la famille et pour la société : les familles peuvent bénéficier de dépistage génétique ; réduire l'errance diagnostique réduit les coûts du système de santé, un bénéfice pour la société. (100 points)

6. Prévention de la mortalité par le biais d'un diagnostic et d'un traitement précoces : ce critère est indépendant de la réduction de la morbidité. (100 points).
7. Disponibilité d'un diagnostic de confirmation. (0 à 100 points en fonction de la « facilité » avec laquelle un diagnostic de confirmation peut être établi)
8. Prise en charge de la maladie : disponibilité d'équipes ayant une expérience dans la prise en charge de la maladie. (100 points)
9. Simplicité du traitement : plus simple est le traitement, plus élevé est le score alloué à ce critère. (100 points)

▪ **Critères pour le dépistage néonatal du *Health Council of the Netherlands* (48)**

Les critères de dépistage néonatal du *Health Council of the Netherlands* sont fondés sur les critères de Wilson et Jungner, ainsi que sur ses propres critères sur le dépistage génétique. Ces critères font référence à différents aspects du programme de dépistage. Certains critères sont plus importants que d'autres, la disponibilité d'un traitement efficace et celle d'un test fiable étant considérées comme les critères les plus importants.

Le *Health Council* classe les maladies susceptibles de faire l'objet d'un dépistage néonatal en trois catégories :

- i. celles pour lesquelles des conséquences graves et irréversibles peuvent être évitées grâce au dépistage néonatal ;
- ii. celles pour lesquelles les bénéfices de la prévention sont moins importants ou pour lesquelles le niveau de preuve sur le bénéfice de la prévention est insuffisant ;
- iii. celles pour lesquelles le dépistage n'apporte aucun bénéfice en termes de santé.

● 1. But du dépistage néonatal

Le but du dépistage néonatal est de détecter des maladies pour lesquelles il existe des interventions qui peuvent être mises en place juste après la naissance et qui ont démontré un avantage avéré comparé à d'autres interventions qui ne peuvent être mises en place en l'absence de dépistage ou qui ne peuvent être mises en place qu'à un stade plus tardif. Ces interventions n'incluent pas que les traitements (comme l'administration d'un médicament ou d'un régime), mais comprennent également des mesures préventives (comme l'évitement du jeûne, en relation avec des anomalies du métabolisme des acides gras).

1.1 Bénéfices en santé

Ces bénéfices doivent avant tout être pour le nouveau-né. L'intérêt des familles, celui des professionnels de santé et celui de la société sont, dans l'ensemble, d'une importance secondaire. Les bénéfices sont d'abord liés à la santé (c.-à-d. bénéfices directs), mais ils peuvent également être liés aux maladies visées par le dépistage (bénéfices indirects). Les bénéfices en termes de santé doivent être substantiels et clairement établis.

1.2 Meilleurs diagnostic et prise en charge

En plus des bénéfices de santé (bénéfices direct), le dépistage peut également apporter des bénéfices indirects pour le nouveau-né, telle une amélioration du diagnostic et de la prise en charge. Il est parfois possible d'éviter l'errance diagnostique. Si la période nécessaire à l'établissement du diagnostic est raccourcie et entraîne également des bénéfices en termes de santé, il y a à la fois bénéfices directs et indirects.

Les bénéfices indirects pour le patient et les bénéfices pour la famille peuvent amener à considérer le dépistage néonatal dans les cas où il existe peu ou pas de bénéfices directs. Dans ce cas, il sera nécessaire de faire une évaluation critique des maladies candidates afin de déterminer si le dépistage peut entraîner des désavantages en termes de santé pour les nouveau-nés, s'il existe un test fiable et si les bénéfices présumés sont suffisamment importants.

● 2. Prérequis concernant les maladies

2.1 Connaissance de la maladie

La maladie qu'on dépiste doit être clairement définie. La prévalence ainsi que les variations dans la sévérité des présentations cliniques font également partie des critères.

2.2 Test de dépistage

La disponibilité d'une méthode fiable est nécessaire pour entreprendre un dépistage néonatal. Les données de sensibilité et de spécificité sont d'importance majeure dans l'évaluation d'un test. Une haute sensibilité signifie que quasiment tous les patients peuvent être identifiés. Une haute spécificité signifie que peu d'individus seront classés de manière erronée comme malades. Il est important de noter que la sensibilité et la spécificité sont généralement liées au choix des valeurs seuils.

- 3. Prérequis concernant le dépistage

Le dépistage doit être accepté par les parents et par les professionnels de santé concernés tels les obstétriciens, les médecins généralistes et les pédiatres.

Cela signifie qu'une information appropriée doit être fournie. L'information aux parents doit fournir un tableau clair des tenants et aboutissants du dépistage et doit être compréhensible.

La participation au programme de dépistage doit être volontaire. Le dépistage néonatal constitue une situation particulière dans le sens où la notion de volontariat ne s'applique pas à l'individu dépisté mais à ses parents.

La protection de la vie privée, le contrôle de qualité, l'accès aux traitements et au conseil doivent être garantis. Des accords clairs sur l'archivage et l'utilisation des données doivent avoir été établis.

La qualité du programme de dépistage doit être suivie et évaluée grâce à la réalisation de tests sur des échantillons de contrôle et par la compilation des résultats des tests au cours du temps. L'évaluation périodique des résultats des tests est importante.

Le suivi diagnostique, des informations sur les maladies dépistées et le traitement doivent être disponibles et accessibles pour tous les patients et familles concernés.

- 4. Caractère traitable (*treatability*)

Pour beaucoup de maladies, le traitement ne résulte que dans une guérison partielle ou dans un ralentissement du cours de la maladie. Les maladies génétiques ne sont pas curables par les traitements actuels en raison de l'altération irréversible des gènes concernés. Dans certains cas, le traitement peut cependant mener à un état asymptomatique, ou à une amélioration des symptômes. Le caractère soignable n'est cependant pas un critère suffisant. Il faut en effet que le dépistage entraîne un bénéfice substantiel pour le nouveau-né.

- 5. Information sur le statut de porteur de mutation (hétérozygote)

Lorsque le dépistage néonatal identifie un nouveau-né comme malade, il peut souvent en être déduit que les parents sont porteurs de la mutation en question (hétérozygotes). En effet, dans la plupart des cas, les maladies sont transmises selon un mode autosomique récessif, c'est-à-dire que les deux parents d'un enfant malade sont porteurs de la mutation (mais ne sont pas malades eux-mêmes). Il existe alors une chance sur 4 que l'enfant suivant soit également malade. Les parents doivent être informés de ce risque.

Le dépistage peut également fournir des informations sur le statut d'hétérozygote du nouveau-né lorsque le test détecte une protéine ou un métabolite dont le résultat est également anormal chez les hétérozygotes (p. ex. hémoglobine anormale chez les porteurs du trait drépanocytaire). Il en va de même pour les tests utilisés pour investiguer la présence de mutation dans l'ADN (dans la mucoviscidose p. ex.). Les parents doivent être informés de ces résultats possibles avant le dépistage. Une telle information peut être mal comprise en ce qui concerne l'état de santé des porteurs. Des questions subsistent quant à comment informer précisément les parents, dans quelle mesure et comment informer les membres de la famille proche et éloignée, et quel type de suivi peut être offert. Un des problèmes vient du fait qu'il n'est pas toujours possible de déterminer avec certitude si seulement un des parents est porteur (comme c'est le cas par exemple dans la mucoviscidose où toutes les mutations ne sont pas connues). Le consentement éclairé des parents est requis avant que l'information concernant le statut d'hétérozygote ne soit donnée.

- 6. Implications pour les autres

Les conséquences du dépistage néonatal ne se limitent pas aux parents et aux membres de la famille proche ou éloignée. Le dépistage a également des conséquences pour les individus et les

organisations qui y sont impliqués professionnellement.

La portée d'un programme de dépistage et l'étendue des maladies qui sont dépistées ont un impact sur les professionnels qui fournissent l'information sur le dépistage et sur les résultats. Une extension du dépistage sera accompagnée d'une augmentation de la charge de travail.

Il doit également être noté que les fabricants d'appareils et de réactifs et l'industrie pharmaceutique bénéficient également de l'extension du dépistage.

▪ **Synthèse des critères émergents, Andermann 2008 (66)**

- Le programme de dépistage doit répondre à un besoin reconnu.
- Les objectifs du programme de dépistage doivent avoir été définis dès le début.
- Il doit y avoir une population cible définie.
- Il doit y avoir des preuves scientifiques de l'efficacité du programme de dépistage
- Le programme doit comprendre l'information/éducation, le test, les services cliniques et la gestion du programme.
- Il doit y avoir des standards d'assurance qualité et un mécanisme visant à minimiser les risques potentiels du dépistage.
- Le programme doit assurer que les individus soient libres de participer et que le consentement de participer soit éclairé. Il doit également assurer la confidentialité et le respect de l'autonomie.
- Le programme doit promouvoir l'équité et l'accès au dépistage à la totalité de la population cible.
- Une évaluation du programme doit être planifiée dès le début.
- Les avantages du programme doivent dépasser les inconvénients.

Annexe 6. Algorithmes de dépistage du déficit en MCAD : Royaume-Uni, Suisse, Australie

▪ Royaume-Uni

Au Royaume-Uni, la goutte de sang est prélevée entre le 5^e et le 7^e jour de vie (soit entre 120 heures et 168 heures). Une mesure du taux de C8 est réalisée en mode MRM sur un échantillon non dérivé (226). Si cette mesure initiale est $> 0,4 \mu\text{mol/L}$, l'échantillon doit être retesté le jour même en double. Si la moyenne des trois résultats est $< 0,5 \mu\text{mol/L}$, le résultat est négatif et aucune étape supplémentaire n'est requise. Si la moyenne des trois résultats est $\geq 0,5 \mu\text{mol/L}$, le test est considéré comme positif et l'enfant doit être référé pour évaluation clinique et diagnostic et suivi. Une analyse des acylcarnitines en mode balayage doit être réalisée le plus rapidement possible, de préférence le jour même, et s'ils sont disponibles, les résultats doivent être transmis au moment du transfert. Le nouveau-né est cependant référé sur la base du taux élevé de C8, indépendamment du résultat de l'analyse en mode balayage. L'analyse peut être réalisée sur l'éluat initial (non dérivé) ou bien sur une autre tache de sang provenant du même papier buvard (dans ce cas une analyse dérivée sera faite).

▪ Suisse

En Suisse, la goutte de sang est prélevée entre 72 et 96 heures de vie. L'analyse par MS/MS est réalisée sur échantillon non dérivé. Le dépistage est considéré comme positif et le nouveau-né est référé chez un spécialiste métabolicien si le marqueur principal est élevé ($\text{C8} > 0,8 \mu\text{mol/L}$) ET si deux des trois marqueurs secondaires sont élevés ($\text{C6} > 0,8 \mu\text{mol/L}$; $\text{C10:1} > 0,2 \mu\text{mol/L}$; $\text{C8/C12} > 2$). La confirmation du diagnostic est réalisée par le spécialiste métabolicien dans un des hôpitaux universitaires à l'aide de tests qu'il considère comme étant les plus appropriés. Une analyse génétique fait toujours partie de l'étape de confirmation ; une analyse de l'activité enzymatique est parfois, mais pas systématiquement, réalisée. Un 2^e échantillon séché sur papier buvard est également envoyé au laboratoire de dépistage (Torresani, Toni [*Swiss Neonatal Screening Laboratory, Zurich, Suisse*], communication personnelle, 23 mars 2010).

▪ Australie

En Australie, la goutte de sang est prélevée entre 48 heures et 72 heures de vie. Une mesure du taux de C8 est réalisée sur un échantillon dérivé. Si cette mesure est $\geq 1 \mu\text{mol/L}$, le test de dépistage est considéré comme positif. Si cette mesure est comprise entre $\geq 0,8 \mu\text{mol/L}$ et $< 1 \mu\text{mol/L}$, l'échantillon est retesté et si cette deuxième mesure est $< 1 \mu\text{mol/L}$, le résultat du dépistage est considéré comme négatif. Pour les patients ayant un test de dépistage positif ($\geq 1 \mu\text{mol/L}$), une analyse d'ADN pour la mutation c.985A>G est réalisée sur l'échantillon initial, et en même temps de nouveaux échantillons (urine et sang) sont prélevés afin de réaliser une analyse des acylcarnitines plasmatiques et des acylglycines urinaires. Un diagnostic de MCAD est posé si l'analyse des acylcarnitines plasmatiques révèle une élévation de C8 avec une élévation du ratio C8/C10 sans élévation des autres acylcarnitines (excepté C6) et une élévation de l'hexanoylglycine urinaire (Wilcken, Bridget, [*NSW Biochemical Genetics and Newborn Screening Service, Sydney, Australie*], communication personnelle, 9 janvier 2010).

Annexe 7. Activités de dépistage de la phénylcétonurie en France

Tableau 20. Dépistage de la phénylcétonurie : nombre de nouveau-nés testés et nombre de cas diagnostiqués par région, France, 2008

ACTIVITÉ 2008							
Dépistage de la phénylcétonurie							
			Phénylcétonurie		Autres		Fréquence
	Nouveau-nés testés	Malades	PCU classique	PCU atypique	HMP	Forme maligne	
Nord-Pas-de-Calais	57 502	6	6	0	3	0	
Picardie	23 397	3	2	1	0	0	
Champagne-Ardenne	16 574	1	1	0	0	0	
Lorraine	23 129	2	2	0	1	0	
Alsace	26 552	1	0	1	8	0	
Franche-Comté	14 715	3	3	0	0	0	
Bourgogne	18 341	0	0	0	2	0	
Rhône-Alpes	82 032	6	2	4	4	0	
PACA + Corse	64 127	3	3	0	8	0	
Languedoc-Roussillon	30 167	5	4	1	0	0	
Midi-Pyrénées	32 112	1	0	1	1	0	
Aquitaine	35 075	3	3	0	1	0	
Pays de la Loire + Poitou		0				0	
Angers	30 384	0	0	0	0	0	
Nantes	33 586	3	3	0	2	0	
Bretagne	38 359	2	2	0	1	0	
Normandie	40 243	2	2	0	1	0	
Île-de-France	182 821	16	14	2	7	0	
Centre	29 603	1	1	0	0	0	
Limousin	7 737	2	2	0	0	0	
Auvergne	13 565	0	0	0	0	0	
Sous-total	800 021	60	50	10	39	0	1/13 334
Réunion	14 985	0	0	0	0	0	
Guyane	6 124	0	0	0	0	0	
Mayotte	7 119	0	0	0	0	0	
Guadeloupe	6 760	0	0	0	0	0	
Martinique	5 213	0	0	0	0	0	
Saint-Pierre-et-Miquelon	73	0	0	0	0	0	
Polynésie, Nouvelle-Calédonie, Wallis-et-Futuna	8 832	0	0	0	0	0	
Sous-total	49 106	0	0	0	0	0	
TOTAL	849 127	60	50	10	39	0	1/14 152

HMP : hyperphénylalaninémie modérée permanente

Source : AFDPE 2009 (22).

Tableau 21. Dépistage de la phénylcétonurie : nombre de nouveau-nés testés, nombre de tests positifs et nombre de cas diagnostiqués par région, France, 2008

ACTIVITE 2008								
Dépistage de la phénylcétonurie								
	Nouveaux-nés testés	Nouveaux-nés ayant un test positif *		Contrôles sur buvard †			Nouveaux-nés convoqués ‡	Malades
		Nombre	%	Demandés	Reçus	Confirmés positifs		
Nord-Pas-de-Calais	57 502	34	0,06	28	26	5	9	6
Picardie	23 397	25	0,11	22	22	0	3	3
Champagne-Ardenne	16 574	4	0,02	4	4	1	1	1
Lorraine	23 129	21	0,09	21	19	2	4	2
Alsace	26 552	15	0,06	12	12	7	9	1
Franche-Comté	14 715	8	0,05	2	2	0	6	3
Bourgogne	18 341	2	0,01	1	1	1	2	0
Rhône-Alpes	82 032	37	0,05	37	34	9	12	6
PACA + Corse	64 127	20	0,03	19	19	10	12	3
Languedoc-Roussillon	30 167	37	0,12	31	30	1	5	5
Midi-Pyrénées	32 112	6	0,02	6	6	2	2	1
Aquitaine	35 075	10	0,03	6	6	1	5	3
Pays de la Loire + Poitou		0						
Angers	30 384	2	0,01	2	1	0	0	0
Nantes	33 586	9	0,03	8	7	5	5	3
Bretagne	38 359	11	0,03	10	10	3	3	2
Normandie	40 243	23	0,06	23	23	3	3	2
Ile-de-France	182 821	63	0,03	26	21	10	42	16
Centre	29 603	10	0,03	10	9	1	2	1
Limousin	7 737	5	0,06	4	4	2	2	2
Auvergne	13 565	4	0,03	3	3	2	1	0
Sous-total	800 021	346	0,04	275	259	65	128	60
Réunion	14 985	1	0,01	1	1	0	0	0
Guyane	6 124	0	0,00	0	0	0	0	0
Mayotte	7 119	2	0,03	2	1	0	0	0
Guadeloupe	6 760	2	0,03	1	1	0	0	0
Martinique	5 213	2	0,04	1	0	0	1	0
Saint-Pierre-et-Miquelon	73	0	0,00	0	0	0	0	0
Polynésie, Nouvelle-Calédonie, Wallis-et-Futuna	8 832	2	0,02	2	2	0	0	0
Sous-total	49 106	9	0,02	7	5	0	1	0
TOTAL	849 127	355	0,04	282	264	65	129	60

* Nouveau-né ayant un taux de phénylalanine supérieur au seuil d'action (J3 Phé ≥ 3 mg/dl ou 180 nmol/L)
† Les contrôles demandés correspondent aux contrôles sur un nouveau prélèvement papier, les « confirmés positifs » sont ces deuxièmes prélèvements qui restent au-dessus du seuil d'action.
‡ Nombre d'enfants ayant été convoqués après un 1^{er} test très positif + les enfants confirmés positifs au 2^e contrôle

Source : AFDPE 2009 (22).

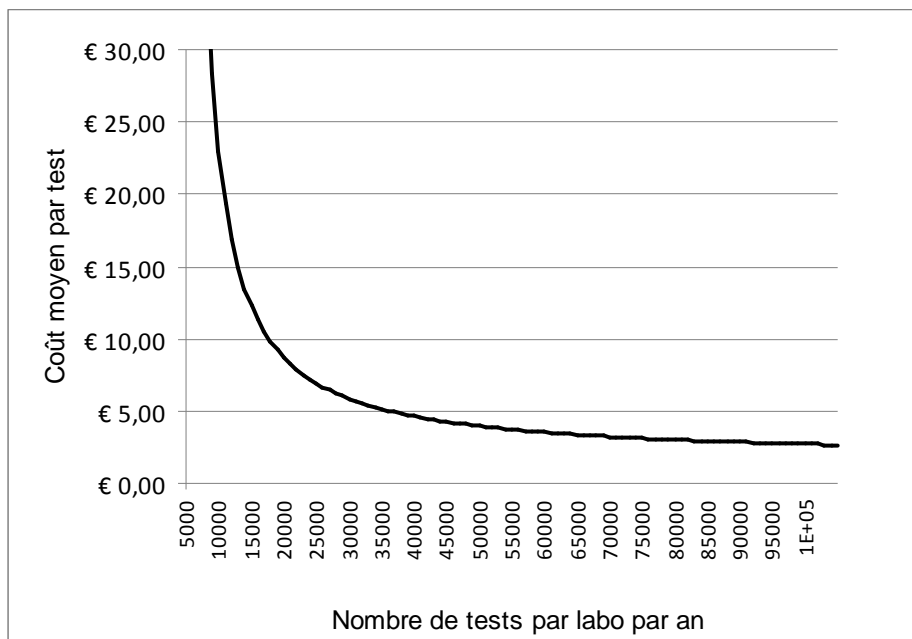
Annexe 8. Estimation du coût du test de dépistage du déficit en MCAD

Tableau 22. Estimation du coût du test de dépistage du déficit en MCAD, sous l'hypothèse de 50 000 nouveau-nés testés par labo par an

	Hypothèse : 1 machine/labο			Hypothèse : 2 machines/ labο			Remarques
	Quantité	Coût unitaire (€)	Coût annuel actualisé (€)	Quantité	Coût unitaire (€)	Coût annuel actualisé (€)	
Équipement (A)		Prix TTC			Prix TTC		
MS/MS + HPLC	1	180 000	40 433	2	180 000	80 866	Amortissement sur 5 ans à 4 % par an
Maintenance (par an)	1	27 000	27 000	2	27 000	54 000	15 % du prix d'achat
Petit matériel	1	5 000	1 123	1	5 000	1 123	Amortissement sur 5 ans à 4 % par an
Total par an (A)			68 556			135 989	
Consommables (B)		Prix TTC			Prix TTC		
Kit MS/MS	50 000	1,60	80 000	50 000	1,60	80 000	Moyenne des estimations tarifaires des 2 sociétés Perkin Elmer et Chromsystem (min 1 € - maxi 2,2 €) par nouveau-né testé
Solvants divers	1	1 000	1 000	1	1 000	1 000	
Total par an (B)			81 000			81 000	
Personnel (C)	Temps	Salaire/an brut		Temps	Salaire/an brut	Coût annuel actualisé (€)	
Technicien (tâches journalières et heures/jour)							Si 2 MS/MS, multiplier par 1,5 le temps horaire d'entretien MS/MS par technicien
Accueil, préparation listes de travail, commandes	0,75			0,75			
Poinçonnage (1 plaque)	0,50			0,50			
« Technicage » plaque (1 plaque)	1,50			1,50			
Entretien MS/MS	1,50			2,25			
Chargement des plaques + lancement MS/MS	0,25			0,25			
Validation technique série + contrôle qualité	0,50			0,50			
Total technicien (heures/jour)	5,00			5,75			
Total technicien (ETP)*	0,67	45 000	30 150	0,77	45 000	34 673	
Biologiste (tâches journalières et heures/jour)							
Validation biologique et suivi des contrôles qualité	0,50			0,50			
Organisation et gestion des personnels	0,25			0,25			
Total biologiste (heures/jour)	0,75			0,75			
Total biologiste (ETP*)	0,08	100 000	8 000	0,08	100 000	8 000	
Total par an (C)			38 150			38 150	
Total par an (A + B + C)			187 706			259 661	
soit par nouveau-né			3,75			5,19	

MS/MS : spectrométrie de masse en tandem ; HPLC : chromatographie en phase liquide à haute performance ; TTC : toutes taxes comprises ; ETP : équivalent temps plein
 Les ETP ont été calculés en tenant compte des congés.
 Ces coûts n'incluent pas les frais généraux (local, électricité, etc.) qui n'ont pas pu être estimés.

Figure 9. Variation du coût unitaire du test de dépistage en fonction du nombre de nouveau-nés testés par laboratoire par an



Estimations réalisées à partir des données contenues dans le Tableau 22, dans l'hypothèse d'une machine par laboratoire et en considérant que, pour l'intervalle de nombre de tests annuels considéré, l'équipement et le personnel constituent des coûts fixes et les consommables des coûts variables.

Annexe 9. Coût des tests de confirmation du déficit en MCAD

Tableau 23. Tarifs et codes pour les différents tests utilisés pour la confirmation du déficit en MCAD

Test	Code de l'acte	Cotation	Tarif (€)
Contrôle des acylcarnitines	NABM 4001	B500	135
Acides organiques urinaires	NABM 4001	B500	135
Recherche des mutations fréquentes	NABM 4033	B500	135
Séquençage complet du gène <i>ACADM</i>		BHN 2500	675
Mesure de l'activité enzymatique*	NABM 4012	B500	135

NABM = nomenclature des actes de biologie médicale ; BHN = actes de biologie hors nomenclature

* Différentes techniques peuvent être utilisées pour mesurer l'activité enzymatique, dont le tarif varie de 27 € à 270 €.

Source : Table nationale de codage de la biologie disponible sur :

http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/index_presentation.php?p_site=AMELI

Annexe 10. Estimation du coût du traitement du déficit en MCAD non compliqué

Les estimations du coût de la prise en charge du déficit en MCAD non compliqué sont basées sur le coût des consultations et sur le coût de la supplémentation en L-carnitine. Pour les enfants diagnostiqués suite au dépistage, ces traitements (consultations et L-carnitine) sont instaurés dès la naissance ; pour ceux diagnostiqués sur la base de symptômes cliniques, ils sont instaurés à partir du moment où le diagnostic est posé (c-à-d. à l'âge de 1,2 an, selon les hypothèses du modèle). Les coûts ont été calculés pour les durées de vie associées aux différents résultats de santé inclus dans le modèle (décès à la suite d'une crise métabolique : 1,2 an ; séquelles neurologiques graves : 56 ans ; séquelles neurologiques légères : 70 ans ; déficit en MCAD sans complication : 81 ans). Ces coûts ont été actualisés au taux annuel de 4 %.

▪ Consultations médicales

Il est estimé que les patients diagnostiqués avec un déficit en MCAD ont en moyenne deux consultations médicales par an pendant l'enfance (*i.e.* jusqu'à 15 ans) et ensuite une consultation pendant toute la durée de vie restante. Un scénario alternatif, dans lequel les patients ont 5 consultations par an jusqu'à l'âge de 6 ans, et ensuite 2 par an jusqu'à 18 ans puis 1 par an pendant la durée de vie restante, a été évalué dans une analyse de sensibilité. Le tarif d'une consultation spécialisée est de 23 €. ⁴⁴

▪ Supplémentation en L-carnitine

La L-carnitine est commercialisée en France sous le nom de Lévocarnyl® par la firme Sigma-Tau. Ce médicament est disponible en solution buvable conditionnée en flacons de 10 mL et dosée à 100 mg/mL. Il est administré par voie orale en deux à quatre prises quotidiennes à la posologie de 75 à 100 mg par kg par jour chez l'enfant et de 50 à 75 mg par kg par jour chez l'adulte. Le prix de ce médicament, d'après le site eVidal, est de 11,65 € pour 10 flacons de 10 mL. Ce médicament étant soumis à prescription hospitalière, aucune donnée sur son utilisation n'a pu être trouvée dans la base de données EGB.

Les coûts ont été estimés sur la base des doses par kg indiquées ci-dessus et des poids moyens pour l'âge des filles et des garçons d'après les courbes de croissance de référence utilisées en France (214). Le nombre journalier de flacons a été calculé à l'unité près.

Les estimations sont présentées dans le Tableau 24. Dans le scénario de référence, 50 % des enfants diagnostiqués à partir du diagnostic sont traités jusqu'à l'âge de 18 ans. Deux scénarios alternatifs ont été évalués dans une analyse de sensibilité, dans lesquels respectivement aucun et tous les enfants reçoivent une supplémentation en L-carnitine jusqu'à l'âge de 18 ans.

⁴⁴ Voir site de l'Assurance Maladie. Les tarifs des médecins spécialistes. Mis à jour le 8 janvier 2009. <http://www.ameli.fr/index.php>

Tableau 24. Estimation des coûts (€) de prise en charge du déficit en MCAD non compliqué, actualisés au taux annuel de 4 %*

Durée de vie (années)	Individus diagnostiqués par dépistage			Individus diagnostiqués sur une base clinique		
	Consultation	L-carnitine	Total	Consultation	L-carnitine	Total
Scénario de référence †						
1,2 an	46	232	278	0	0	0
56 ans	848	6 065	6 913	802	5 832	6 635
70 ans	872	6 065	6 937	826	5 832	6 659
81 ans	888	6 065	6 953	842	5 832	6 675
Scénario alternatif (5 consultations médicales par an au cours des 6 premières années)						
1,2 an	115	232	347	0	0	0
56 ans	1 224	6 065	7 289	1 109	5 832	6 942
70 ans	1 248	6 065	7 313	1 133	5 832	6 966
81 ans	1 264	6 065	7 329	1 149	5 832	6 982
Scénario alternatif (L-carnitine chez 100 % des patients) ‡						
1,2 an	46	465	511	0	0	0
56 ans	848	12 130	12 978	802	11 665	12 467
70 ans	872	12 130	13 002	829	11 665	12 491
81 ans	888	12 130	13 018	842	11 665	12 507

* Le taux annuel de 4 % est celui utilisé dans l'analyse de référence

† Dans le scénario de référence, 50 % des patients diagnostiqués reçoivent un supplément en L-carnitine jusqu'à l'âge de 18 ans et tous ont 2 consultations médicales par an jusqu'à l'âge de 18 ans, puis 1 consultation par an pendant le restant de la vie.

‡ Le scénario alternatif présenté ici est celui où tous les patients reçoivent un supplément en L-carnitine ; l'autre scénario alternatif évalué, où aucun patient ne reçoit de supplément en L-carnitine, peut être obtenu en fixant à 0 le coût de la L-carnitine.

Tableau 25. Estimation des coûts (€) de prise en charge du déficit en MCAD non compliqué, actualisés à différents taux annuels (0 %, 3 %, 6 %)*

Durée de vie (années)	Individus diagnostiqués par dépistage			Individus diagnostiqués sur une base clinique		
	Consultation	L-carnitine	Total	Consultation	L-carnitine	Total
Scénario de référence						
Pas d'actualisation						
1,2 an	46	236	282	0	0	0
56 ans	1 748	7 451	9 199	1 702	7 215	8 917
70 ans	2 024	7 451	9 475	1 978	7 215	9 193
81 ans	2 323	7 451	9 774	2 277	7 215	9 492
Taux d'actualisation de 3 %						
1,2 an	46	231	277	0	0	0
56 ans	983	5 449	6 432	937	5 219	6 155
70 ans	1 026	5 449	6 476	980	5 219	6 199
81 ans	1 059	5 449	6 508	1 013	5 219	6 232
Taux d'actualisation de 6 %						
1,2 an	46	226	272	0	0	0
56 ans	664	4 105	4 768	618	3 879	4 496
70 ans	671	4 105	4 776	625	3 879	4 504
81 ans	675	4 105	4 780	629	3 879	4 508

* Ces différents taux ont été appliqués au scénario de référence figurant dans le Tableau 24 et utilisés dans l'analyse de sensibilité.

Annexe 11. Estimations des coûts des traitements des complications et séquelles du déficit en MCAD

▪ Traitement des crises métaboliques

Estimation du coût du traitement d'une crise métabolique calculée à partir de la répartition des GHM pour le diagnostic CIM 10 E71.3 (*i.e.* anomalie du métabolisme des acides gras) extraite de la base nationale publique et privée de l'ATIH pour l'année 2009 et des tarifs des différents GHM. Ces tarifs ont été pondérés par la fréquence des GHM les plus fréquents afin d'arriver à une estimation moyenne.

Tableau 26. Répartition des GHM pour le diagnostic CIM 10 E71.3 (*i.e.* anomalie du métabolisme des acides gras), base nationale publique et privée – 2009 et tarifs des GHM concernés⁴⁵

GHM	Libellé	Effectif		DMS	Tarif GHM (€) ⁴⁶	Coût total estimé (€)
		N	%			
10M10T	Maladies métaboliques congénitales sévères, très courte durée	86	49,1 %	0,22	799,32	68 742
10M101	Maladies métaboliques congénitales sévères, niveau 1	58	33,1 %	3,6	2 612,82	151 544
10M102	Maladies métaboliques congénitales sévères, niveau 2	16	9,1 %	5,81	6 263,44	100 215
10M103	Maladies métaboliques congénitales sévères, niveau 3	6	3,4 %	23,83	9 640,30	57 842
10M104	Maladies métaboliques congénitales sévères, niveau 4	6	3,4 %	29,83	16 244,76	97 469
10C084*	Autres interventions pour troubles endocriniens, métaboliques ou nutritionnels, niveau 4	1	0,6 %	10		
07M042*	Autres affections hépatiques, niveau 2	1	0,6 %	15		
10C081*	Autres interventions pour troubles endocriniens, métaboliques ou nutritionnels, niveau 1	1	0,6 %	7		
			Effectif		Coût moyen estimé	Coût total estimé
	Total (excepté 10C084, 07M042, 10C081)		172		2 766	475 810

* GHM non pris en compte dans les estimations de coûts vu leur contribution minimale à l'effectif total
DMS = durée moyenne de séjour

⁴⁵ ATIH. Statistiques en ligne issues de la base nationale PMSI-MCO. Disponible sur : <http://www.atih.sante.fr/index.php?id=0004400001FF> (consulté le 25/05/2010).

⁴⁶ http://www.perlmsi.com/references/officiel/journal-officiel/DGF/20090301-20100228/joe_20090307_NOR-SASH0904332Z.pdf

▪ **Traitement des séquelles neurologiques du déficit en MCAD**

Le coût des traitements des séquelles neurologiques du déficit en MCAD a été estimé à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires de l'assurance maladie (EGB).

Ont d'abord été sélectionnés les patients consommant en 2009 parmi les 598 260 bénéficiaires de l'assurance maladie sélectionnés depuis 2005. Ensuite ont été sélectionnés les patients en ALD dont les codes diagnostiques CIM 10 étaient les suivants :

- F70 à F79 (*i.e.* retard mental) ;
- F90 à F98 (*i.e.* troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence).

Il a été fait l'hypothèse que les séquelles neurologiques graves du déficit en MCAD correspondaient au diagnostic de « retard mental » et que les séquelles neurologiques légères du déficit en MCAD correspondaient au diagnostic de « troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence ».

Pour ces diagnostics, les montants remboursés par l'Assurance maladie sont les suivants :

Tableau 27. Montants remboursés moyens et médians en 2009 pour les patients en ALD pour retard mental et pour troubles du comportement			
Population	Effectif	Moyenne	IC 99 % *
Retard mental	1188	125 105,82 €	101 450,15 €-148 170,97 €
Troubles du comportement	346	77 580,70 €	46 909,99 €-118 557,87 €
Population	Effectif	Médiane	IC 99 % *
Retard mental	1188	21 352,09 €	17 074,44 €-25 540,25 €
Troubles du comportement	346	6 306,08 €	4 822,41 €-8 702,96 €

* Intervalles de confiance calculés par la méthode du *bootstrap*
 Ces montants incluent les dépenses des instituts médico-éducatifs et autres établissements pour enfants et adultes handicapés ainsi que les dépenses liées au traitement médical ambulatoire mais n'incluent pas les dépenses liées à l'hospitalisation publique.

La différence importante entre les moyennes et les médianes et les valeurs nettement plus élevées des moyennes indiquent qu'un faible nombre de personnes contribuent pour une part importante des dépenses. Dans une optique conservatrice, le choix a été fait de baser les estimations utilisées dans le scénario de référence sur les médianes et non sur les moyennes. Dans l'analyse de sensibilité, on a fait varier ces valeurs dans une fourchette dont la valeur basse était la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la médiane et la valeur haute, la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la moyenne (Tableau 28).

Pour estimer le coût des séquelles sur la vie entière, les montants annuels ont été multipliés par la durée de vie passée dans l'état en question (*i.e.* espérance de vie – âge auquel les séquelles surviennent, soit 54,8 ans pour les séquelles neurologiques graves et 68,8 ans pour les séquelles neurologiques légères). Les coûts ont été actualisés au taux de 4 % par an (Tableau 28).

Tableau 28. Estimation des coûts des séquelles neurologiques du déficit en MCAD*

Quantité	Scénario de base	Valeur basse	Valeur haute
Séquelles neurologiques graves			
Coût annuel	21 000 €	15 000 €	150 000 €
Coût sur la durée de vie	1 150 800 €	822 000 €	8 220 000 €
Coût sur la durée de vie actualisé	400 800 €	316 057 €	3 160 569 €
Séquelles neurologiques légères			
Coût annuel	6 000 €	4 500 €	120 000 €
Coût sur la durée de vie	442 480 €	300 600 €	8 016 000 €
Coût sur la durée de vie actualisé	132 685 €	99 514 €	2 653 697 €
* actualisés au taux annuel de 4 %			

Références bibliographiques

1. Guthrie R. The origin of newborn screening. *Screening* 1992;1:5-15.
2. Expertise Collective. Tests génétiques. Questions scientifiques, médicales et sociétales. Paris: INSERM; 2008.
3. 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).
4. Scriver CR. Garrod's Croonian Lectures (1908) and the charter 'Inborn Errors of Metabolism': albinism, alkaptonuria, cystinuria, and pentosuria at age 100 in 2008. *J Inher Metab Dis* 2008;31(5):580-98.
5. Décision n°1295/1999/CE du parlement européen et du Conseil du 29 avril 1999 portant adoption d'un programme d'action communautaire relatif aux maladies rares, dans le cadre de l'action dans le domaine de la santé publique. *Journal officiel des Communautés européennes* 1999;L 155/2.
6. Saudubray JM, Charpentier C. Clinical phenotypes: Diagnosis/algorithms. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, ed. *The online metabolic and molecular bases of inherited diseases (Scriver's OMMBID)*. Columbus: Mc Graw-Hill Companies; 2009.
7. Saudubray JM. Place des maladies lysosomales dans les maladies métaboliques. *Rev Med Interne* 2006;27(Suppl 1):S11-S13.
8. Gelb MH, Turecek F, Scott CR, Chamoles NA. Direct multiplex assay of enzymes in dried blood spots by tandem mass spectrometry for the newborn screening of lysosomal storage disorders. *J Inher Metab Dis* 2006;29(2-3):397-404.
9. Wilcken B, Wiley V. Newborn screening. *Pathology* 2008;40(2):104-15.
10. Sharer DJ. An overview of biochemical genetics. *Curr Protoc Hum Genet* 2005;Unit 17(1).
11. 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).
12. 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 (+ annexes). *Health Technol Assess* 2004;8(12).
13. American College of Medical Genetics, Watson MS, Lloyd-Puryear MA, Mann MY, Rinaldo P, Howell RR. Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. *Genet Med* 2006;8(5):12S-252S.
14. Fingerhut R, Olgemöller B. Newborn screening for inborn errors of metabolism and endocrinopathies: an update. *Anal Bioanal Chem* 2009;393(5):1481-97.
15. Ardaillou R, Le Gall JY. Le dépistage néonatal généralisé par des tests d'analyse biologique. *Bull Acad Natl Med* 2006;190(8):1745-59.
16. Arrêté du 22 janvier 2010 fixant la liste des maladies donnant lieu à un dépistage néonatal. *Journal Officiel* 2010;30 janvier.
17. Dupont,JP, Chossy,JF, Antier,E. Proposition de loi visant à généraliser le dépistage précoce des troubles de l'audition. N° 2752. Paris: Assemblée Nationale; 2010. <http://www.assemblee-nationale.fr/13/pdf/propositions/pion2752.pdf>
18. Roussey M. Les principes et l'organisation du dépistage néonatal en France. *Arch Pediatr* 2008;15(5):734-7.
19. Roussey M. Le dépistage néonatal en France: les principes, l'organisation, les résultats et les perspectives. *Progrès en Néonatalogie* 2008;28:27-33.
20. Farriaux JP, Turck D, Sardet A, Weill J, Dobbelaere D, Cartigny M, *et al.* Le réseau régional de dépistage néonatal et de prise en charge des malades dépistés. *Arch Pediatr* 2003;10(Suppl 1):24s-7s.
21. Haute Autorité de Santé. Phénylcétonurie. Procéde national de diagnostic et de soins. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-05/ald_17_pnds_pcu_web.pdf
22. Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant. Bilan d'activité 2008. Paris: AFDPE; 2009.
23. Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant. Bilan d'activité 2009. Paris: AFDPE; 2010.

24. Haute Autorité de Santé. Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France : état des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement. Saint Denis La Plaine: HAS; 2009.
25. Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique. Journal Officiel 2004;7 août.
26. Institut national de la statistique et des études économiques. Population. In: La France et ses régions. Paris: INSEE; 2010. p. 204-13.
27. Pison G. France 2008 : pourquoi le nombre de naissances continue-t-il d'augmenter ? Population et Sociétés 2009;454.
28. Ministère de la santé et des solidarités. Plan national maladies rares 2005-2008 2009. <http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/maladies_rares_plan_sante_publique_2005-2008.pdf> [consulté en 08/2009].
29. Cordier JF, Aymé S. Recherche documentaire et autoformation. Lecture critique d'un article médical. 2e partie - Les maladies orphelines. Rev Prat 2009;59:999-1003.
30. Haut Conseil de la santé publique. Evaluation du plan national maladies rares 2005-2008. Paris: HCSP; 2009.
31. Ministère de l'économie des finances et de l'industrie, Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, Ministère des solidarités et de la cohésion sociale, Ministère du travail de l'emploi et de la santé. Plan national des maladies rares. Qualité de la prise en charge, recherche, Europe : une ambition renouvelée. Axes, mesures, actions. Paris: La Documentation Française; 2011.
32. Ordonnance n° 2010-49 du 13 janvier 2010 relative à la biologie médicale. Journal Officiel 2010;15 janvier.
33. Association française de normalisation. Laboratoires d'analyses de biologie médicale. Exigences particulières concernant la qualité et la compétence. Norme européenne norme française NF en ISO 15189. Saint-Denis La Plaine: AFNOR; 2007.
34. 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 Inher Metab Dis 1990;13(3):321-4.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemöller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. Pediatrics 2003;111(6 Pt 1):1399-406.
41. Wilcken B, Wiley V, Sim KG, Carpenter K. Carnitine transporter defect diagnosed by newborn screening with electrospray tandem mass spectrometry. J Pediatr 2001;138(4):581-4.
42. 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.
43. 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.
44. De Jesús VR, Chace DH, Lim TH, Mei JV, Hannon WH. Comparison of amino acids and acylcarnitines assay methods used in newborn screening assays by tandem mass spectrometry. Clin Chim Acta 2010;411(9-10):684-89.
45. Schulze A, Schmidt C, Kohlmüller 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 2003;335(1-2):137-45.

46. 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* 2006;117(3):923-9.
47. Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé. Spectrométrie de masse en tandem et dépistage des erreurs innées du métabolisme. Rapport technique. Montréal: AETMIS; 2007.
48. Gezondheidsraad Health Council of the Netherlands. Neonatal screening. The Hague: Health Council; 2005.
49. Wilcken B. Recent advances in newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(2):129-33.
50. Pollitt RJ. International perspectives on newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(2-3):390-6.
51. Bodamer OA, Hoffmann GF, Lindner M. Expanded newborn screening in Europe 2007. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(4):439-44.
52. Wilson JM, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO; 1968.
53. Green NS, Dolan SM, Murray TH. Newborn screening : complexities in universal genetic testing. *Am J Public Health* 2006;96(11):1955-9.
54. Grosse SD. Cost effectiveness as a criterion for newborn screening policy decisions. In: Baily MA, Murray TH, ed. Ethics and newborn genetic screening : new technologies, new challenges. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2009. p. 58-88.
55. Commission des Communautés Européennes. Les maladies rares: un défi pour l'Europe. Communication de la Commission au Parlement européen, au Conseil, au Comité économique et social européen et au Comité des régions. Bruxelles: Commission européenne; 2008.
56. 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.
57. Lukacs Z, 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.
58. Kasper DC, Ratschmann R, Metz TF, Mechtler TP, Möslinger D, Konstantopoulou V, *et al.* The national austrian newborn screening program - eight years experience with mass spectrometry. past, present, and future goals. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122(21-22):607-13.
59. Simonsen H, Jensen UG, Brandt NJ, Christensen E, Skovby F, Nørgaard-Pedersen B. Design of a pilot study to evaluate tandem mass spectrometry for neonatal screening. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999;30(Suppl 2):166-9.
60. Autti-Ramo 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.
61. la Marca G, Malvagia S, Casetta B, Pasquini E, Donati MA, Zammarchi E. Progress in expanded newborn screening for metabolic conditions by LC-MS/MS in Tuscany: Update on methods to reduce false tests [Prépublication en ligne]. *J Inherit Metab Dis* 2008.
62. Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcaõ A, Fonseca H, Bogas M, *et al.* Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry [Prépublication en ligne]. *J Inherit Metab Dis* 2010.
63. Norman R, Haas M, Chaplin M, Joy P, Wilcken B. Economic evaluation of tandem mass spectrometry newborn screening in Australia. *Pediatrics* 2009;123(2):451-7.
64. Hanley WB. Newborn screening in Canada - Are we out of step? *Paediatr Child Health* 2005;10(4):203-7.
65. Pollitt RJ. Principles and performance: assessing the evidence. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88(432):110-4.
66. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bulletin of the World Health Organization* 2008;86(4):317-9.
67. Foundation for Genomics and Population Health, National Institute for Health Research, Burton,H, Moorhie,S. Expanded newborn screening. A review of the evidence. Cambridge: PHG; 2010. <http://www.phgfoundation.org/reports/5504/>
68. Grosse SD, Rogowski WH, Ross LF, Cornel MC, Dondorp WJ, Khoury MJ. Population screening for genetic disorders in the 21st century: evidence, economics, and ethics. *Public Health Genomics* 2010;13(2):106-15.
69. Moyer VA, Calonge N, Teutsch SM, Botkin JR, United States Preventive Services Task Force.

Expanding newborn screening: process, policy, and priorities. *Hastings Cent Rep* 2008;38(3):32-9.

70. Calonge N, Green NS, Rinaldo P, Lloyd-Puryear M, Dougherty D, Boyle C, *et al.* Committee report: Method for evaluating conditions nominated for population-based screening of newborns and children. *Genet Med* 2010;12(3):153-9.

71. Office Canadien de Coordination de l'Évaluation des Technologies de la Santé. Le dépistage néonatal du déficit en acyl-coenzyme A déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne par le biais de la spectrométrie de masse en tandem : efficacité clinique et rapport coût-efficacité. *Rapport Technologique* 2006;62.

72. Medical Advisory Secretariat. Neonatal screening of inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry. *Ontario Health Technology Assessment Series* 2003;3(3).

73. Tran K, Banerjee S, Li H, Noorani HZ, Mensinkai S, Dooley K. Clinical efficacy and cost-effectiveness of newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency using tandem mass spectrometry. *Clin Biochem* 2007;40(3-4):235-41.

74. Wilcken 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.

75. Wilcken B. Expanded newborn screening: reducing harm, assessing benefit. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 2):S205-10.

76. Roe CR, Ding J. Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Disorders. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, ed. *The Online metabolic and molecular bases of inherited disease (Scriver's OMMBID)*. Columbus: McGraw-Hill Companies; 2009.

77. US National Library of Medicine. Genetics home reference. ACADM 2010. <<http://ghr.nlm.nih.gov/gene=acadm>> [consulté en 12/2009].

78. Online Mendelian Inheritance in Man, National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. Acyl-CoA Dehydrogenase, Medium-chain; ACADM 2010. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=607008>> [consulté en 01/2010].

79. 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.

80. Grosse SD, Khoury MJ, Greene CL, Crider KS, Pollitt RJ. The epidemiology of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: an update. *Genet Med* 2006;8(4):205-12.

81. Wang SS, Fernhoff PM, Hannon WH, Khoury MJ. Medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency human genome epidemiology review. *Genet Med* 1999;1(7):332-9.

82. Derks TG, Duran M, Waterham HR, Reijngoud DJ, Ten Kate LP, Smit GP. The difference between observed and expected prevalence of MCAD deficiency in The Netherlands: a genetic epidemiological study. *Eur J Hum Genet* 2005;13(8):947-52.

83. Zschocke J, Schulze A, Lindner M, Fiesel S, Olgemöller K, Hoffmann GF, *et al.* Molecular and functional characterisation of mild MCAD deficiency. *Hum Genet* 2001;108(5):404-8.

84. Maier EM, Liebl B, Röschinger W, Nennstiel-Ratzel U, Fingerhut R, Olgemöller 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.

85. Wilcken B. Fatty acid oxidation disorders: outcome and long-term prognosis. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(5):501-6.

86. Horvath GA, Davidson AG, Stockler-Ipsiroglu SG, Lillquist YP, Waters PJ, Olpin S, *et al.* Newborn screening for MCAD deficiency: experience of the first three years in British Columbia, Canada. *Can J Public Health* 2008;99(4):276-80.

87. Hsu HW, Zytovicz TH, Comeau AM, Strauss AW, Marsden D, Shih VE, *et al.* Spectrum of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency detected by newborn screening. *Pediatrics* 2008;121(5):e1108-e1114.

88. Derks TG, Boer TS, van Assen A, Bos T, Ruiten J, Waterham HR, *et al.* Neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in The Netherlands: the importance of enzyme analysis to ascertain true MCAD deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(1):88-96.

89. Shortland G, Besmey J, Bonham J, Chakrapani A, Champion M, Cleary M, *et al.* Newborn screening for medium-chain acyl-CoA

- dehydrogenase deficiency (MCADD) : findings from a multicentre prospective UK Collaborative study [abstract]. *J Inherit Metab Dis* 2010;29(Suppl 1):19.
90. Waddell L, Wiley V, Carpenter K, Bennetts B, Angel L, Andresen BS, *et al.* Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: genotype-biochemical phenotype correlations. *Mol Genet Metab* 2006;87(1):32-9.
91. Gregersen N, Bross P, Andresen BS. Genetic defects in fatty acid beta-oxidation and acyl-CoA dehydrogenases. Molecular pathogenesis and genotype-phenotype relationships. *Eur J Biochem* 2004;271(3):470-82.
92. Gregersen N, Andresen BS, Corydon MJ, Corydon TJ, Olsen RK, Bolund L, *et al.* Mutation analysis in mitochondrial fatty acid oxidation defects: Exemplified by acyl-CoA dehydrogenase deficiencies, with special focus on genotype-phenotype relationship. *Hum Mutat* 2001;18(3):169-89.
93. Arnold GL, Saavedra C, Galvin-Parton PA, Erbe R, Devincentis E, Kronn D, *et al.* Lack of genotype-phenotype correlations and outcome in MCAD deficiency diagnosed by newborn screening in New York State. *Mol Genet Metab* 2009;99(3):263-8.
94. Pollitt RJ, Leonard JV. Prospective surveillance study of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in the UK. *Arch Dis Child* 1998;79(2):116-9.
95. Organisation mondiale de la santé. Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes. Genève: OMS; 2008.
96. Rhead WJ. Newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a global perspective. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(2-3):370-7.
97. Sander S, Janzen N, Janetzky B, Scholl S, Steuerwald U, Schafer J, *et al.* Neonatal screening for medium chain acyl-CoA deficiency: high incidence in Lower Saxony (northern Germany). *Eur J Pediatr* 2001;160(5):318-9.
98. Lund AM. Neonatal metabolic screening in Denmark [abstract K058.02V] in 101st Annual Meeting of the German Society of Pediatrics (29 Sep-2 Oct 2005, Bremen) 2010. <<http://www.mh-hannover.de/tagungen/abs/dgkj2005/web/abstract/0190.htm>> [consulté en 03/2010].
99. National Newborn Screening and Genetics Resource Center, Maternal and Child Health Bureau, Association of Public Health Laboratories. The National Newborn Screening 2005 Incidence report. Tabulated incidence data for Newborn Screening Disorders organized by State and Genetics and Newborn Screening Regional Collaborative Groups. Austin: National Newborn Screening and Genetics Resource Center; 2009.
100. National Newborn Screening and Genetics Resource Center, Maternal and Child Health Bureau, Association of Public Health Laboratories. The National Newborn Screening 2006 Incidence report. Tabulated incidence data for Newborn Screening Disorders organized by State and Genetics and Newborn Screening Regional Collaborative Groups. Austin: National Newborn Screening and Genetics Resource Center; 2009.
101. 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.
102. Wilcken B, Haas M, Joy P, Wiley V, Bowling F, Carpenter K, *et al.* Expanded newborn screening: outcome in screened and unscreened patients at age 6 years. *Pediatrics* 2009;124(2):e241-e248.
103. Fromenty B, Mansouri A, Bonnefont JP, Courtois F, Munnich A, Rabier D, *et al.* Most cases of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency escape detection in France. *Hum Genet* 1996;97(3):367-8.
104. 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.
105. Ged C, el Sebai H, de Verneuil H, Parrot-Rouleau F. Is genotyping useful for the screening of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in France? *J Inherit Metab Dis* 1995;18(2):253-6.
106. Wilcken B, Hammond J, Silink M. Morbidity and mortality in medium chain acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Arch Dis Child* 1994;70(5):410-2.
107. Lang TF. Adult presentations of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD). *J Inherit Metab Dis* 2009;32(6):675-83.
108. Feillet F, Steinmann G, Vianey-Saban C, de Chillou C, Sadoul N, Lefebvre E, *et al.* Adult presentation of MCAD deficiency revealed by coma and severe arrhythmias. *Intensive Care Med* 2003;29(9):1594-7.

109. 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.
110. 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.
111. Leonard JV, Dezateux C. Newborn screening for medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency. *Arch Dis Child* 2009;94(3):235-8.
112. Klose DA, Kölker S, Heinrich B, Prietsch V, Mayatepek E, von Kries R, *et al.* Incidence and short-term outcome of children with symptomatic presentation of organic acid and fatty acid oxidation disorders in Germany. *Pediatrics* 2002;110(6):1204-11.
113. Touma EH, Charpentier C. Medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Arch Dis Child* 1992;67(1):142-5.
114. Derks TG, Reijngoud DJ, Waterham HR, Gerver WJ, van den Berg MP, Sauer PJ, *et al.* The natural history of medium-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency in the Netherlands: clinical presentation and outcome. *J Pediatr* 2006;148(5):665-70.
115. Wilcken B. More on medium-chain acyl-coenzyme a dehydrogenase deficiency in a neonate. *N Engl J Med* 2008;358(6):647.
116. Dezateux C. Newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: evaluating the effects on outcome. *Eur J Pediatr* 2003;162(Suppl 1):S25-S28.
117. lafolla 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.
118. Grosse SD, Dezateux C. Newborn screening for inherited metabolic disease. *Lancet* 2007;369(9555):5-6.
119. Expertise Collective. *Troubles mentaux. Dépistage et prévention chez l'enfant et l'adolescent.* Paris: INSERM; 2002.
120. Derks TG, van Spronsen FJ, Rake JP, van der Hilst CS, Span MM, Smit GP. Safe and unsafe duration of fasting for children with MCAD deficiency. *Eur J Pediatr* 2007;166(1):5-11.
121. Nasser M, Javaheri H, Fedorowicz Z, Noorani Z. Carnitine supplementation for inborn errors of metabolism. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;Issue 2.
122. Walter JH. L-carnitine in inborn errors of metabolism: what is the evidence? *J Inherit Metab Dis* 2003;26(2-3):181-8.
123. Wilcken B, Carpenter K, Wiley V. Neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2002;359(9306):627-8.
124. Carpenter K, 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-F109.
125. Feuchtbaum L, Lorey F, Faulkner L, Sherwin J, Currier R, Bhandal A, *et al.* California's experience implementing a pilot newborn supplemental screening program using tandem mass spectrometry. *Pediatrics* 2006;117(5 Pt 2):S261-S269.
126. Frazier DM, Millington DS, McCandless SE, Koeberl DD, Weavil SD, Chaing SH, *et al.* The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(1):76-85.
127. Zytovicz 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.
128. 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.
129. Lindner M, Hoffmann GF, Matern D. Newborn screening for disorders of fatty-acid oxidation: experience and recommendations from an expert meeting. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(5):521-6.
130. Nennstiel-Ratzel U, Arenz S, Maier EM, Knerr I, Baumkotter J, Röschinger 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.
131. Joy P, Black C, Rocca A, Haas M, Wilcken B. Neuropsychological functioning in children with medium chain acyl coenzyme a dehydrogenase deficiency (MCADD): the impact of early diagnosis and screening on outcome. *Child Neuropsychol* 2009;15(1):8-20.

132. Donlon J, Levy H, Scriver C. Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, ed. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease (Scriver's OMMBID)*. Columbus: McGraw-Hill Companies; 2008.
133. Online Mendelian Inheritance in Man, National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. Phenylalanine Hydroxylase; PAH 2010. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=612349>> [consulté en 01/2010].
134. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet* 2010;376(9750):1417-27.
135. 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.
136. Ramus SJ, Forrest SM, Pitt DD, Cotton RG. Genotype and intellectual phenotype in untreated phenylketonuria patients. *Pediatr Res* 1999;45(4 Pt 1):474-81.
137. Grosse SD. Late-treated phenylketonuria and partial reversibility of intellectual impairment. *Child Dev* 2010;81(1):200-11.
138. Abadie V, Berthelot J, Feillet F, Maurin N, Mercier A, Ogier de Baulny H, *et al.* Neonatal screening and long-term follow-up of phenylketonuria: the French database. *Early Hum Dev* 2001;65(2):149-58.
139. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. *Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale. Dépistage néonatal : hypothyroïdie 5TSH, hyperplasie des surrénales (17 OH-progesterone), phénylcétonurie (phénylalanine), mucoviscidose (trypsine IR)*. Saint-Denis: Afssaps; 2009.
140. 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.
141. Ceglarek U, Müller P, Stach B, Bührdel 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.
142. Lord J, Thomason MJ, Littlejohns P, Chalmers RA, Bain MD, Addison GM, *et al.* Secondary analysis of economic data: a review of cost-benefit studies of neonatal screening for phenylketonuria. *J Epidemiol Community Health* 1999;53(3):179-86.
143. Dhondt JL, Farriaux JP, Lebrun T, Saily JC. Etude coût/bénéfice du dépistage néonatal de la phénylcétonurie et de l'hypothyroïdie. *Pédiatrie* 1988;43(4):345-8.
144. Dhondt JL, Farriaux JP, Saily JC, Lebrun T. Economic evaluation of cost-benefit ratio of neonatal screening procedure for phenylketonuria and hypothyroidism. *J Inherit Metab Dis* 1991;14(4):633-9.
145. 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, ix-iii, 109.
146. Hewlett J, Waisbren SE. A review of the psychosocial effects of false-positive results on parents and current communication practices in newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(5):677-82.
147. Gurian EA, Kinnamon DD, Henry JJ, Waisbren SE. Expanded newborn screening for biochemical disorders: the effect of a false-positive result. *Pediatrics* 2006;117(6):1915-21.
148. Faden R, Chwalow AJ, Holtzman NA, Horn SD. A survey to evaluate parental consent as public policy for neonatal screening. *Am J Public Health* 1982;72(12):1347-52.
149. Holtzman NA, Faden R, Chwalow AJ, Horn SD. Effect of informed parental consent on mothers' knowledge of newborn screening. *Pediatrics* 1983;72(6):807-12.
150. Statham H, Green J, Snowdon C. Mothers' consent to screening newborn babies for disease. *BMJ* 1993;306(6881):858-9.
151. Tluczek A, Mischler EH, Farrell PM, Fost N, Peterson NM, Carey P, *et al.* Parents' knowledge of neonatal screening and response to false-positive cystic fibrosis testing. *J Dev Behav Pediatr* 1992;13(3):181-6.
152. Plass AM, van El CG, Pieters T, Cornel MC. Neonatal screening for treatable and untreatable disorders: prospective parents' opinions. *Pediatrics* 2010;125(1):e99-106.
153. Timmermans S, Buchbinder M. Patients-in-waiting: Living between sickness and health in the genomics era. *J Health Soc Behav* 2010;51(4):408-23.
154. Kai J, Ulph F, Culinan T, Qureshi N. Communication of carrier status information

- following universal newborn screening for sickle cell disorders and cystic fibrosis: qualitative study of experience and practice. *Health Technol Assess* 2009;13(57).
155. Lipstein EA, Perrin JM, Waisbren SE, Prosser LA. Impact of false-positive newborn metabolic screening results on early health care utilization. *Genet Med* 2009;11(10):716-21.
156. Prosser LA, Ladapo JA, Rusinak D, Waisbren SE. Parental tolerance of false-positive newborn screening results. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162(9):870-6.
157. Grosse SD, Boyle CA, Botkin JR, Comeau AM, Kharrazi M, Rosenfeld M, *et al.* Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. *MMWR* 2004;53(RR-13):1-36.
158. Wertz DC. Ethical issues in pediatric genetics: views of geneticists, parents and primary care physicians. *Health Law J* 1998;6(Spec No):3-42.
159. TNS Opinion et Social, Direction générale de la communication. Eurobaromètre spécial 361. Sensibilisation des européens aux maladies rares. Luxembourg: Commission Européenne; 2011. http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/docs/ebs_361_fr.pdf
160. Averd D, Vallance H, Greenberg C, Potter B. Newborn screening by tandem mass spectrometry: ethical and social issues. *Can J Public Health* 2007;98(4):284-6.
161. Ross LF. Health care decisionmaking by children. Is it in their best interest? *Hastings Cent Rep* 1997;27(6):41-5.
162. Lévinas E. *Ethique et infini*. Paris: Livre de Poche; 1982.
163. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of biomedical ethics*. 6em ed. London: Oxford University Press; 2008.
164. Engelhardt HT. *The foundations of bioethics*. New York: Oxford University Press; 1996.
165. Kant E. *Fondements de la métaphysique des mœurs*. Paris: Librairie Delagrave; 1971.
166. Mill JS. *Utilitarianism (1863)*. Adelaide (AU): eBooks@Adelaide; 2009. http://ebooks.adelaide.edu.au/m/mill/john_stuart/m_645u/
167. Bentham J. *An introduction to the principles of morals and legislation*. London: Kitchener; 2000.
168. Smart JJC, Williams B. *Utilitarianism : for and against*. Cambridge: Cambridge University Press; 1973.
169. Singer P. *Practical ethics*. Cambridge: Cambridge University Press; 1979.
170. Schramme T. The significance of the concept of disease for justice in health care. *Theor Med Bioeth* 2007;28(2):121-35.
171. Rawls J. *The domain of the political and overlapping consensus*. *New York University Review* 1989;64(2):233-55.
172. Rawls J. *A theory of justice*. Cambridge (Mass): Belknap Press of Harvard University Press; 2005.
173. Rawls J, Audard Ct. *Théorie de la justice*. Paris: Points; 1997.
174. Rawls J. *Justice et démocratie*. Paris: Seuil; 2000. <http://www.amazon.fr/Justice-d%C3%A9mocratie-John-Rawls/dp/2020410958>
175. Alexander D, van Dyck PC. A vision of the future of newborn screening. *Pediatrics* 2006;117(5 Pt 2):S350-S354.
176. Letendre M. Le devoir du médecin de prévenir les membres de la famille d'un patient atteint d'une maladie génétique. *Revue de Droit de McGill* 2004;49(3):555-91.
177. Philips-Nootens S. La recherche en génétique : quel risque individuel pour quel bien commun ? In: Parizeau MH, Kash S, ed. *Néoracisme et dérives génétiques*. Lévis: Les Presses de l'Université Laval; 2006. p. 215-27.
178. Dhondt JL. Expanded newborn screening: social and ethical issues. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 2):S211-S217.
179. Loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. *Journal Officiel* 2002;5 Mars.
180. Wilcken B. Ethical issues in newborn screening and the impact of new technologies. *Eur J Pediatr* 2003;162(Suppl 1):S62-S66.
181. Baily MA, Murray TH. Ethics, evidence, and cost in newborn screening. *Hastings Cent Rep* 2008;38(3):23-31.
182. Habermas J. *L'avenir de la nature humaine. Vers un eugénisme libéral ?* Paris: Gallimard; 2002.

183. Liebl B, Nennstiel-Ratzel U, von Kries R, Fingerhut R, Olgemöller B, Zapf A, *et al.* Very high compliance in an expanded MS-MS-based newborn screening program despite written parental consent. *Prev Med* 2002;34(2):127-31.
184. Spahis JK, Bowers NR. Navigating the maze of newborn screening. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2006;31(3):190-6.
185. Atkinson K, Zuckerman B, Sharfstein JM, Levin D, Blatt RJ, Koh HK. A public health response to emerging technology: expansion of the Massachusetts newborn screening program. *Public Health Rep* 2001;116(2):122-31.
186. Léonetti, J. Rapport d'information fait au nom de la mission d'information sur la révision des lois de bioéthique. N° 2235. Paris: Assemblée Nationale; 2010. <http://www.assemblee-nationale.fr/13/pdf/rap-info/i2235-t1.pdf>
187. Botkin JR, Clayton EW, Fost NC, Burke W, Murray TH, Baily MA, *et al.* Newborn screening technology: proceed with caution. *Pediatrics* 2006;117(5):1793-9.
188. Orzalesi M, Danhaive O. Ethical problems with neonatal screening. *Ann Ist Super Sanita* 2009;45(3):325-30.
189. Feuchtbaum L, Faulkner L, Verghese S. Tandem mass spectrometry program implementation challenges for state newborn screening programs: national survey of barriers and issues. *Pediatrics* 2006;117(5 Pt 2):S253-S260.
190. Farriaux JP. Le défi organisationnel. *Arch Pediatr* 2002;9(Suppl 2):159s-62s.
191. Dhondt JL. Neonatal screening: from the 'Guthrie age' to the 'genetic age'. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(4):418-22.
192. Dietzen DJ, Weindel AL. Comprehensive determination of amino acids for diagnosis of inborn errors of metabolism. *Methods Mol Biol* 2010;603:27-36.
193. 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.
194. European Society of Human Genetics. Population genetic screening programmes: technical, social and ethical issues. *Eur J Hum Genet* 2003;11(Suppl 2):S5-S7.
195. Pandor A, Eastham J, Chilcott J, Paisley S, Beverley C. Economics of tandem mass spectrometry screening of neonatal inherited disorders. *Int J Technol Assess Health Care* 2006;22(3):321-6.
196. van der Hilst CS, Derks TG, Reijngoud DJ, Smit GP, TenVergert EM. Cost-effectiveness of neonatal screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: the homogeneous population of The Netherlands. *J Pediatr* 2007;151(2):115-20, 120.
197. Carroll AE, Downs SM. Comprehensive cost-utility analysis of newborn screening strategies. *Pediatrics* 2006;117(5 Pt 2):S287-S295.
198. Cipriano LE, Rupa CA, Zaric GS. The cost-effectiveness of expanding newborn screening for up to 21 inherited metabolic disorders using tandem mass spectrometry: results from a decision-analytic model. *Value Health* 2007;10(2):83-97.
199. Feuchtbaum L, Cunningham G. Economic evaluation of tandem mass spectrometry screening in California. *Pediatrics* 2006;117(5 Pt 2):S280-S286.
200. 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.
201. Schoen EJ, Baker JC, Colby CJ, To TT. Cost-benefit analysis of universal tandem mass spectrometry for newborn screening. *Pediatrics* 2002;110(4):781-6.
202. Venditti LN, Venditti CP, Berry GT, Kaplan PB, Kaye EM, Glick H, *et al.* Newborn screening by tandem mass spectrometry for medium-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a cost-effectiveness analysis. *Pediatrics* 2003;112(5):1005-15.
203. Prosser LA, Kong CY, Rusinak D, Waisbren SL. Projected costs, risks, and benefits of expanded newborn screening for MCADD. *Pediatrics* 2010;125(2):e286-e294.
204. Norman R, Haas M, Wilcken B. International perspectives on the cost-effectiveness of tandem mass spectrometry for rare metabolic conditions. *Health Policy* 2009;89(3):252-60.
205. Grosse SD. Economic evaluations of newborn screening. In: Ungar W, ed. *Economic evaluation in child health*. New York: Oxford University Press; 2009.
206. Grosse SD, Prosser LA, Asakawa K, Feeny D. QALY weights for neurosensory impairments in pediatric economic evaluations: case studies and a critique. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes*

- Res 2010;10(3):293-308.
207. Haas M, Chaplin M, Joy P, Wiley V, Black C, Wilcken B. Healthcare use and costs of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Australia: screening versus no screening. *J Pediatr* 2007;151(2):121-6, 126.
208. Haute Autorité de Santé. L'évaluation économique à la Haute Autorité de Santé. Principes et méthodes. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.
209. Lebègue, D. Révision du taux d'actualisation des investissements publics. Paris: Commissariat Général du Plan; 2005. <http://www.plan.gouv.fr/intranet/upload/actualite/Rapport%20Lebègue%20Taux%20Actualisation%2024-01-05.pdf>
210. Institut national de la statistique et des études économiques. Espérance de vie - Mortalité. In: Tableaux de l'économie française. Paris: INSEE; 2010. p. 32-33.
211. Strauss D, Eyman RK. Mortality of people with mental retardation in California with and without Down syndrome, 1986-1991. *Am J Ment Retard* 1996;100(6):643-53.
212. Petrou S, Kupek E. Estimating preference-based health utilities index mark 3 utility scores for childhood conditions in England and Scotland. *Med Decis Making* 2010;29:291-303.
213. Koomen I, Raat H, Jennekens-Schinkel A, Grobbee DE, Roord JJ, van Furth M. Academic and behavioral limitations and health-related quality of life in school-age survivors of bacterial meningitis. *Qual Life Res* 2005;14(6):1563-72.
214. Sempé M, Pédrón G, Roy-Pernot MP. Auxologie méthode et séquences. Paris: Laboratoire Théraplix; 1979.
215. National Institute for Health and Clinical Excellence. Social value judgements. Principles for the development of NICE guidance. 2nd ed. London: NICE; 2008. <http://www.nice.org.uk/media/C18/30/SVJ2PUBLICATION2008.pdf>
216. Sorenson C. The role of HTA in coverage and pricing decisions: A cross-country comparison. *Euro Observer* 2009;11(1):1-4.
217. Poley MJ, Stolk EA, Brouwer WBF. The use and impact of HTA in decision making in the Netherlands. *Euro Observer* 2009;11(1):7-8.
218. Haute Autorité de Santé. Prise en charge des maladies rares dans le cadre du dispositif ALD. Avis, rapport, annexe. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2005. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/avis_al_d_rapport.pdf
219. Collège des Économistes de la Santé, Lévy, E, de Pourville, G. Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé. Recommandations méthodologiques. Paris: CES; 2003. http://www.rees-france.com/IMG/pdf/DOC_Guide_Methodologique_CES_2003-2.pdf
220. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Guide méthodologique : comment évaluer *a priori* un programme de dépistage ? Guide pratique. St Denis La Plaine: ANAES; 2004.
221. Therrell BL, Jr., Schwartz M, Southard C, Williams D, Hannon WH, Mann MY, *et al.* Newborn Screening System Performance Evaluation Assessment Scheme (PEAS). *Semin Perinatol* 2010;34(2):105-20.
222. Bertrand, JT, Escudero, G. Compendium d'indicateurs pour l'évaluation des programmes de la santé de la reproduction Volume I. Chapel Hill (NC): Measure Evaluation; 2008. <http://www.cpc.unc.edu/measure/publications/pdf/ms-02-06a-fr.pdf>
223. Pollitt RJ. Tandem mass spectrometry screening: proving effectiveness. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88(432):40-4.
224. Green NS, Pass KA. Neonatal screening by DNA microarray: spots and chips. *Nat Rev Genet* 2005;6(2):147-51.
225. Orphanet. Centres de référence labellisés et centres de compétences désignés pour la prise en charge d'une maladie rare ou d'un groupe de maladies rares. Classement par groupe de maladies des consultations des centres de référence (site coordonnateur et sites constitutifs) et des centres de compétences (sites responsables seulement). *Les Cahiers d'Orphanet* 2009;2.
226. UK Newborn Screening Programme Centre. A laboratory guide to newborn screening in the UK for MCADD : Medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency. London: NHS; 2010.



Toutes nos publications sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr