

Rapport technologique

numéro 62

mars 2006

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

Adresser toute demande de publications à :

OCCETS

600-865, avenue Carling
Ottawa (Ontario) Canada K1S 5S8

Tél. : (613) 226-2553

Télééc. : (613) 226-5392

Courriel : pubs@ccohta.ca

ou télécharger les publications du
site Web de l'OCCETS à :

<http://www.occets.ca>

Citer comme suit : Tran K, Banerjee S, Li H, Noorani HZ, Mensinkai S, Dooley K. *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 n° 62]. Ottawa: Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé; 2006.

Ce rapport ainsi que la version anglaise de ce rapport intitulée *Newborn screening for medium chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency using tandem mass spectrometry: clinical and cost-effectiveness* sont affichés sur le site Web de l'OCCETS.

La production de ce rapport a été rendue possible par l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau Brunswick, de la Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon. L'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce rapport. Les opinions exprimées dans ce rapport ne représentent pas forcément celles du Santé Canada ou de gouvernements provinciaux ou territoriaux.

La reproduction de ce document à des fins non commerciales est autorisée à condition que l'OCCETS soit dûment mentionné.

L'OCCETS est financé par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux canadiens.

Dépôt légal – 2006

Bibliothèque nationale du Canada

ISBN : 1-897257-21-X (imprimée)

ISBN : 1-897257-20-1 (en ligne)

CONVENTION DE LA POSTE-PUBLICATIONS N^o 40026386
RETOURNER TOUTE CORRESPONDANCE NE POUVANT ÊTRE LIVRÉE AU CANADA À
OFFICE CANADIEN DE COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ
600-865, AVENUE CARLING
OTTAWA ON K1S 5S8

**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**

Khai Tran, M.Sc., Ph.D.¹
Srabani Banerjee, M.Sc., Ph.D.¹
Huimin Li, M.A.¹
Hussein Z. Noorani, M.Sc.¹
Shaila Mensinkai, M.A., M.B.S.I.¹
Kent Dooley, Ph.D., F.C.A.C.B.²

mars 2006

¹ Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé, Ottawa (Ontario)

² Département de pathologie, faculté de médecine, Université Dalhousie, Halifax (Nouvelle-Écosse)

Examineurs

Les personnes mentionnées ci-dessous ont eu l'amabilité d'offrir leurs observations sur le présent rapport.

Examineurs externes

Denis C. Lehotay, Ph.D., D.A.B.C.C.,
F.C.A.C.B., F.A.C.B.
Professeur auxiliaire de pathologie
College of Medicine,
Université de la Saskatchewan
Saskatoon (Saskatchewan)
Directeur du laboratoire des maladies
métaboliques
Biochimiste-conseil au laboratoire provincial
Regina (Saskatchewan)

Khalid Aziz, M.A., F.R.C.P.C.H., F.R.C.P.C.
Professeur agrégé
Pédiatrie
Faculté de médecine
Université Memorial de Terre-Neuve
St. John's (Terre-Neuve-et-Labrador)

Tim Caulfield, LL.M, B.Sc., LL.B.
Chaire de recherche du Canada en droit de la
santé et en politique en matière de santé
Directeur de la recherche, Health Law Institute
Professeur, faculté de droit
Faculté de médecine et de médecine dentaire
Université de l'Alberta
Edmonton (Alberta)

Pranesh Chakraborty, B.Sc., M.D., F.R.C.P.C.
(biochimie médicale et pédiatrie)
F.C.C.M..G. (génétique de la biochimie)
Professeur adjoint
Services de pédiatrie, de pathologie et de
médecine de laboratoire
Université d'Ottawa
Ottawa (Ontario)

Examineurs du Conseil consultatif scientifique de l'OCCETS

Jeff Scott, M.D.
Médecin-conseil en santé publique
Province de la Nouvelle-Écosse
1690, rue Hollis
Halifax (Nouvelle-Écosse)

David Hailey, MSC PhD GradRIC
Professeur
Université de l'Alberta
Département des sciences de la santé publique
Faculté de médecine et des sciences de la santé
bucco-dentaire
13-103 Clinical Sciences Bldg.
Edmonton (Alberta)

Philip Jacobs, Ph.D.
Professeur
Université de l'Alberta
Département des sciences de la santé publique
Faculté de médecine et des sciences de la
santé bucco-dentaire
13-103 Clinical Sciences Bldg.
Edmonton (Alberta)

Le présent rapport est un examen d'articles, d'études, de documents et d'autres renseignements publiés (regroupés sous l'appellation « documentation d'origine ») auxquels l'OCCETS a pu avoir accès. L'OCCETS ne peut donner l'assurance, ni être tenu responsable, de l'exactitude du contenu

de la documentation d'origine sur laquelle se fonde le rapport; l'OCCETS décline également toute responsabilité quant à la qualité, la propriété, l'inexactitude ou le bien-fondé des énoncés, renseignements ou conclusions qui figurent dans la documentation d'origine.

L'OCCETS assume la pleine responsabilité quant à la forme et au contenu définitifs du présent rapport. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'OCCETS, et non celle des membres de ses conseils ou des examinateurs.

Paternité de l'ouvrage

Tous les auteurs ont participé à la planification du projet, à la révision des ébauches manuscrites et à l'analyse des observations des examinateurs, sous la coordination de Khai Tran.

Khai Tran, auteur principal du rapport, était également chef du projet.

Khai Tran et Srabani Banerjee ont rédigé, examiné et révisé conjointement toutes les parties du rapport.

Kent Dooley a apporté son expertise en matière de contenu clinique, a fourni les données sur les coûts ainsi que les renseignements détaillés, nécessaires à l'analyse économique et à l'incidence budgétaire, et a donné des conseils sur la recherche documentaire. Il a également révisé les ébauches manuscrites du rapport.

Huimin Li est l'auteur principal de la partie sur l'analyse économique.

Hussein Noorani est l'auteur principal de la partie sur les aspects éthiques et psychosociaux.

Shaila Mensinkai était responsable de la conception et de la mise en œuvre des stratégies de recherche documentaire, de la rédaction de la partie sur les méthodes et de l'annexe afférente sur la recherche documentaire ainsi que de la vérification et de la mise en forme des références bibliographiques.

Le triage, l'extraction de données et l'évaluation de la qualité ont été réalisés par Khai Tran et Srabani Banerjee en ce qui a trait aux études cliniques; par Huimin Li et Khai Tran en ce qui a trait aux études économiques; et par Hussein Noorani et Khai Tran en ce qui a trait aux études éthiques et psychosociales.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier le D^r Mark Walker, de l'hôpital d'Ottawa et de l'Université d'Ottawa, et Khalid Aziz, de l'Université Memorial de Terre-Neuve, pour leur examen du modèle économique; ainsi que Bruce Brady, de l'OCCETS, pour ses conseils donnés pendant l'élaboration de la partie sur l'analyse économique et l'incidence budgétaire.

Conflit d'intérêts

Aucun conflit d'intérêts n'a été signalé par les auteurs.



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

Technologie

Dépistage du déficit en acyl-coenzyme A déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (souvent réduit à DACAD) chez les nouveau-nés par la spectrométrie de masse en tandem (SM/SM).

Maladie

Ce déficit est un trouble métabolique héréditaire. Sa fréquence est d'environ 20 nouveaux cas par année, au Canada. La maladie est généralement asymptomatique avant l'apparition d'un épisode aigu, qui peut se manifester par des signes d'encéphalopathie ou d'hypoglycémie ou encore par la mort subite. À peu près le quart des patients qui connaissent un épisode aigu succombent à la maladie et le tiers des autres subissent des lésions neurologiques irréversibles.

Le sujet

Le dépistage de certaines maladies enzymatiques chez les nouveau-nés est pratique courante au Canada, mais pas celui du DACAD. Aussi arrive-t-il souvent que la maladie soit diagnostiquée sur le plan clinique au cours d'un épisode aigu. Comme la maladie peut se traiter si le diagnostic est posé tôt dans la vie, la question est de savoir s'il y a lieu d'élargir les programmes provinciaux de dépistage néonatal et d'inclure le DACAD.

Méthode et résultats

Nous avons procédé à une étude méthodique de la documentation sur les aspects cliniques et économiques du dépistage. La SM/SM a révélé une très forte sensibilité et une très forte spécificité à l'égard du DACAD.

Le présent résumé est tiré d'un rapport exhaustif d'évaluation d'une technologie de la santé, disponible sur le site Web de l'OCCETS (www.ccohta.ca) : Tran K, Banerjee S, Li H, Noorani HZ, Mensinkai S, Dooley K. *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.*

D'après l'examen et l'analyse des données économiques, le dépistage est associé à une augmentation du nombre d'années de vie pondérées par la qualité (QALY) et à une diminution de la morbidité et de la mortalité par rapport à l'absence de dépistage. L'examen économique a montré que le dépistage était rentable par rapport à l'absence de dépistage si l'on était disposé à payer 50 000 \$ par QALY. De son côté, l'analyse économique de base, fondée sur des données canadiennes, a montré que le dépistage était rentable si l'on était disposé à payer 20 000 \$ par QALY.

Incidences sur la prise de décisions

- **Le dépistage néonatal du DACAD par la SM/SM permet de repérer les patients porteurs de la maladie alors que celle-ci est encore asymptomatique.** Sans le dépistage, le diagnostic de DACAD est généralement posé à partir du tableau clinique, au cours d'un épisode aigu.
- **Le dépistage du DACAD par la SM/SM offre une bonne validité clinique.** L'ajout de la maladie aux programmes de dépistage néonatal au Canada permettrait de repérer environ 20 cas par année.
- **Le dépistage néonatal du DACAD par la SM/SM exige des ressources supplémentaires, mais il donne de meilleurs résultats cliniques que l'absence de dépistage.**
- **D'après l'analyse économique de base, le dépistage est rentable si l'on est disposé à payer 20 000 \$ par QALY.**
- **Les aspects éthiques et psychosociaux du dépistage comme le consentement éclairé, les diagnostics erronés, l'anxiété des parents, la protection des renseignements personnels et la confidentialité méritent réflexion.**

Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS)

600-865, avenue Carling, Ottawa (Ontario) Canada K1S 5S8 Tél. : (613) 226-2553 Téléc. : (613) 226-5392 www.ccohta.ca

L'OCCETS est un organisme sans but lucratif indépendant qui appuie la prise de décisions éclairées en matière de soins de santé en fournissant de l'information fiable et objective sur les technologies de la santé.

RÉSUMÉ

Problème

Le déficit en acyl-coenzyme A déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (souvent réduit à DACAD) est un trouble métabolique rare, qui peut se traiter s'il est diagnostiqué suffisamment tôt dans la vie. Toutefois, le dépistage du DACAD n'est pas pratiqué de façon systématique, partout au Canada. Alors, la question est de savoir s'il y a lieu d'élargir les programmes provinciaux de dépistage néonatal et d'inclure le DACAD.

But

Le présent rapport a pour but d'examiner l'utilisation de la spectrométrie de masse en tandem (SM/SM) dans le dépistage néonatal du DACAD par opposition au diagnostic clinique.

Examen clinique

Méthode : La recherche documentaire a nécessité des recherches dans plusieurs bases de données.

Résultats : La recherche de documents publiés depuis 1995 dans les bases de données nous a permis de relever 957 mentions, dont 21 études (quinze rapports en version intégrale et six résumés) de qualité limitée répondant aux critères de sélection.

La plupart des études sur le dépistage du DACAD par la SM/SM ne contenaient que des données sur l'incidence, qui s'est révélée forte en Allemagne (1/9773 – 1/15 625) et dans la partie septentrionale du Royaume-Uni (1/12 600). L'incidence moyenne était de 1/16 667 (IC [intervalle de confiance] à 95 % : 1/14 286 – 1/20 000). La sensibilité clinique et la spécificité clinique se sont établies à 100 % et à 99,99 % respectivement. Enfin, les valeurs prédictives positives et les valeurs prédictives négatives étaient de 51 % et de 100 % respectivement dans l'hypothèse d'un taux de résultats faussement négatifs de zéro.

Neuf études sur le dépistage du DACAD ont duré jusqu'à huit ans et ont fait état d'un taux de maladie asymptomatique de 96 %. Cinq d'entre elles ne prévoyaient pas de suivi clinique. Parmi les patients chez qui la présence de la maladie reposait sur le diagnostic clinique, 23 % ne présentaient pas symptômes et 16 % sont morts.

La plupart des patients repérés par le dépistage néonatal présentaient une maladie asymptomatique, tandis que la plupart des patients repérés par le diagnostic clinique présentaient des lésions potentiellement irréversibles. Enfin, le taux de mortalité était significativement plus élevé dans les groupes de diagnostic clinique que dans les groupes de diagnostic consécutif au dépistage.

Examen économique

Méthodes : La recherche de documents publiés depuis 1995 dans les bases de données nous a permis de relever 289 mentions, dont deux études répondant aux critères de sélection. La qualité des études retenues a été évaluée à l'aide de la liste de contrôle en 35 points du *British Medical Journal*.

Résultats : Dans l'une des deux études, le rapport coût-efficacité différentiel (RCED) du dépistage s'établissait à 41 862 \$ par année de vie pondérée par la qualité (QALY) sur un horizon temporel fondé sur la vie. Dans l'autre étude, le RCED était de 5600 \$ (IC à 95 % : < 0 \$ – 17 100 \$) par QALY sur un horizon de 20 ans à partir de la naissance et de 100 \$ (IC à 95 % : < 0 \$ – 6900 \$) par QALY sur un horizon de 70 ans. Dans les deux cas, les analyses ont montré que le dépistage était rentable par rapport à l'absence de dépistage si l'on était disposé à payer 50 000 \$ par QALY.

Analyse économique

Méthodes : L'analyse économique du rapport coût-efficacité repose sur un modèle de type arbre de décision fondé sur l'évolution de la maladie, sur les incidences du dépistage néonatal sur le système de soins de santé et sur l'existence de données pertinentes sur la maladie.

Résultats : Le dépistage du DACAD au Canada utilise plus de ressources que l'absence de dépistage, mais il se traduit par une diminution de la morbidité et de la mortalité. Dans le scénario de référence, le RCED s'établissait à 2514 \$ par QALY. Dans le scénario le plus optimiste, où l'incidence du DACAD et la valeur prédictive positive étaient plus élevées que celles utilisées dans le scénario de référence, le RCED était de 928 \$ par QALY. Dans le scénario le plus pessimiste, où l'incidence du DACAD et la valeur prédictive positive étaient plus faibles que celles utilisées dans le scénario de référence, le RCED était de 11 456 \$ par QALY. Dans l'analyse unidimensionnelle de sensibilité, le RCED s'est montré très sensible aux variations de coût du dépistage; ainsi, si le coût du dépistage variait de 0,50 \$ à 5,60 \$, le RCED passait de valeur dominante à 6963 \$ par QALY. Il en était de même dans l'analyse bidimensionnelle de sensibilité où le RCED passait de valeur dominante à une valeur égale ou inférieure à 11 000 \$ par QALY. Les résultats indiquent que le dépistage est rentable par rapport au seuil coût-efficacité de 20 000 \$CA par QALY.

Incidences du dépistage sur les services de santé

La prévalence du DACAD des acides gras à chaîne moyenne au Canada est estimée à 1/16 000 ou à 20 cas sur 330 000 naissances chaque année. La proportion de vrais positifs par rapport aux faux positifs serait de 1/1,65.

D'après l'expérience acquise en Nouvelle-Écosse (8533 nouveau-nés par année), le programme de dépistage coûterait 220 419 \$ la première année et totaliserait 270 438 \$ les trois premières années et 317 920 \$ sur cinq ans.

Aspects éthiques et psychosociaux

Le dépistage néonatal des maladies enzymatiques soulève plusieurs questions, notamment celles du consentement éclairé, des diagnostics erronés, de l'anxiété des parents, de la protection des renseignements personnels et de la confidentialité. Les parents doivent être bien informés des tests de dépistage et des risques inhérents pour qu'ils aient la possibilité de les refuser. Enfin, il faut communiquer rapidement la réception de résultats positifs pour des motifs cliniques.

Conclusion

Malgré la qualité quelque peu limitée des études retenues, les avantages du dépistage du DACAD des acides gras à chaîne moyenne par la SM/SM chez les nouveau-nés l'emportent sur l'absence de dépistage. Le DACAD peut être une maladie mortelle mais susceptible de traitement pour autant qu'il soit détecté avant l'apparition des symptômes. Cependant, il existe peu de données sur le suivi des patients chez qui la maladie a été détectée par le dépistage néonatal ou diagnostiquée à partir du tableau clinique ou sur la comparaison contemporaine de leur état de santé.

Il ressort de l'examen économique et de l'analyse économique de base que le dépistage néonatal du DACAD par la SM/SM utilise plus de ressources que l'absence de dépistage, mais qu'il donne également de meilleurs résultats cliniques. D'après les deux études sélectionnées en vue de l'examen clinique, le dépistage est rentable par rapport à l'absence de dépistage si l'on est disposé à payer 50 000 \$ par QALY. De son côté, l'analyse économique de base, fondée sur des données canadiennes de manière à mieux refléter le contexte canadien a montré que le dépistage était rentable si l'on était disposé à payer 20 000 \$ par QALY. Enfin, certains parents pourraient ne pas désirer que leur nouveau-né soit soumis au dépistage du DACAD; il faudrait alors bien informer les parents des risques inhérents et leur laisser la possibilité de refuser le test.

ABRÉVIATIONS

ACA	analyse coûts-avantages
ACE	analyse coût-efficacité
ACU	analyse coût-utilité
AMC	analyse de minimisation des coûts
C10	décénoylcarnitine
C8	octanoylcarnitine
DACAD	déficit en acyl-coenzyme A déshydrogénase
IC	intervalle de confiance
PCU	phénylcétonurie
QALY	année de vie pondérée par la qualité (« quality-adjusted life-year »)
RCED	rapport coût-efficacité différentiel
SM/SM	spectrométrie de masse en tandem

GLOSSAIRE

Année de vie pondérée par la qualité (QALY) : Mesure courante des avantages d'une intervention qui inclut les notions de quantité et de qualité de vie; résultat d'un rajustement de la qualité pour chaque année de vie gagnée grâce à une intervention. Pour ce faire, on estime le nombre total d'années de vie gagnée, attribuable à un traitement et on affecte chaque année d'un coefficient de qualité de vie (ou d'utilité) pour exprimer la qualité de vie au cours d'une année en particulier (consulter le manuel *Health Technology Assessment Handbook*³).

Années-patients de suivi : Somme des unités de temps pendant lesquelles les personnes formant la population à l'étude ont fait l'objet de suivi.

Domination : Supériorité d'une nouvelle technique sur l'ancienne lorsque le coût par unité d'efficacité de la nouvelle technique est inférieur à celui de l'ancienne technique.

Hétérozygote composite : Se dit d'une personne atteinte du déficit en acyl-coenzyme A déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne, qui est hétérozygote pour deux mutations touchant le déficit, soit généralement la mutation A985G sur un allèle et une mutation différente sur l'autre allèle; se distingue de l'hétérozygotie de type sauvage, qui produit un porteur indemne sur le plan clinique.

Intervalle de confiance (IC) à 95 % de l'écart entre les moyennes : Plage de valeurs dans laquelle l'écart vrai entre les moyennes se situe, selon un degré de certitude de 95 %, dans l'intervalle indiqué; si l'IC à 95 % pour l'écart entre les moyennes inclut la valeur zéro, l'écart n'est pas significatif sur le plan statistique.

Intervalle de confiance (IC) à 95 % de la moyenne : Plage de valeurs dans laquelle l'intervalle calculé contient, selon un degré de certitude de 95 %, la moyenne de la population à l'étude.

Poids de l'utilité : Valeur de l'utilité rattachée à un état de santé et exprimée en termes de qualité de vie liée à la santé durant une période donnée; la valeur varie entre zéro et un, où zéro correspond au pire état de santé possible, soit la mort, et où un correspond à un état de santé excellent.

Rapport coût-efficacité différentiel (RCED) : coût d'une unité additionnelle d'efficacité, engendré par l'utilisation de la nouvelle technique par rapport au point de comparaison (consulter le manuel *Health Technology Assessment Handbook*³).

Sensibilité clinique : Proportion des personnes qui sont atteintes de la maladie et qui sont correctement reconnues comme atteintes de la maladie.

Seuil coût-efficacité : Limite. L'analyse coût-efficacité (CE) vise à informer les décideurs sur l'attribution des ressources en soins de santé. Même si la mesure est critiquée, les décideurs ont souvent recours au seuil coût-efficacité pour justifier leurs décisions. Le seuil de 50 000 \$US/QALY sert de valeur de référence depuis 1982. Il reposait au départ sur la « norme... dialyse » pour les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. De leur côté, Laupacis et ses collaborateurs¹ ont proposé une fourchette de valeurs avec des bornes inférieure et supérieure, applicable au contexte canadien. Ainsi, l'adoption d'une intervention se montre avantageuse si le rapport CE est égal ou inférieur à 20 000 \$CA/QALY; assez avantageuse si le rapport se situe entre 20 000 \$CA/QALY et 100 000 \$CA/QALY; et peu avantageuse si le rapport est supérieur à 100 000 \$CA/QALY. Un examen exhaustif des seuils CE a déjà été publié².

Spécificité clinique : Proportion des personnes qui ne sont pas atteintes de la maladie et qui sont correctement reconnues comme non atteintes de la maladie.

Valeur prédictive négative : Probabilité que les personnes chez qui le test s'est révélé négatif ne soient pas atteintes de la maladie.

Valeur prédictive positive : Probabilité que les personnes chez qui le test s'est révélé positif soient atteintes de la maladie.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	iv
ABRÉVIATIONS	vii
1 INTRODUCTION	1
1.1 Contexte	1
1.2 Aperçu technologique	3
2 PROBLÈME	4
3 OBJECTIF	5
4 EXAMEN DE L'EFFICACITÉ CLINIQUE	5
4.1 Méthodes.....	5
4.1.1 Stratégie de recherche documentaire.....	5
4.1.2 Critères de sélection et méthode.....	6
4.1.3 Stratégie d'extraction des données.....	6
4.1.4 Stratégie d'évaluation de la qualité.....	6
4.1.5 Méthodes d'analyse des données	7
4.2 Résultats.....	7
4.2.1 Quantité et qualité des études publiées	7
4.2.2 Caractéristiques des essais	9
4.2.3 Analyse et synthèse des données.....	10
4.3 Discussion.....	21
5 ANALYSE ÉCONOMIQUE	24
5.1 Examen des évaluations économiques.....	24
5.1.1 Méthodes	24
5.1.2 Résultats	26
5.1.3 Discussion	29
5.2 Analyse économique de base.....	30
5.2.1 Méthodes	30
5.2.2 Résultats	35
5.2.3 Discussion	41
6 INCIDENCES SUR LES SERVICES DE SANTÉ	44
6.1 Incidences sur la population.....	44
6.2 Incidence budgétaire	45
6.2.1 Hypothèses	45
6.2.2 Méthodes	46
6.2.3 Résultats	47
6.2.4 Discussion	47
6.3 Planification, mise en œuvre et aspects juridiques et réglementaires.....	49

7	ASPECTS ÉTHIQUES ET PSYCHOSOCIAUX	50
7.1	Méthodes.....	50
7.1.1	Stratégie de recherche documentaire.....	50
7.1.2	Critères d'inclusion et d'exclusion.....	50
7.1.3	Stratégie d'extraction des données.....	50
7.2	Résultats et discussion	51
7.2.1	Qualité des études publiées.....	51
7.2.2	Caractéristiques des essais	51
7.2.3	Analyse et synthèse des données.....	52
7.3	Résumé.....	56
8	CONCLUSION	57
9	RÉFÉRENCES.....	58

ANNEXES – disponibles dans le site Web de l'OCCETS au www.ccohta.ca

- ANNEXE 1 : Stratégie de recherche documentaire quant aux objectifs cliniques
- ANNEXE 2 : Stratégie de recherche documentaire quant aux objectifs économiques
- ANNEXE 3 : Stratégie de recherche documentaire quant aux objectifs éthiques et psychosociaux
- ANNEXE 4 : Formule d'extraction des données cliniques
- ANNEXE 5 : Évaluation de la qualité des études cliniques retenues*
- ANNEXE 6 : Équations pour le calcul de l'intervalle de confiance à 95 %
- ANNEXE 7 : Caractéristiques des études cliniques retenues
- ANNEXE 8 : Critères d'inclusion et d'exclusion des études cliniques
- ANNEXE 9 : Protocole appliqué dans les études cliniques retenues
- ANNEXE 10 : Formule d'extraction des données économiques
- ANNEXE 11 : Évaluation de la qualité des études économiques retenues*
- ANNEXE 12 : Probabilités des différents résultats cliniques indiqués dans l'arbre de décision
- ANNEXE 13 : Variables et paramètres liés aux coûts utilisés dans le modèle économique
- ANNEXE 14 : Valeurs des paramètres utilisés dans le scénario de référence
- ANNEXE 15 : Protocole de suivi des patients atteints de DACAD* et repérés par le dépistage néonatal
- ANNEXE 16 : Coûts associés à différents résultats cliniques, utilisés dans le modèle (applicables à tous les scénarios)
- ANNEXE 17 : Variation de la valeur des principaux paramètres selon les trois scénarios
- ANNEXE 18 : Valeurs estimées des principaux paramètres utilisés (autre ceux utilisés dans le scénario de référence) dans l'analyse budgétaire
- ANNEXE 19 : Caractéristiques des études et des patients : aspects éthiques et psychosociaux

1 INTRODUCTION

1.1 Contexte

Les maladies enzymatiques (ME) sont des troubles rares, qui se manifestent par une multitude de signes et symptômes sur le plan clinique. Il est possible de prévenir la morbidité ou la mortalité associées à certains troubles par la pose précoce du diagnostic et la mise en œuvre rapide du traitement. Bon nombre de ces maladies appartiennent à l'une des trois grandes catégories de troubles biochimiques, soit ceux liés aux acides aminés, aux acides organiques et à l'oxydation des acides gras.

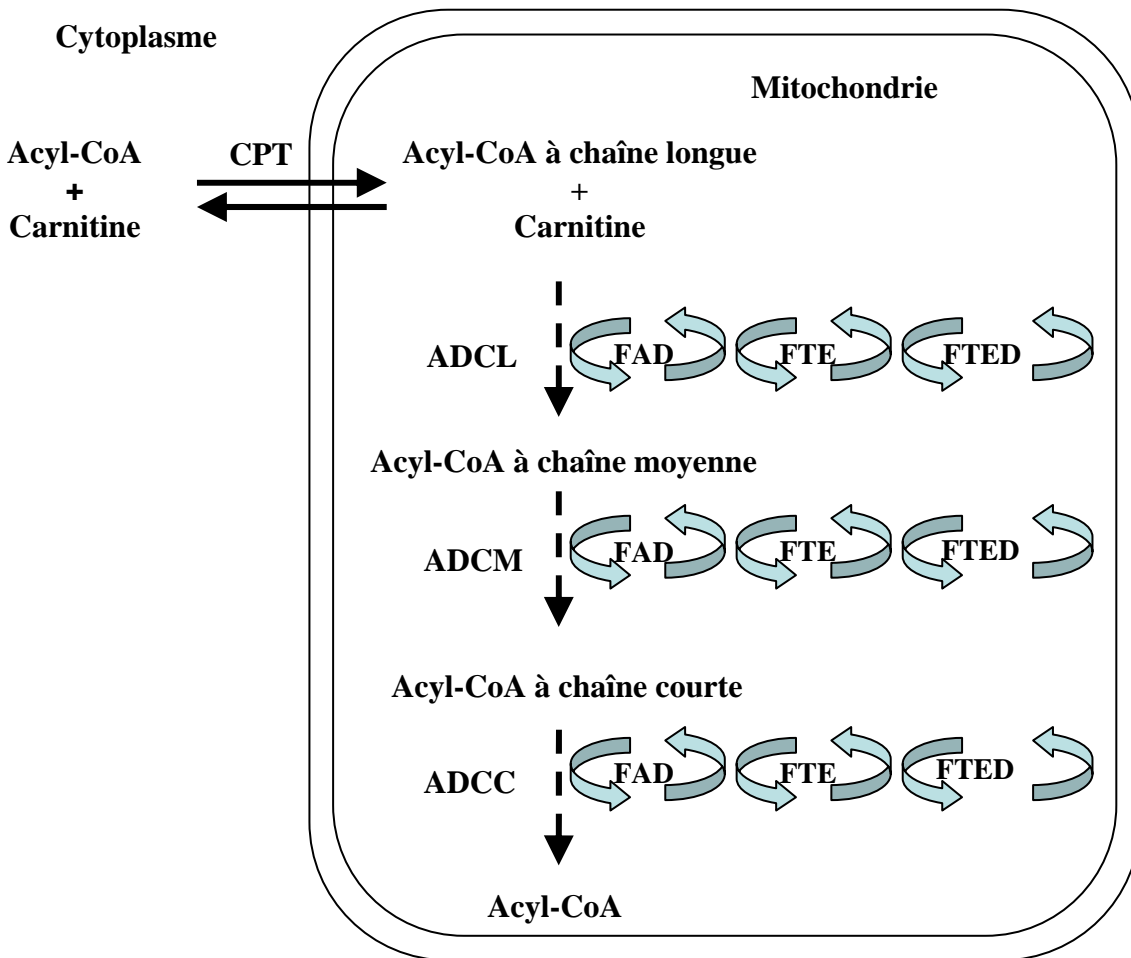
Parmi les troubles de l'oxydation des acides gras figure le déficit en acyl-coenzyme A déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (souvent réduit à DACAD). Il s'agit d'une anomalie héréditaire, à transmission autosomique récessive et de l'un des troubles les plus fréquents de la bêta-oxydation des acides gras. La voie de la bêta-oxydation des acides gras joue un rôle essentiel dans la production d'énergie durant des périodes de jeûne ou d'effort⁴. Lorsque l'organisme a besoin d'énergie durant ces périodes, des acides gras sont libérés du tissu adipeux et déversés dans la circulation, pour être ensuite captés par les cellules du cœur, des muscles et du foie, puis transformés en esters d'acyl-CoA dans le cytoplasme. Ces esters traversent la membrane mitochondriale sous forme d'acylcarnitine et sont transformés de nouveau en acyl-CoA dans la matrice mitochondriale. La première étape de la bêta-oxydation est médiée par l'acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue, par l'acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne ou par l'acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne courte, suivant la longueur de la chaîne acyl (figure 1). Les produits intermédiaires issus de l'oxydation incomplète de la chaîne acyl sont éliminés des cellules, en raison d'un défaut de fonctionnement de l'une des enzymes, et s'accumulent dans le plasma sous forme d'acylcarnitine. Le DACAD des acides gras à chaîne moyenne se caractérise, en effet, par une augmentation de la concentration plasmatique d'octanoylcarnitine (C8) ou par une augmentation du rapport d'octanoylcarnitine sur la décénoylcarnitine (C10).

Il n'y a pas de lien entre le type de mutation et le phénotype clinique. Même s'il existe une trentaine de mutations du gène du DACAD⁵, plus de 80 % des patients chez qui un diagnostic clinique a été posé sont homozygotes pour la mutation A985G et 18 % sont hétérozygotes composites, c'est-à-dire qu'ils sont porteurs de la mutation A985G sur un allèle et d'une mutation différente sur l'autre allèle⁶. À peu près la moitié des patients repérés par les programmes de dépistage dans différentes populations sont homozygotes pour la mutation A985G. Une nouvelle mutation, la 199T→C, qui n'a pas été observée dans les cas de diagnostic clinique de la maladie mais qui a été relevée dans une proportion importante de prélèvements positifs à l'égard de l'acylcarnitine, effectués dans le cadre du dépistage néonatal, cause également le DACAD⁷. Toutefois, on ne sait pourquoi cette nouvelle mutation se fait silencieuse chez les enfants qui présentent des symptômes.

Les symptômes apparaissent le plus souvent au cours de la petite enfance sous forme d'encéphalopathie aiguë ou d'hypoglycémie, susceptibles d'entraîner la mort subite. Dans la plupart des cas, la maladie est asymptomatique jusqu'à l'apparition d'un épisode aigu, qui survient

généralement au cours des deux premiers mois de vie : de 19 à 25 % des patients meurent à ce moment-là et le tiers des autres subissent des lésions neurologiques irréversibles, pouvant nécessiter des soins hospitaliers pour le reste de la vie^{6,8,9}. Pourtant, la maladie se prête bien au traitement diététique, et une intervention rapide, en cas d'urgence, peut permettre le retour à un état stable. Une stratégie de prévention qui semble efficace consiste en un apport élevé de glucides par voie orale ou intraveineuse durant les périodes de jeûne ou d'infection gastro-intestinale^{8,10}. Comme le dépistage néonatal du DACAD des acides gras à chaîne moyenne est nouveau, il n'existe pas d'études à long terme sur les résultats du traitement chez les patients repérés à ce moment-là.

Figure 1 : Schéma de la bêta-oxydation dans les mitochondries



D'après Vianey-Liaud et ses collaborateurs¹¹ Les acides gras libres présents dans le plasma pénètrent dans les cellules par simple diffusion. Les esters d'acyl-CoA des acides gras sont produits dans les cellules, transformés en dérivés d'acylcarnitine gras, puis transportés à travers les membranes mitochondriales par l'enzyme carnitine palmitoyl transférase (CPT). Dans les mitochondries, les molécules d'acyl-CoA des acides gras sont transformées et catabolisées progressivement en acétyl-CoA par la bêta-oxydation par un série de réactions de déshydrogénation, ce qui donne lieu à la libération d'énergie directement dans le cycle de l'acide citrique ou par la cétogenèse. Il existe trois types d'acyl-CoA déshydrogénase des acides gras : à chaîne longue (ADCL), à chaîne moyenne (ADCM) et à chaîne courte (ADCC).

FAD : flavine adénine dinucléotide; FTE : flavoprotéine de transfert d'électrons; FTED : flavoprotéine de transfert d'électrons déshydrogénase.

Les patients chez qui un diagnostic clinique de DACAD des acides gras à chaîne moyenne a été posé ou encore leurs frères et sœurs peuvent éviter les épisodes potentiellement mortels une fois que la maladie a été diagnostiquée et qu'ils font l'objet d'un suivi dans un centre de traitement des maladies métaboliques¹⁰.

Comme la mutation A985G, la plus fréquente, qui cause le DACAD, trouve son origine chez des personnes d'ascendance européenne septentrionale, la prévalence de la maladie est plus élevée en Allemagne, au Royaume-Uni et dans les pays anglophones^{12,13}. De 35 à 70 nouveau-nés sont atteints du DACAD, chaque année, au Royaume-Uni (prévalence de 1/20 000 à 1/9091)¹⁴. Dans les États germaniques, y compris en Basse-Saxe (Allemagne du Nord), l'incidence est de 1/9773¹⁵. Comme le taux de natalité au Canada était de 10,4 par 1000 habitants, soit de 330 803 naissances, en 2003-2004¹⁶, le nombre de cas de DACAD pourrait s'établir à environ 20 si l'incidence était de 1/16 000. Toutefois, l'on ne dispose pas de données épidémiologiques sur la maladie, par exemple son incidence et sa prévalence dans les différentes provinces au Canada, et la fréquence peut varier selon l'origine ethnique de la population.

Le dépistage néonatal n'est pas pratiqué de façon systématique, partout au Canada. Pourtant, des chercheurs aux États-Unis, en Allemagne, au Royaume-Uni et en Australie plaident en faveur du dépistage néonatal du DACAD par la spectrométrie de masse en tandem (SM/SM) afin de réduire la morbidité et la mortalité liées à la maladie. Il en est ainsi dans 40 États aux États-Unis, et, dans 31 de ceux-ci, le dépistage est obligatoire¹⁷.

1.2 Aperçu technologique

La technique de la SM/SM exige l'utilisation de deux spectromètres de masse en séquence (tandem)¹⁸. Le premier sert à séparer les composés d'après leur masse moléculaire (ions précurseurs) à partir d'un extrait de caillot sanguin nébulisé et ionisé. Les ions moléculaires ainsi séparés passent dans une « cellule de collision » où ils sont bombardés par un gaz qui produit des fragments (ions-fragments). Ces derniers passent alors dans le deuxième spectromètre en vue de l'analyse de leur masse. L'appareil identifie ainsi chaque molécule et en indique la quantité. On peut donc détecter la présence de taux anormaux de certains analytes à partir de concentrations seuils prédéterminées. L'application de la SM/SM dans le dépistage de différentes maladies enzymatiques à partir d'un caillot de sang séché a donc été revue¹⁹.

En ce qui concerne le DACAD des acides gras à chaîne moyenne, la plupart des laboratoires procèdent à l'extraction des acylcarnitines à partir de prélèvements de sang et obtiennent leur forme correspondante d'esters butyliques par dérivatisation avant l'analyse par la SM/SM, tandis qu'un petit nombre de laboratoires analyse les acylcarnitines sous leur forme non dérivée. Aussi faut-il faire preuve de prudence dans l'interprétation des résultats étant donné que la façon de procéder peut influencer sur la sensibilité du test.

La SM/SM est la technique privilégiée pour détecter la présence de taux élevés d'acylcarnitines à chaîne moyenne chez les patients atteints du DACAD. Il existe d'autres techniques d'analyse, par exemple la chromatographie liquide à haute performance, la chromatographie gazeuse, la spectrométrie de masse et les techniques d'analyse de l'ADN, mais leur manque de résistance ou

de capacité élevée de traitement, de sensibilité et de spécificité, de rentabilité ou encore l'inexistence d'appareils automatiques en limitent l'utilisation.

La SM/SM montre une forte spécificité et une forte sensibilité à l'égard du DACAD. La concentration de C8 diminue avec le temps après la naissance, ce qui a pour effet d'accroître le taux de faux négatifs en fonction de l'âge. Cependant, cela ne devrait pas poser de problème étant donné que le dépistage néonatal se fait avant les 72 premières heures de vie²⁰. Pour éviter l'obtention exagérée de faux positifs, il faut déterminer au préalable des concentrations seuils appropriées de C8. Dans le cas du dépistage néonatal, les valeurs seuils de C8 varient de 0,3 µmol à 1,5 µmol et, dans la plupart des programmes, la valeur seuil est fixée entre 0,5 µmol et 1,0 µmol^{20,21}. Selon l'âge des patients et le type de mutation, la concentration de C8 peut descendre jusqu'à 0,3 µmol, valeur considérée comme limite inférieure dans bon nombre de laboratoires. Aussi faut-il recourir à d'autres analyses biochimiques, dont la mesure de la concentration molaire de C8 par rapport à C10, pour s'assurer de l'efficacité de la détection²⁰.

Des résultats positifs appellent une exploration plus poussée. Il y a des risques que le résultat positif au départ se transforme en faux négatif si l'on répète la SM/SM sur le même caillot de sang pour confirmer le résultat du dépistage parce que la concentration de C8 diminue avec l'âge et qu'elle peut augmenter seulement sous l'effet du stress. Il faudrait donc, dans les cas de résultats positifs, effectuer d'autres examens, par exemple une analyse moléculaire, une mesure de l'activité enzymatique dans les fibroblastes ou une évaluation clinique complétée par une analyse des acides organiques, de l'acylglycine et de l'acylcarnitine, pour confirmer ou infirmer le diagnostic de présomption. D'après l'expérience du programme de dépistage en Nouvelle-Écosse, cette façon de faire est réalisable étant donné que le taux de faux positifs obtenu avec une valeur seuil de 0,7 µmol devrait être inférieur à 1/10 000 (K.D.; observations inédites, 2005).

Les installations nécessaires à la SM/SM peuvent être montées dans des laboratoires d'hôpitaux ou dans des laboratoires de santé publique. Des sociétés privées, par exemple Pediatrix, offrent des services de dépistage aux États-Unis. Perkin Elmer n'offre pas directement de services de dépistage, mais fournit aux laboratoires le matériel, les logiciels et les trousseaux nécessaires au dépistage. Il est essentiel d'être doté d'une infrastructure de suivi qui comprend les services de généticiens cliniques, de conseillers en génétique (ou de cliniciens en troubles du métabolisme) et de diététistes ainsi qu'un centre spécialisé dans le traitement des maladies métaboliques. Ce genre d'installations existe dans la plupart des provinces au Canada, surtout pour la phénylcétonurie et l'hypothyroïdie congénitale, mais il pourrait ne pas convenir au DACAD des acides gras à chaîne moyenne ou à d'autres maladies des acides gras, des acides organiques ou des acides aminés.

2 PROBLÈME

Le DACAD des acides gras à chaîne moyenne est un trouble métabolique rare, qui peut se traiter s'il est diagnostiqué à temps. Toutefois, le dépistage de ce trouble n'est pas pratiqué de façon systématique au Canada. La question est donc de savoir s'il y a lieu d'élargir les programmes provinciaux de dépistage néonatal et d'inclure le DACAD des acides gras à chaîne moyenne.

3 OBJECTIF

Le présent rapport a pour but d'examiner l'applicabilité de la SM/SM pour détecter la présence du DACAD des acides gras à chaîne moyenne chez les nouveau-nés, dans le contexte des programmes de dépistage au Canada, sous les aspects cliniques, financiers, éthiques et psychosociaux. Le rapport aidera les décideurs et les responsables de programme à prendre des décisions éclairées quant à la pertinence d'ajouter le DACAD des acides gras à chaîne moyenne à la liste de maladies visées par les programmes existants de dépistage. Pour y parvenir, les auteurs se sont posé de nombreuses questions, notamment :

- Existe-t-il des données sur les avantages, les risques et la validité (sensibilité, spécificité et valeurs prédictives) du dépistage néonatal du DACAD par la SM/SM?
- Quel est l'état de santé des patients chez qui le DACAD a été dépisté à la naissance par rapport à celui des patients chez qui la maladie a été diagnostiquée plus tard, au cours de l'enfance?
- Quel est le rapport coût-efficacité du dépistage du DACAD par la SM/SM?
- Quelle est l'incidence budgétaire du dépistage du DACAD par la SM/SM?
- Quels sont les aspects éthiques et psychosociaux du dépistage néonatal du DACAD par la SM/SM?

4 EXAMEN DE L'EFFICACITÉ CLINIQUE

4.1 Méthodes

Un protocole d'analyse documentaire a été élaboré au préalable, puis suivi tout au long du processus d'examen.

4.1.1 Stratégie de recherche documentaire

Nous avons procédé à des recherches recoupées dans les bases de données MEDLINE[®], BIOSIS Previews[®], PASCAL, Social ScienceSearch[®], PSYCInfo[®], ERIC et EMBASE[®] pour recenser des études publiées depuis 1995. Nous avons élargi le champ de recherche à l'aide de descripteurs et de mots clés appropriés. Nous avons également mené des recherches parallèles dans les bases de données PubMed, CINAHL[®] et Cochrane. Figure à l'annexe 1 la description détaillée de la stratégie de recherche documentaire.

Nous avons aussi activé les services d'alerte périodique offerts dans les bases de données MEDLINE[®], BIOSIS Previews[®] et EMBASE[®] jusqu'en mars 2005. Nos recherches dans les bases de données PubMed, CINAHL[®] et Cochrane ont été mises à jour régulièrement. La dernière mise à jour dans PubMed remonte à août 2005.

Enfin, nous avons consulté la documentation parallèle sur les sites Internet d'organismes de réglementation, d'agences d'évaluation des technologies de la santé et d'organismes connexes. Nous avons également interrogé des bases de données spécialisées comme celles du NHS Centre for Reviews and Dissemination de l'université York et du Latin American and Caribbean Center

on Health Sciences Information. En dernier lieu, nous avons trouvé de l'information dans Internet à l'aide de moteurs de recherche conçus à cette fin.

4.1.2 Critères de sélection et méthode

Ont été retenues, d'après les critères de sélection, les études portant sur le dépistage néonatal du DACAD des acides gras à chaîne moyenne par la SM/SM ainsi que les études comparant les résultats du dépistage fondés sur la SM/SM avec ceux fondés sur le diagnostic clinique. À cela se sont ajoutées des études sur l'état de santé des patients chez qui le DACAD avait été diagnostiqué à partir du tableau clinique seulement.

a) Critères de sélection

- Plan d'étude : cohortes (étude prospective ou rétrospective)
- Population : nouveaux-nés ou enfants (âge indéterminé)
- Intervention : dépistage du DACAD par la SM/SM
- Point de comparaison : absence de dépistage (diagnostic clinique)
- Résultats : collecte de données, et leur comparaison, sur l'incidence, la validité clinique et la génétique du DACAD, à partir de la SM/SM et de la pose du diagnostic clinique; collecte de données sur les résultats cliniques comme l'incapacité et la mortalité enregistrées après la détection de la maladie et pendant le suivi. Figure à l'annexe 4 la description détaillée des données à extraire sur les résultats cliniques.

Les examens, les lettres, les commentaires et les observations secondaires qui n'étaient pas des études principales ont été écartés. Il en a été de même pour les études de validation sur l'efficacité de la SM/SM.

b) Méthode de sélection

Deux examinateurs (K.T. et S.B.) ont d'abord trié séparément tous les titres et les résumés mentionnés dans la recherche documentaire, d'après les critères de sélection. Ils ont ensuite comparé ce que l'un et l'autre avaient retenu ou exclu avant de commander les textes en version intégrale. Les différences d'analyse ont été résolues par consensus. Les deux examinateurs ont répété le même processus pour l'examen des textes en version intégrale, c'est-à-dire qu'ils ont lu les articles séparément, ont appliqué les critères de sélection puis ont comparé leurs résultats. Les publications faisant état des mêmes essais ont été écartées. Enfin, toutes les décisions relatives au choix des études ont été confirmées par l'expert en contenu (K.D.).

4.1.3 Stratégie d'extraction des données

L'extraction des données provenant des études sélectionnées a été réalisée séparément par les deux mêmes examinateurs à l'aide d'un formulaire d'extraction de données (annexe 4). Les divergences de point de vue ont été résolues par discussion.

4.1.4 Stratégie d'évaluation de la qualité

Les deux examinateurs (K.T. et S.B.) ont utilisé un outil d'évaluation de la qualité, connu sous l'appellation de QUADAS²², pour évaluer la qualité des études portant sur le dépistage du DACAD des acides gras à chaîne moyenne par la SM/SM. L'outil tient compte des biais, de la

variabilité et des rapports comme tels; l'appréciation, qui repose sur 14 questions, permet quatre réponses possibles : oui (O), non (N), incertain (I) ou sans objet (SO), d'après les lignes directrices fournies dans le guide (annexe 5). Les études extraites sous forme de résumés n'ont pas fait l'objet d'évaluation de la qualité.

4.1.5 Méthodes d'analyse des données

Les résultats du dépistage néonatal du DACAD des acides gras à chaîne moyenne par la SM/SM comprenaient l'incidence, le taux de détection, la sensibilité et la spécificité ainsi que les valeurs prédictives. Le taux de C8 et le rapport de C8 sur C10 dans le plasma étaient considérés comme des marqueurs du DACAD. De son côté, l'analyse de l'ADN à la recherche de la mutation A985G visait à déterminer le génotype (homozygotie ou hétérozygotie composite) et, par le fait même, à calculer le pourcentage de chacun. Quant aux données existantes sur les cas de DACAD, fondées sur le diagnostic clinique, elles comprenaient le taux de détection, le nombre de patients atteints d'une maladie symptomatique et ceux atteints d'une maladie asymptomatique, le nombre d'hétérozygotes et d'homozygotes ainsi que des résultats comme l'hypoglycémie et la léthargie, le coma et l'encéphalopathie, les troubles neurologiques et les retards de croissance, le rétablissement complet ou la mort.

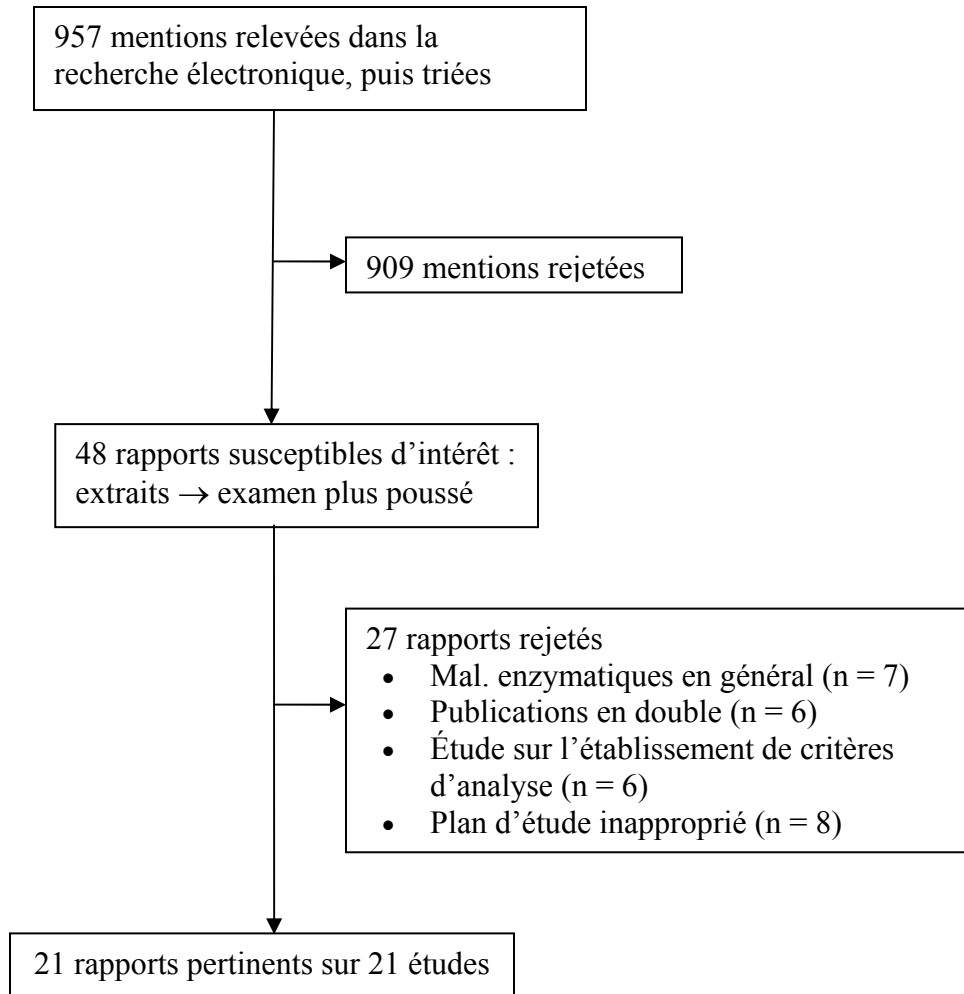
L'intervalle de confiance à 95 % établi pour les taux d'incidence et de détection a été calculé à l'aide des équations présentées à l'annexe 6. Il en va de même pour les moyennes pondérées et les IC à 95 % correspondants, calculés pour les patients atteints d'une maladie symptomatique et ceux atteints d'une maladie asymptomatique, les homozygotes, les hétérozygotes et plusieurs résultats cliniques, par exemple la mort, les troubles neurologiques, le coma, l'hypoglycémie et le rétablissement complet (annexe 6). Enfin, l'écart moyen et les IC à 95 % correspondants visant à comparer l'état des patients atteints du DACAD chez qui la maladie avait été dépistée par la SM/SM avec celui des patients chez qui la maladie avait été diagnostiquée à partir du tableau clinique ont été calculés à l'aide des équations présentées à l'annexe 6.

4.2 Résultats

4.2.1 Quantité et qualité des études publiées

La recherche documentaire a permis de relever 957 publications, dont 48 études cliniques susceptibles d'intérêt. Après examen des rapports en version intégrale, 21 études ont été retenues pour l'extraction des données^{6,7,15,20,23-39}. De ce nombre, quinze étaient présentées en version intégrale^{6,7,15,20,23-27,29-31,37-39} et six, sous forme de résumé^{28,32-36}. Sur les 27 articles rejetés, sept portaient sur les maladies enzymatiques en général sans contenir de données sur le DACAD des acides gras à chaîne moyenne ou étaient des études de cas⁴⁰⁻⁴⁶; six faisaient état d'études déjà sélectionnées^{10,47-51}; six portaient sur l'établissement de critères d'analyse⁵²⁻⁵⁷ et huit présentaient un plan d'étude inapproprié⁵⁸⁻⁶⁵. Suit à la figure 2 la représentation schématique de la sélection des études cliniques.

Figure 2 : Sélection des données en vue de l'examen clinique



Nous avons évalué la qualité de 14 études sur 21 à l'aide de l'échelle QUADAS. Les résultats figurent à l'annexe 5 et sont présentés sous forme de résumé au tableau 1. Quant aux sept autres études, six étaient présentées sous forme de résumé^{28,32-36} et la dernière, qui consistait en un examen rétrospectif de l'état de santé des patients chez qui le diagnostic de DACAD des acides gras à chaîne moyenne reposait sur le tableau clinique⁶, n'a pas été soumise à une évaluation de la qualité. Sur les 14 questions que compte l'échelle, les questions 5, 6, 11 et 12 portent plus précisément sur le diagnostic, mais elles ne s'appliquent pas au présent test de dépistage. Dans 12 études sur 14, les participants provenaient de certains groupes ethniques et non pas d'une population diversifiée. De plus, l'on ne disposait d'aucune indication quant aux critères de sélection et au temps écoulé entre le test de référence et le dépistage par la SM/SM dans la plupart des études. Le test de référence (analyse de l'ADN et mesure de l'activité enzymatique dans les fibroblastes) est suffisamment fiable pour détecter correctement le DACAD des acides gras à chaîne moyenne. Dans 11 études sur 14, le test de référence a été pratiqué de façon

indépendante par rapport au dépistage par la SM/SM. Par ailleurs, la description de la technique d'intervention par la SM/SM en vue de l'analyse des taux d'acylcarnitine était suffisamment détaillée, dans six études, pour en permettre la reproduction. Toutefois, la plupart des études (10 sur 14) étaient muettes sur la réalisation du test de référence. Comme le dépistage par la SM/SM a été effectué avant le test de référence, les deux analyses ont été jugées indépendantes l'une de l'autre (question 10 → réponse : oui). Enfin, aucune étude ne faisait état de résultats équivoques ou de résultats intermédiaires ou encore de retraits ni ne fournissait d'explications à cet égard.

Les questions 3, 7 et 10, liées aux biais, ont montré qu'on avait eu recours, dans la plupart des études, à un test de référence approprié pour détecter correctement la maladie visée, même si le temps écoulé entre le test de référence et le test de dépistage était flou (question 4). Il ressort de la question 14, également liée aux biais, qu'aucune étude n'a signalé de retrait. Pour ce qui est des questions 1 et 2, liées à la variabilité et portant sur l'éventail de patients et sur les critères de sélection des patients, l'appréciation s'est révélée très médiocre dans la plupart des études. Enfin, les questions 8, 9 et 13 ayant trait aux rapports comme tels ont aussi suscité une appréciation négative dans les études retenues.

4.2.2 Caractéristiques des essais

Sur les 21 études sélectionnées, quatre portaient sur la comparaison de l'état de santé des patients chez qui le DACAD des acides gras à chaîne moyenne avait été dépisté par la SM/SM avec celui des patients chez qui la maladie avait été diagnostiquée à partir du tableau clinique^{23,25,27,29}; une portait sur l'état de santé des patients après la pose du diagnostic de la maladie⁶ et les seize autres portaient sur l'état de santé des patients chez qui la maladie avait été dépistée par la SM/SM seulement^{7,15,20,24,26,28,30-39} (voir l'annexe 7 sur les caractéristiques des études cliniques retenues). Il s'agissait toutes d'études prospectives ayant pour objet le dépistage du DACAD par la SM/SM, à l'exception de celle réalisée par Pourfarzam et ses collaborateurs³⁰, qui visait à dépister la maladie par la SM/SM à partir de 100 600 échantillons de sang de nouveau-nés, prélevés au cours des deux dernières années et demie. Les résultats du dépistage ont été comparés avec ceux du diagnostic clinique, obtenus au cours de la même période. Par ailleurs, deux études portaient sur l'état de santé des patients chez qui le diagnostic de la maladie reposait sur le tableau clinique^{6,30}. La période d'étude variait de un an à huit ans pour le dépistage du DACAD, fondé sur la SM/SM et a duré 24 ans, dans une étude, pour le diagnostic clinique. La population de nouveau-nés, soumise au dépistage variait de 9 320 à 930 078 bébés. Le moment des prélèvements variait également d'une étude à l'autre, mais il se situait en général après le deuxième ou le troisième jour de vie. Les patients chez qui un diagnostic clinique de DACAD avait été posé étaient jeunes ou très jeunes (2 jours à 10,5 ans). Les valeurs seuils pour la concentration plasmatique de C8, indiquées dans 10 études^{7,15,20,26,27,29-31,34,38} variaient de 0,25 μmol à 1 μmol . Trois études^{20,24,34} semblaient avoir été financées par Neo Gen Screening Inc. Les critères de sélection et le protocole de dépistage de la maladie par la SM/SM, appliqués dans les études retenues figurent aux annexes 6 et 7 respectivement.

4.2.3 Analyse et synthèse des données

a) *Incidence, taux de détection, validité clinique et valeurs prédictives*

Figurent au tableau 2, de façon sommaire, l'incidence du DACAD des acides gras à chaîne moyenne, le taux de détection de la maladie, la validité clinique et les valeurs prédictives du dépistage néonatal de la maladie par la SM/SM. Sur les études retenues, cinq^{20,26,29-31} fournissaient des renseignements sur tous les éléments mentionnés précédemment, tandis que les autres se limitaient surtout à l'incidence du DACAD.

L'incidence du DACAD des acides gras à chaîne moyenne, calculée à partir du nombre de cas repérés et de la population à l'étude variait de 1/68 560 à 1/8930, et l'incidence moyenne était de 1/16 667 (IC à 95 % : 1/20 000 – 1/14 286). Pour ce qui est du taux de détection de la maladie, exprimé en nombre de cas par année, il variait de 0,25 à 17, et la moyenne était de 5,4 (IC à 95 % : 4,3 – 6,4). C'est en Allemagne qu'ont été relevés l'incidence et les taux de détection les plus élevés^{15,23} (1/9773 – 1/15 625 en Bavière, en Bade-Wurtemberg et en Basse-Saxe)²⁶.

Une forte incidence a également été enregistrée chez les nouveau-nés dans la partie septentrionale du Royaume-Uni (1/12 600)³⁰. Par ailleurs, le taux d'incidence tiré d'une étude menée en Argentine³⁶ s'est révélé peu probant en raison de la taille relativement petite de la population (9320 nouveau-nés). L'exclusion de cette étude n'influe pas sur l'incidence moyenne générale (non indiqué). Aux États-Unis, plus particulièrement dans la population de nouveau-nés en Pennsylvanie, au Massachusetts et en Caroline du Nord, l'incidence variait de 1/8930 à 1/28 571, pour une moyenne de 1/18 695. Enfin, l'incidence du DACAD des acides gras à chaîne moyenne en Australie s'établirait, selon des études, à 1/21 294²⁵, à 1/22 971²⁹, à 1/47 500³² ou à 1/68 560³⁸.

Comme il n'y a pas de suivi à long terme, il est presque impossible de déterminer précisément le nombre de faux négatifs. D'après les données tirées de cinq études^{20,26,29-31}, la moyenne de la sensibilité clinique et de la spécificité clinique serait de 100 % et de 99,99 % respectivement, et la moyenne des valeurs prédictives positives et des valeurs prédictives négatives s'établirait à 51 % et à 100 % respectivement dans l'hypothèse d'un taux de résultats faussement négatifs de zéro.

b) *Taux d'acylcarnitine et analyse de l'ADN à la recherche de la mutation A985G chez les patients atteints du DACAD des acides gras à chaîne moyenne chez qui la maladie a été dépistée par la SM/SM*

Figurent au tableau 3 les concentrations plasmatiques de C8, les rapports de C8 sur C10 et le pourcentage de patients porteurs de la mutation A985G (homozygotes et hétérozygotes composites) chez qui la maladie a été dépistée par la SM/SM.

Sur dix études^{7,15,20,24,28,29,31,33,34,39}, six^{7,15,28,29,31,34} ont fait état de concentrations plasmatiques de C8 et cinq^{7,15,28,29,34}, du rapport de C8 sur C10 enregistré chez des patients homozygotes et chez des patients hétérozygotes composites, atteints du DACAD des acides gras à chaîne moyenne. La concentration plasmatique moyenne de C8 chez les patients homozygotes et chez les patients hétérozygotes composites était de 6 µmol/l (IC à 95 % : 0,9 – 11,6) et de 4 µmol/l (IC à 95 % : 0,4 – 7,2) respectivement; l'écart moyen de la concentration plasmatique moyenne de C8 s'est donc établi à 2 µmol/l (IC à 95 % : -3,3 – 7,3), valeur non statistiquement significative. Pour ce qui est du rapport moyen de C8 sur C10 chez les patients homozygotes et chez les patients

hétérozygotes composites, il était de 11 (IC à 95 % : 7,8 – 14,4) et de 5 (IC à 95 % : 3,0 – 6,9) respectivement; l'écart moyen du taux de C8 sur C10 s'est donc établi à 6 (IC à 95 % : 3,0 – 9,0), valeur statistiquement significative.

En ce qui concerne la mutation A985G, les patients chez qui la maladie a été dépistée par la SM/SM se sont révélés, en moyenne, homozygotes dans une proportion 54 % (IC à 95 % : 46 – 61) et hétérozygotes composites dans une proportion de 34 % (IC à 95 % : 28 – 41). Il s'agit là d'une observation surprenante étant donné que les patients chez qui le diagnostic de la maladie repose sur le tableau clinique se révèlent en très grande majorité homozygotes (> 80 %).

c) État de santé des patients chez qui le DACAD des acides gras à chaîne moyenne a été dépisté par la SM/SM

L'état de santé des patients chez qui le DACAD des acides gras à chaîne moyenne a été détecté par la SM/SM a été classé en trois catégories : absence de symptômes, présence de symptômes ou mort (tableau 4). Sur neuf études, cinq^{7,23,25,28,29} ne comprenaient pas de période de suivi et deux^{27,39} ne donnaient pas suffisamment de détails sur le suivi. Les données sur l'état de santé ont été recueillies en grande partie pendant la période de dépistage, qui variait de un an à huit ans. Enfin, il y a eu suivi des patients chez qui le test de dépistage du DACAD s'est révélé positif, dans deux études : celle de Schulze et ses collaborateurs²⁶, dans laquelle la période de suivi a duré 20 mois en moyenne; et celle de McCandless et ses collaborateurs³⁴, dans laquelle la période de suivi a atteint 36,5 années-patients.

Seule l'étude de Schulze et ses collaborateurs²⁶ faisait mention du fait que le traitement avait commencé à un âge variant de 7 à 65 jours. Dans cinq études^{7,26,27,34,39} sur neuf, le traitement était décrit en termes généraux, par exemple l'évitement des périodes de jeûne, un régime hypolipidique mais hyperglucidique ou l'apport complémentaire de carnitine. Les perfusions de glucose étaient administrées dans les cas de manifestation clinique aiguë, de mauvaise alimentation ou de maladie virale.

La plupart des patients chez qui la maladie avait été dépistée par la SM/SM ne présentaient pas de symptômes. Le pourcentage moyen de cas symptomatiques et de cas asymptomatiques après la détection du DACAD des acides gras à chaîne moyenne était de 4 % (IC à 95 % : 1 – 9) et de 96% (IC à 95 % : 92 – 98) respectivement. Enfin, 2 % (IC à 95 % : 1 – 6) des patients sont morts en moyenne après la détection de la maladie par le test de dépistage.

Les symptômes du DACAD comprenaient notamment l'hypoglycémie et les vomissements^{27,28}. Certains patients ne présentant pas de symptômes ont reçu des perfusions de glucose à l'hôpital en raison d'un apport hydrique insuffisant³⁴. Quant aux patients qui sont morts, il s'agissait généralement de ceux chez qui la maladie avait été détectée au début du dépistage par suite de complications associées au DACAD ou de maladies intercurrentes⁷. Le pourcentage réel de décès après le dépistage devrait être inférieur à 2 %³⁹.

Tableau 1 : Évaluation de la qualité des 14 études retenues à l'aide de l'outil QUADAS

Question	Nombre d'études pour chacune des réponses possibles			
	Oui (O)	Non (N)	Incertain (I)	Sans objet (SO)
1. Est-ce que l'échantillon de patients était représentatif des patients qui seront soumis au test dans la pratique?	2	1	11	0
2. Est-ce que les critères de sélection étaient clairement définis?	2	12	0	0
3. Est-ce que le test référence est suffisamment fiable pour détecter correctement l'affection en question?	11	1	2	0
4. Est-ce que le temps écoulé entre le test de référence et le test index est suffisamment court pour permettre de croire que l'affection en question n'a pas évolué entre les deux tests?	0	0	13	1
5. Est-ce que tout l'échantillon ou une partie de l'échantillon choisie au hasard ont été soumis à un test de référence diagnostique aux fins de vérification?	0	0	0	14
6. Est-ce que les patients ont été soumis au même test de référence, peu importe les résultats du test index?	0	0	0	14
7. Est-ce que le test de référence était indépendant du test index (c.-à-d. que le test index ne faisait pas partie du test de référence)?	11	0	3	0
8. Est-ce que la description du test index était suffisamment détaillée pour en permettre la reproduction?	6	8	0	0
9. Est-ce que la description du test de référence était suffisamment détaillée pour en permettre la reproduction?	3	10	1	0
10. Est-ce que l'interprétation des résultats du test index s'est faite dans l'ignorance des résultats du test de référence?	14	0	0	0
11. Est-ce que l'interprétation des résultats du test de référence s'est faite dans l'ignorance des résultats du test index?	0	0	1	13
12. Est-ce que les données cliniques existantes au moment de l'interprétation des résultats seraient les mêmes que celles utilisées au moment de l'application du test en pratique?	0	0	0	14
13. Est-ce que des résultats équivoques ou intermédiaires ont été signalés?	0	14	0	0
14. Est-ce que des explications ont été fournies sur les retraits de l'étude?	0	14	0	0

Traduction libre des 14 questions tirées de l'outil QUADAS²².

Tableau 2 : Dépistage du DACAD par la SM/SM : incidence, taux de détection, sensibilité, spécificité, valeurs prédictives

Auteur (pays)	Population	Nombre de cas	Incidence		Taux de détection (cas/année)	Positif		Négatif		Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Valeurs prédictives (%)	
				Pour 100 000		Vrai	Faux	Vrai	Faux			Positives	Négatives
Hoffmann (Allemagne) ²³	382 247	29	1/13 000	8	14,5								
Marsden (É.-U.) ²⁴	~200 000	7	1/28 571	4	2,8								
Wilcken (Australie) ²⁵	362 000	17	1/21 294	5	4,3								
Schulze (Allemagne) ²⁶	250 000	16	1/15 625	6	4,6	16	46	249 938	0	100	99,98	25,81	100
Shigematsu (Japon) ²⁷	102 200	2	1/51 100	2	0,46								
*McCandless (É.-U.) ²⁸	557 720	41	1/13 603	7									
Carpenter (Australie) ²⁹	275 653	12	1/22 971	4	3	12	11	275 630	0	100	99,99	52,2	100
Pourfarzam (R.-U.) ³⁰	100 600	8	1/12 600	8	3,2	8	6	100 586	0	100	99,99	57	100
Andresen (É.-U.) ⁷	930 078	62	1/15 001	7	7,8								
Zytkovicz (É.-U.) ³¹	184 000	10	1/18 400	5	5	10	42	183 973	0	100	99,98	19	100
*Wilcken (Australie) ³²	190 000	4	1/47 500	2	2								
*Marsden (É.-U.) ³³	108 000	4	1/27 000	4	4								
*McCandless (É.-U.) ³⁴	327 031	24	1/13 629	7	8								
*Roshier (Allemagne) ³⁵	166 000	13	1/12 769	8	4,3								
Sander (Allemagne) ¹⁵	283 408	29	1/9773	10	17								

Auteur (pays)	Population	Nombre de cas	Incidence		Taux de détection (cas/année)	Positif		Négatif		Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Valeurs prédictives (%)	
				Pour 100 000		Vrai	Faux	Vrai	Faux			Positives	Négatives
*Abdenur (Argentine) ³⁶	9320	1	1/9320	11	0,25								
Naylor, 1999 (É.-U.) ³⁷	601 440	39	1/15 422	6	5,9								
Wiley (Australie) ³⁸	137 120	2	1/68 560	1	2								
Chace (É.-U.) ²⁰	283 803	16	1/17 706	6	3,8	16	0	283 783	0	100	100	100	100
Ziadeh (É.-U.) ³⁹	80 371	9	1/8 930	11	9								
Moyenne (IC, 95 %)			1/16 667 (1/20 000 – 1/14 286)	6 [5, 7]	5,4 (4,3 – 6,4)					100	99,99	51 (11 – 91)	100

*Résumé.

Tableau 3 : Résultats de l'analyse des taux d'acylcarnitine par la SM/SM et de l'analyse de l'ADN à la recherche de la mutation A985G

Auteur (pays)	C8 (µmol)		Rapport C8/C10		Pourcentage de cas	
	Homozygotes	Hétérozygotes composites	Homozygotes	Hétérozygotes composites	Homozygotes	Hétérozygotes composites
Marsden (É.-U.) ²⁴					43 (3/7)	57 (4/7)
*McCandless (É.-U.) ²⁸	3,91 (IC, 95 % : 3,24 – 4,59)	1,86 (IC, 95 % : 0,83 – 2,89)	10,2 (IC, 95 % : 9,2 – 11,2)	6,0 (IC, 95 % : 3,3 – 7,9)	71 (30/41)	25 (10/41)
Carpenter (Australie) ²⁹	Dépistage : 5,6 (2,6 – 8,4) Suivi : 9,6 (8,0 – 24,6)	Dépistage : 7,5 (1,1 – 24,6) Suivi : 2,1 (0,7 – 3,8)	9,6	5,3	33 (4/12)	67 (8/12)
Andresen (É.-U.) ⁷	> 2	0,5 – 2,0	> 4	2 – 4	63 (39/62)	34 (21/62)
Zytkovicz (É.-U.) ³¹	13,8 (9 – 22)	2,6 (1,9 – 3,2)			40 (4/10)	60 (6/10)
*Marsden (É.-U.) ³³					25 (1/4)	75 (3/4)
*McCandless (É.-U.) ³⁴	3,64	1,18	14,2	3,2	70 (14/20)	30 (6/20)
Sander (Allemagne) ¹⁵	4,15 (moyenne de 15 patients)	5,86 (un patient)	10,4	5,3	52 (15/29)	3,4 (1/29)
Chace (É.-U.) ²⁰					56 (9/16)	44 (7/16)
Ziadeh (É.-U.) ³⁹					44 (4/9)	56 (5/9)
Moyenne (IC, 95 %)	6 (0,9 – 11,6)	4 (0,4 – 7,2)	11 (7,8 – 14,4)	5 (3,0 – 6,9)	54 (46 – 61)	34 (28 – 41)

*Résumé; C8 : octanoylcarnitine; C10 : décénoylcarnitine; hétérozygote composite : hétérozygote pour deux mutations touchant le DACAD des acides gras à chaîne moyenne.

d) Résultats des études comparant l'état de santé des patients chez qui la maladie a été dépistée par la SM/SM avec celui des patients chez qui le diagnostic de la maladie repose sur le tableau clinique

Quatre études^{23,25,27,29} portaient sur la comparaison de l'état de santé des patients chez qui le DACAD des acides gras à chaîne moyenne avait été dépisté par la SM/SM avec celui des patients chez qui la maladie avait été diagnostiquée à partir du tableau clinique (tableau 5). Les patients chez qui la maladie avait été détectée à partir du test de dépistage ont été observés sur des périodes variant de deux à quatre ans, tandis que ceux chez qui la maladie avait été diagnostiquée à partir du tableau clinique ont été observés sur des périodes variant de deux à vingt-quatre ans. Le taux de détection moyen du DACAD par la SM/SM est de 5,4 cas/année (IC à 95 % : 4,3 – 6,4) comparativement à 3,8 cas/année (IC à 95 % : 1,6 – 6,0) pour la détection de la maladie fondée sur le diagnostic clinique. L'incidence moyenne (valeurs individuelles) du DACAD calculée à partir du dépistage par la SM/SM est de 1/27 091 (1/13 000; 1/21 294; 1/51 100; 1/22 971) et celle calculée à partir du diagnostic clinique est de 1/68 109 (1/44 000; 1/92 217).

Dans l'étude de Carpenter et ses collaborateurs²⁹, on a comparé l'ADN des patients chez qui la maladie avait été dépistée par la SM/SM avec celui des patients chez qui la maladie avait été diagnostiquée à partir du tableau clinique. Parmi ces derniers, 85 % étaient homozygotes pour la mutation A985G contre 33 % parmi les premiers. En revanche, le groupe de dépistage par la SM/SM comptait un plus grand nombre de patients hétérozygotes composites (67 %) que le groupe de diagnostic clinique (15 %). Par ailleurs, d'après l'étude de Hoffmann et ses collaborateurs²³, les patients chez qui le diagnostic de la maladie reposait sur le dépistage par la SM/SM ne présentaient pas de symptômes, tandis que 68 % (13/19) des patients chez qui le diagnostic de la maladie reposait sur le tableau clinique présentaient des symptômes ayant entraîné des crises d'épilepsie d'origine hypoglycémique (1/19; 5 %), un retard de croissance (3/19; 16 %) ou la mort (2/19; 10 %). Pour ce qui des autres symptômes comme l'hépatite et l'anémie, il n'y aurait pas de lien de cause à effet avec le DACAD.

e) État de santé des patients chez qui la maladie a été diagnostiquée à partir du tableau clinique

La recherche de documents publiés depuis 1995 a permis de relever deux études^{6,30} qui portaient seulement sur l'état de santé des patients chez qui la maladie avait été diagnostiquée à partir du tableau clinique. Comme l'étude de Wilson et ses collaborateurs¹⁰ et celle de Pollitt et ses collaborateurs⁶ avaient pour objet la même cohorte, la première a été écartée. Les résultats figurent au tableau 6. Le pourcentage moyen d'homozygotie et d'hétérozygotie pour la mutation A985G chez les patients chez qui le diagnostic de la maladie reposait sur le tableau clinique et les IC à 95 % correspondants se sont établis à 81 % (IC à 95 % : 70 – 89) et à 19 % (IC à 95 % : 11 – 30) respectivement. La plupart des patients présentaient des symptômes (76 % [IC à 95 % : 64 – 85]) : hypoglycémie et léthargie (59 % [IC à 95 % : 46 – 70]), coma et encéphalopathie (37 % [IC à 95 % : 26 – 50]), troubles neurologiques et retard de croissance (10 % [IC à 95 % : 4 – 20]). Le pourcentage moyen de mortalité était de 16 % (IC à 95 % : 8 – 26).

Tableau 4 : État de santé des patients chez qui le DACAD des acides gras à chaîne moyenne a été dépisté par la SM/SM

Auteur (pays)	État de santé					
	Période de suivi	Âge au début du traitement	Traitement	% de cas asymptomatiques (na/n)	% de cas symptomatiques (ns/n)	% de décès (nd/n)
Hoffmann (Allemagne) ²³	Pas de suivi	SO	SO	100 (29/29)	0 (0/29)	0 (0/29)
Wilcken (Australie) ²⁵	Pas de suivi	SO	SO	88 (15/17)	12 (2/17)	6 (1/17)
Schulze (Allemagne) ²⁶	Durée moyenne : 20 mois après la détection de la maladie par le dépistage	De 7 à 65 jours	Évitement des périodes de jeûne et apport complémentaire de L-carnitine	100 (16/16)	0 (0/16)	0 (0/16)
Shigematsu (Japon) ²⁷	NI	NI	Régime hypolipidique et apport complémentaire de L-carnitine	50 (1/2)	50 (1/2) Hypoglycémie	0 (0/2)
*McCandless (É.-U.) ²⁸	Pas de suivi	SO	SO	98 (40/41) 100 (10/10) Hétérozygotes	2 (1/41) 3 (1/30) Homozygotes → hypoglycémie; plusieurs hétérozygotes → vomissements	0 (0/41)
Carpenter (Australie) ²⁹	Pas de suivi	SO	SO	92 (11/12)	8 (1/12)	0 (0/12)
Andresen (É.-U.) ⁷	Pas de suivi	Après détection du DACAD	Lait maternel ou lait ordinaire pour bébés; pas de restriction quant aux lipides au cours de la première année de vie; jeûne prolongé; prise de carnitine par voie orale à différentes doses dans la plupart des cas; perfusion de glucose dans certains cas de manifestation aiguë, de mauvaise alimentation ou de maladie virale	97 (60/62) Pas de décès, pas de symptômes dus à la maladie ou pas de séquelles permanentes après la mise en œuvre du traitement		3 (2/62) Par suite de complications associées au DACAD; premiers patients repérés au début du dépistage

Auteur (pays)	État de santé					
	Période de suivi	Âge au début du traitement	Traitement	% de cas asymptomatiques (na/n)	% de cas symptomatiques (ns/n)	% de décès (nd/n)
*McCandless (É.-U.) ³⁴	36,5 années-patients	NI	Traitement à base de L-carnitine et lait maternel ou lait maternisé ordinaire, sans restriction quant aux lipides au cours de la première année de vie; évitement du jeûne prolongé et surveillance de la glycémie au moyen d'un glucomètre dans les cas où l'alimentation ou l'état clinique suscitaient des craintes	100 (24/24) 8 % (2/24) Pendant période de suivi : 2 patients ont reçu des perfusions de glucose en raison d'un apport hydrique insuffisant; total : 4 fois	0 (0/24) Pas d'hypoglycémie importante, pas de crise d'épilepsie, pas de retard de croissance	0 (0/24)
Ziadeh (É.-U.) ³⁹	NI	NI	Régime hypolipidique et hyperglucidique; conseils en matière de génétique aux parents et diagnostic prénatal	78 (7/9)		22 (2/9) 2 morts subites : un patient était homozygote pour la mutation G985A → crise métabolique après un traitement d'immunisation; l'autre patient était hétérozygote composite → maladie intercurrente
Moyenne (IC, 95 %)				96 (92 – 98)	4 (1 – 9)	2 (1 – 6)

*Résumé; n : nombre de cas repérés; na : nombre de cas asymptomatiques; nd : nombre de décès; NI : non indiqué; ns : nombre de cas symptomatiques; SO : sans objet.

Tableau 5 : Résultats des études comparant le dépistage du DACAD par la SM/SM avec le diagnostic clinique

Auteur (pays)	Résultats	SM/SM	Diagnostic clinique
Hoffmann (Allemagne) ²³	Période d'étude (années)	2	2
	Cas repérés (n)	29	19
	Taux de détection (cas/année)	14,5	9,5
	Incidence	1/13 000	1/44 000
	% de cas symptomatiques (ns/n)	0 (0/29)	68 (13/19) Crises d'épilepsie d'origine hypoglycémique (1), retard de croissance (3), mort (2)
Wilcken (Australie) ²⁵	Période d'étude (années)	4	24
	Cas repérés (n)	17	23
	Taux de détection (cas/année)	4,25	0,96
	Incidence	1/21 294	1/92 217
Shigematsu (Japon) ²⁷	Période d'étude (années)	4,3	2
	Cas repérés (n)	2	1
	Taux de détection (cas/année)	0,46	0,5
	Incidence	1/51 100	NI
Carpenter (Australie) ²⁹	Période d'étude (années)	4	13,5
	Cas repérés (n)	12	13
	Taux de détection (cas/année)	3	0,96
	Incidence	1/22 971	NI
	% d'homozygotie pour la mutation A985G	33	85
	% d'hétérozygotie pour la mutation A985G	67	15
	% de cas symptomatiques (ns/n)	8 (1/12) Un patient hétérozygote → hypoglycémie	8 (1/13) Un patient homozygote → hypoglycémie, coma et encéphalopathie au 2 ^e jour

n : nombre de cas repérés; NI : non indiqué; ns : nombre de cas symptomatiques.

f) Écarts moyens entre les résultats notés chez les patients repérés par le dépistage du DACAD des acides gras à chaîne moyenne par la SM/SM et ceux notés chez les patients repérés par le tableau clinique

Figurent au tableau 7 les résultats des études portant sur le dépistage seul de la maladie par la SM/SM (tableaux 2, 3, 4) et les résultats des études portant sur le diagnostic clinique seul (tableau 6). Le taux de détection de la maladie reposant sur la SM/SM provient du tableau 2 et celui reposant sur les manifestations cliniques, du tableau 5.

Comme le montre le tableau 7, l'écart entre le taux de détection du DACAD des acides gras à chaîne moyenne par la SM/SM et celui par le diagnostic clinique est de 1,6 cas/année (IC à 95 % : 4,1 – 7,3), ce qui est non significatif sur le plan statistique (l'IC à 95 % correspondant pour l'écart entre les moyennes comprend la valeur zéro). Par contre, les écarts de pourcentage entre l'homozygotie et l'hétérozygotie pour la mutation A985G, entre les cas mortels et les cas non mortels ainsi qu'entre les cas symptomatiques et les cas asymptomatiques sont statistiquement significatifs. En effet, 54 % (IC à 95 % : 47 – 61) et 34 % (IC à 95 % : 28 – 41) des patients chez qui la maladie avait été dépistée par la SM/SM se sont révélés homozygotes et

hétérozygotes respectivement contre 81 % (IC à 95 % : 70 – 89) et 19 % (IC à 95 % : 11 – 30) respectivement des patients chez qui le diagnostic de la maladie reposait sur le tableau clinique. Presque tous les patients (96 %) chez qui la maladie avait été dépistée par la SM/SM ne présentaient pas de symptômes, tandis que la plupart de ceux (76 %) chez qui le diagnostic de la maladie reposait sur le tableau clinique en présentaient. Enfin, la mortalité était significativement plus faible dans les groupes de dépistage par la SM/SM que dans les groupes de diagnostic clinique (écart moyen : -13 [IC à 95 % : -25 – -5]).

Tableau 6 : Résultats des études portant sur l'état de santé des patients après la pose du diagnostic clinique de DACAD des acides gras à chaîne moyenne

État clinique	Auteur (pays)		Moyenne (IC, 95 %)
	Pourfarzam (R.-U.) ³⁰	Pollitt (R.-U.) ⁶	
Cas	8 patients	62 (antécédents familiaux : n = 13; état symptomatique : n = 46, dont 10 décès; autres raisons : n = 3)	SO
% d'homozygotie pour la mutation A985G	87,5	80	81 (70 – 89)
% d'hétérozygotie pour la mutation A985G	12,5	20	19 (11 – 30)
Période de suivi	Aucune (étude rétrospective)	Aucune	
% de cas asymptomatiques	12,5 (1/8)	24 (15/62)	23 (14 – 35)
% de cas symptomatiques	87,5 (7/8)	74 (46/62)	76 (64 – 85)
% de cas : rétablissement complet	NI	48 (30/62)	SO
% de cas : hypoglycémie et léthargie	50 (4/8; âge : 6 mois – 3 ans)	60 (37/62)	59 (46 – 70)
% de cas : coma et encéphalopathie	38 (3/8; âge : 2 – 3 ans)	37 (23/62)	37 (26 – 50)
% de cas : troubles neurologiques et retard de croissance	13 (1/8; difficultés d'apprentissage; pas d'épisode d'encéphalopathie)	10 (6/62)	10 (4 – 20)
% de cas : décès	13 (1/8; gastro-entérite; âge : 17 mois)	16 (10/62)	16 (8 – 26)

NI : non indiqué; SO : sans objet.

Tableau 7 : Résultats notés chez les patients repérés par le dépistage du DACAD par la SM/SM et chez les patients repérés par le tableau clinique

Résultats	SM/SM*	Diagnostic clinique [†]	Écart moyen (IC, 95 %)
	Moyenne (IC, 95 %)		
Taux de détection (cas/année)	5,4 (4,3 – 6,4)	3,8 (1,6 – 6)	1,6 (-4,1 – 7,3)
% d'homozygotie pour la mutation A985G	54 (47 – 61)	81 (70 – 89)	-28 (-38 – -14)
% d'hétérozygotie pour la mutation A985G	34 (28 – 41)	19 (11 – 30)	15 (2 – 26)
% de cas asymptomatiques	96 (92 – 98)	23 (14 – 35)	73 (60 – 82)
% de cas symptomatiques	4 (1 – 9)	76 (64 – 85)	-72 (-82 – -59)
% de cas : décès	2 (1 – 6)	16 (8 – 26)	-13 (-25 – -5)

*Données tirées des tableaux 2 à 4; [†]Données tirées du tableau 6. Voir l'annexe 7 pour le calcul de l'intervalle de confiance à 95 % (IC, 95 %) de la moyenne et de l'écart entre les moyennes.

4.3 Discussion

D'après l'outil d'évaluation QUADAS, la qualité de la plupart des études relevées laissait à désirer (annexe 5). Certaines populations à l'étude n'étaient constituées que de groupes ethniques, ce qui remet en question la validité externe des résultats, les critères de sélection n'ayant pas été décrits dans la plupart des études. De plus, il n'y avait aucune mention du temps écoulé entre l'obtention de résultats positifs au test de dépistage par la SM/SM et le test de confirmation, généralement une analyse de l'ADN ou une mesure de l'activité enzymatique dans les fibroblastes, bien qu'il s'agisse là d'une lacune d'importance secondaire du fait qu'un traitement préventif serait amorcé dès la réception de résultats positifs au test de contrôle (d'après l'expérience du programme de dépistage en Nouvelle-Écosse). Le test de confirmation est indépendant du test de dépistage et est suffisamment fiable pour détecter correctement la maladie. Dans la plupart des études, les méthodes de dépistage, soit par la SM/SM, soit par des tests de confirmation, n'étaient pas assez détaillées pour en permettre la reproduction. Enfin, aucune des études retenues ne faisait état de résultats équivoques ou de résultats intermédiaires ou encore de retraits

Sur les 21 études sélectionnées, 15 portaient sur une évaluation prospective du dépistage du DACAD des acides gras à chaîne moyenne par la SM/SM. À l'exception de celles de Schulze et ses collaborateurs²⁶ et de McCandless et ses collaborateurs³⁴, les autres études ne comportaient pas de suivi des patients qui avaient obtenu des résultats positifs. De plus, les études ne rapportaient généralement que des symptômes, par exemple l'hypoglycémie et les vomissements ou la mort, observés durant la période d'étude dont la durée variait de un an à huit ans. Enfin, nous avons fait notre possible pour trouver et écarter les études qui avaient pour objet les mêmes populations, bien qu'il existe un certain degré d'incertitude à cet égard dans les études retenues.

L'incidence et le taux de détection du DACAD variaient passablement entre les études suivant les populations à l'étude. Ainsi, l'incidence était forte (1/9773 – 1/15 625) dans certaines régions de l'Allemagne, notamment en Bavière, en Bade-Wurtemberg et en Basse-Saxe^{15,26,35}, et dans la partie septentrionale du Royaume-Uni (1/12 600)³⁰. D'autres études sur des populations en Australie ont fait état d'incidences variant de 1/21 294 à 1/68 560, et une étude sur la population japonaise a fait état, elle, d'une incidence de 1/51 100. Il en va de même pour des études menées aux États-Unis dans lesquelles l'incidence variait de 1/8930 à 1/28 571. L'incidence, exprimée en moyenne pondérée, a été estimée à 1/16 667 (IC à 95 % : 1/14 286 – 1/20 000). Il serait donc raisonnable d'évaluer l'incidence du DACAD au Canada à près de 1/16 000, compte tenu de la diversité culturelle de la population, ce qui se traduirait par l'existence d'environ 20 cas sur la population de 330 803 nouveau-nés, enregistrée en 2003-2004⁶⁶.

Comme le DACAD est une maladie mortelle mais susceptible de traitement lorsqu'elle est détectée tôt, la concentration seuil de C8 dans le plasma a été établie à une valeur basse variant entre 0,25 µmol et 1 µmol de manière à permettre le repérage des patients hétérozygotes composites (moyenne de C8 : 4 [IC à 95 % : 0,4 – 7,2]) et des patients homozygotes [moyenne de C8 : 6 [IC à 95 % : 0,9 – 11,6]]. Compte tenu des seuils précédents et dans l'hypothèse de l'absence de faux négatifs, les résultats de cinq études ont révélé que la sensibilité et la spécificité cliniques du test de dépistage étaient de 100 % et de 99,99 % respectivement (tableau 2)^{20,26,29-31}. Étant donné que l'on ne dispose pas de données sur le suivi à long terme, il n'est pas certain que le test de dépistage par la SM/SM ait permis la détection de tous les cas (à savoir tous les faux négatifs déclarés au fil du temps). Dans les études dans lesquelles la concentration seuil de C8 était de 1 µmol, valeur supérieure aux limites inférieures des IC à 95 %

établis pour la concentration moyenne de C8 chez les homozygotes et chez les hétérozygotes composites, il y a un risque de faux négatif. Dans quatre études sur cinq, le pourcentage de vrais positifs parmi les résultats positifs (c'est-à-dire les valeurs prédictives positives qui déterminent les probabilités de présence réelle de la maladie dans les cas de test positif) variait entre 19 % et 57 %^{26,29-31}. Il n'y a que dans une étude²⁰ où l'on a montré que tous les patients qui avaient obtenu des résultats positifs étaient de vrais positifs. Le taux d'erreur de faux positifs variait de 0 % à 0,02 %. Contrairement aux résultats faux négatifs, la présence de quelques cas faux positifs peut se tolérer du fait que ceux-ci seront éliminés par des tests de confirmation ultérieurs, bien que cela entraîne des coûts supplémentaires et cause du stress aux parents. Les tests de confirmation effectués en laboratoire comprennent une mesure des acides organiques dans l'urine, une analyse de l'ADN et une mesure de l'activité enzymatique dans les fibroblastes¹². L'examen de la documentation a révélé l'absence de description des normes de référence dans la plupart des études. Pourtant, il est important, dans le cadre d'un programme national de dépistage, que les autorités s'entendent sur une norme de référence établie comme le meilleur indicateur du DACAD des acides gras à chaîne moyenne pour en confirmer la présence.

Le nombre de faux positifs et les valeurs prédictives positives peuvent varier même en fonction de faibles modifications de la spécificité⁶⁷. Le tableau 8 montre la plage des valeurs prédictives positives du dépistage du DACAD des acides gras à chaîne moyenne par la SM/SM dans la population de 330 803 nouveau-nés, enregistrée en 2003-2004 et dans l'hypothèse des valeurs suivantes : sensibilité de 100 %, incidence de 1/16 000 et spécificité variant entre 99 % et 99,995 %.

Par exemple, en supposant une spécificité de 99,995 %, on devrait enregistrer un test positif par tranche de 37 nouveau-nés, dont 17 donneraient des résultats faux positifs (résultats positifs mais absence du DACAD). Le taux de faux positifs devrait être de l'ordre de 1/19 500. Maintenant, en supposant une spécificité de 99 % (diminution de 0,995 %), on devrait enregistrer 3328 résultats positifs dont 3308 seraient faussement positifs. Le taux de faux positifs serait alors de 1/100. Ainsi, une simple réduction de la spécificité de 99,995 % à 99 % se traduirait par le passage de la valeur prédictive positive de 54 % à 0,6 %. Il importe donc de considérer non seulement la sensibilité mais aussi la spécificité du test de dépistage. La spécificité optimale devrait être établie, à partir de la concentration seuil de C8, de manière telle qu'elle inclue tous les vrais positifs mais pas trop de faux positifs.

Il existe peu de données sur l'état de santé des patients atteints du DACAD des acides gras à chaîne moyenne, repérés par le dépistage néonatal par la SM/SM et celui des patients repérés par le tableau clinique, plus tard, au cours de l'enfance. Entre 1995 et 2005, quatre études portaient sur la comparaison de l'état de santé des patients repérés par le dépistage par la SM/SM avec celui des patients repérés par le tableau clinique (tableau 5)^{23,25,27,29}, et deux autres études se limitaient à l'état de santé des patients repérés par le tableau clinique (tableau 6)^{6,30}. Les taux de détection et l'incidence du DACAD semblent plus élevés dans les groupes de dépistage de la maladie par la SM/SM que dans les groupes de diagnostic clinique (tableau 5)^{23,25,27}. Les données provenant des études sur le dépistage par la SM/SM (tableau 2) et celles provenant des études sur le diagnostic clinique (tableau 5) ne révèlent aucun écart statistiquement significatif (tableau 7), quoique la précision reste à déterminer. Selon l'étude d'Hoffmann et ses collaborateurs²³, tous les cas dépistés par la SM/SM étaient asymptomatiques, tandis que 68 % des cas repérés par le tableau clinique étaient symptomatiques, c'est-à-dire associés à des manifestations comme l'hypoglycémie, les crises d'épilepsie, un retard de croissance ou la mort.

Cependant, en l'absence de suivi, rien ne permet de déterminer si les cas asymptomatiques, dépistés par la SM/SM, ne seraient pas devenus symptomatiques avec le temps. Par contre, il y a un écart significatif en ce qui concerne le taux de mortalité entre le dépistage par la SM/SM (2 % [IC à 95 % : 1 – 6]) et le diagnostic clinique (16 % [IC à 95 % : 8 – 26]) (tableau 7). D'après les données d'Iafolla et ses collaborateurs⁸ et de Touma et Charpentier⁶⁸, publiées antérieurement, 19 % et 25 % respectivement des patients atteints du DACAD mourraient avant la pose du diagnostic.

Tableau 8 : Préviation des valeurs prédictives positives du dépistage du DACAD par la SM/SM dans la population de nouveau-nés, enregistrée au Canada, en 2003-2004

Soit 330 803 naissances en 2003-2004; sensibilité : 100 %; spécificité : 99,99 %; incidence : 1/16 000

	Présence du DACAD des acides gras à chaîne moyenne	Absence du DACAD des acides gras à chaîne moyenne	Total
Test positif	A : 20	D : 33	G : 53
Test négatif	B : 0	E : 330 750	H : 330 750
Total	C : 20	F : 330 783	I : 330 803

Sensibilité : 100 %; spécificité : 99,995 % – 99,00 %

Spécificité (%)	A	D	G	Valeur prédictive positive (%)
99,995	20	17	37	54
99,99	20	33	53	38
99,95	20	165	185	11
99,90	20	331	351	5,7
99,00	20	3308	3328	0,6

A : vrai positif; B : faux négatif; D : faux positif; G : A+D; E : vrai négatif.

Le traitement préventif comprend l'évitement des périodes de jeûne et un apport complémentaire de glucose et de L-carnitine au besoin, bien que l'efficacité du traitement ne soit pas étayée empiriquement par des résultats publiés d'essais comparatifs, hasardeux. Toutefois, dans l'étude de suivi menée par Wilson et ses collaborateurs¹⁰, 41 patients repérés par le diagnostic clinique puis traités ont observé, par la suite, une diminution des symptômes et des effets indésirables, ce qui tendrait à montrer l'efficacité du traitement. La plupart des cas détectés à partir du tableau clinique se sont révélés homozygotes pour la mutation A985G, et la manifestation des symptômes s'expliquait facilement par la réduction de l'activité enzymatique mise en cause dans le DACAD des acides gras à chaîne moyenne²⁹. Il n'y a pas de corrélation étroite entre le génotype et le phénotype clinique⁵. On observe un plus grand nombre de patients hétérozygotes composites dans les groupes de dépistage que dans les groupes de diagnostic clinique, et on ne sait pas pourquoi un plus grand nombre de patients homozygotes sont repérés par le diagnostic clinique que par le dépistage néonatal. Une explication possible serait que seul un sous-groupe de patients atteints du DACAD serait repéré cliniquement et qu'un grand nombre de patients touchés mourraient au cours de la petite enfance, avant même la pose du diagnostic de la maladie. Il se pourrait aussi que le dépistage néonatal détecte tous les cas de déficit biochimique, tandis que le diagnostic clinique rétrospectif ne détecterait que les cas symptomatiques classiques. La détection du DACAD des acides gras à chaîne moyenne repose sur l'augmentation de la concentration plasmatique de C8, signe révélateur du dysfonctionnement du métabolisme

des acides gras. Les facteurs environnementaux comme l'exposition à un stress métabolique, par exemple la sous-alimentation ou une infection virale, et d'autres facteurs génétiques semblent les déterminants les plus importants du passage de l'état asymptomatique à l'état symptomatique de la maladie.

Dans l'ensemble, l'examen clinique a permis de relever des écarts statistiquement significatifs en ce qui concerne le pourcentage de patients homozygotes et de patients hétérozygotes composites pour la mutation A985G, les cas symptomatiques et les cas asymptomatiques ainsi que la mortalité, entre les patients repérés par le dépistage par la SM/SM et les patients repérés par le tableau clinique (tableau 7), et ce, compte tenu des périodes d'étude.

5 ANALYSE ÉCONOMIQUE

5.1 Examen des évaluations économiques

5.1.1 Méthodes

a) Stratégie de recherche documentaire

Nous avons procédé à des recherches recoupées dans les bases de données MEDLINE[®], BIOSIS Previews[®], PASCAL et EMBASE[®], accessibles par le système DIALOG[®] pour recenser des études publiées depuis 1995 à l'aide de descripteurs et de mots clés appropriés. Nous avons élargi le champ de la recherche clinique au moyen de descripteurs pour « inborn errors of metabolism » (maladies enzymatiques). De plus, nous avons utilisé un filtre de recherche afin de limiter le nombre de résultats aux seuls documents économiques pertinents. Nous avons également mené des recherches parallèles dans les bases de données PubMed, CINAHL[®] et Cochrane. Figure à l'annexe 2 la description détaillée de la stratégie de recherche documentaire.

Nous avons aussi activé les services d'alerte périodique offerts dans les bases de données MEDLINE[®], BIOSIS Previews[®] et EMBASE[®] jusqu'en mars 2005. Nos recherches dans les bases de données PubMed, CINAHL[®] et Cochrane ont été mises à jour régulièrement. La dernière mise à jour dans PubMed remonte à août 2005. Une recherche a également été effectuée et actualisée dans la base de données HEED (Health Economic Evaluations Database) à l'aide d'une stratégie de recherche élargie. De plus, nous avons obtenu de l'information sur les coûts pour bâtir le modèle économique en communiquant avec des experts et en consultant les sites Web de l'Institut canadien d'information sur la santé et de l'Ontario Case Costing Initiative.

Enfin, nous avons consulté la documentation parallèle sur les sites Internet d'organismes de réglementation, d'agences d'évaluation des technologies de la santé et d'organismes connexes. Nous avons également interrogé des bases de données spécialisées comme celles du NHS Centre for Reviews and Dissemination de l'université York et du Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information. En dernier lieu, nous avons trouvé de l'information dans Internet à l'aide de moteurs de recherche conçus à cette fin.

b) Critères de sélection

Les études qui contenaient des évaluations économiques n'étaient retenues que si elles répondaient à tous les critères suivants :

- Plan d'étude : évaluation économique complète, par exemple une analyse de minimisation des coûts, une analyse coût-efficacité, une analyse coût-utilité ou une analyse coûts-avantages
- Population : nourrissons ou enfants atteints du DACAD des acides gras à chaîne moyenne
- Intervention : dépistage de la maladie par la SM/SM
- Point de comparaison : comme la SM/SM est la technique préconisée pour le dépistage du DACAD et qu'il n'existe pas de méthode de rechange, le point de comparaison dans la présente étude a donc été l'« absence » de dépistage
- Principaux résultats : évaluation globale du rapport coût-efficacité ou évaluation distincte du coût différentiel ou de l'efficacité différentielle depuis une prise en charge attentiste jusqu'à une prise en charge interventionniste

c) Stratégie d'extraction des données

Deux examinateurs (H.L. et K.T.) ont d'abord trié séparément tous les résumés tirés de la recherche documentaire d'après les critères de sélection. Ils ont ensuite comparé leurs résultats, puis commandé les textes en version intégrale, après quoi ils ont appliqué les mêmes critères pour juger de la pertinence des textes. Les études n'étaient retenues que si les deux examinateurs répondaient par l'affirmative à tous les critères. Dans certains cas, il a fallu établir des consensus.

Les deux mêmes examinateurs ont procédé séparément à l'extraction des données à l'aide d'un formulaire structuré d'extraction de données (annexe 10), qui comprenait des éléments clés comme le plan d'étude, les méthodes et les résultats. Les divergences de points de vue sur l'extraction du contenu ont été résolues par discussion.

d) Stratégie d'évaluation de la qualité

Nous avons évalué la qualité des études retenues à l'aide de la liste de contrôle en 35 points du *British Medical Journal* (BMJ). Cette liste a été conçue au départ pour guider les auteurs et les pairs examinateurs dans l'évaluation d'articles de nature économique, soumis au *Journal*⁶⁹. Elle sert maintenant souvent d'outil d'évaluation de la qualité des analyses économiques.

La liste de contrôle se divise en trois grandes parties : le plan d'étude (7 points), la collecte de données (14 points) ainsi que l'analyse et l'interprétation des résultats (14 points), et chacun des points admet quatre réponses possibles : oui, non, incertain ou sans objet. Figurent à l'annexe 11 les détails de la liste de contrôle ainsi que les résultats de notre évaluation.

e) Méthodes d'analyse des données

Le tableau 9 présente les caractéristiques des études retenues et le tableau 10, les résultats. On trouve également pour chacune des études un tableau synoptique des résultats.

Tableau 9 : Caractéristiques des études économiques

Auteur	Intervention par rapport au point de comparaison	Méthode (plan d'étude, point de vue, horizon temporel)	Lieu	Source de données
Insinga ⁷⁰	Dépistage néonatal du DACAD par rapport à l'absence de dépistage	Étude fondée sur un modèle; point de vue sociétal; horizon d'analyse : la vie	Wisconsin (É.-U.)	Documentation publiée et système de comptabilité analytique du Wisconsin State Laboratory of Hygiene
Venditti ⁷¹	Dépistage néonatal du DACAD par rapport à l'absence de dépistage	Étude fondée sur un modèle; point de vue sociétal; horizons d'analyse : 20 et 70 ans	Pennsylvanie, Ohio, New Jersey, Illinois, Floride et Caroline du Nord (É.-U.)	Programme de dépistage du Wisconsin, Children's Hospital of Philadelphia, dossiers d'une cohorte de 32 patients, entrevue, rapports publiés

5.1.2 Résultats

a) Recherche documentaire

La figure 3 montre le processus de choix des études, depuis la présélection jusqu'à la sélection ou le rejet. La recherche documentaire a permis de relever 289 résumés; sur ce nombre, nous avons commandé les rapports en version intégrale de 29 études qui répondaient aux critères de sélection. Il a été impossible d'obtenir la version intégrale de deux articles : dans un cas, il s'agissait d'affiches inédites dans le cadre d'une conférence; dans l'autre, notre demande est restée sans réponse. Nous avons donc reçu au total 27 études : deux ont été jugées pertinentes du point de vue économique pour notre analyse; vingt-cinq ont été rejetées : dix-neuf pour cause de plan d'étude inapproprié (ex. : efficacité clinique, analyse de politiques en matière de santé, examen de données cliniques ou économiques); six pour cause de populations à l'étude inappropriées (ex. : phénylcétonurie et hypothyroïdie congénitale et DACAD des acides gras à chaîne moyenne; toutes les maladies enzymatiques).

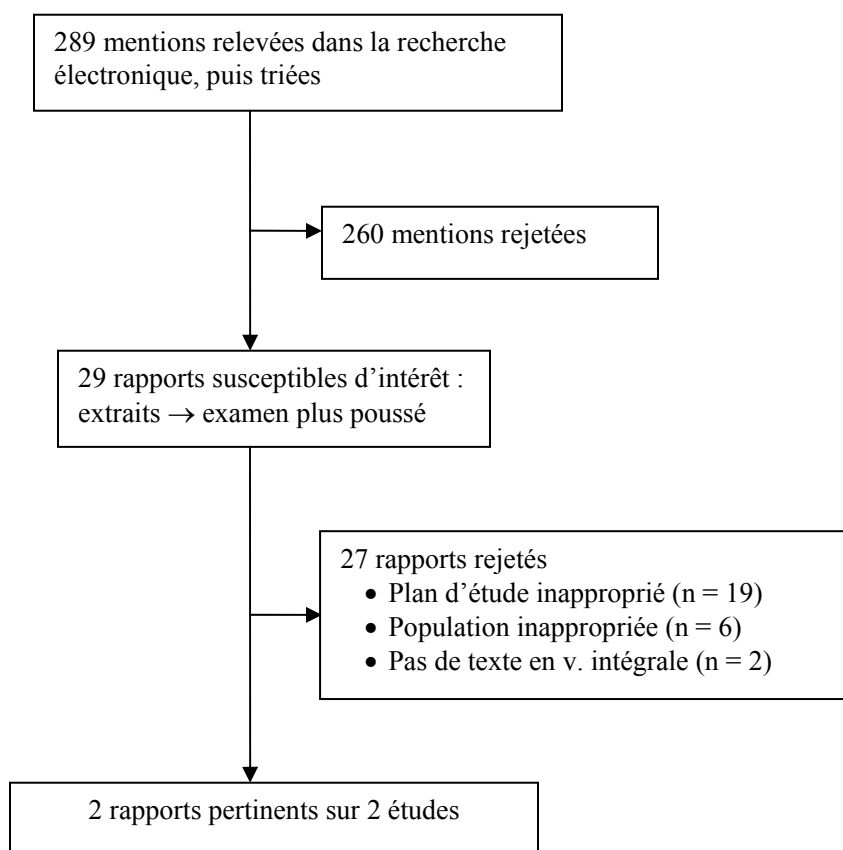
b) Évaluation de la qualité

Comme le montre l'annexe 11, la qualité des deux études examinées était à la fois acceptable et comparable. En ce qui concerne le plan d'étude, les deux études ont satisfait aux sept points inscrits sur la liste de contrôle du BMJ. Quant à la collecte de données, la plupart des points indiqués avaient été pris en compte, mais aucune des deux études ne faisait état des possibilités de productivité, ne discutait de leur pertinence ni n'exposait séparément les données relatives à la quantité de ressources, aux coûts unitaires et aux prix. De plus, les modèles utilisés n'étaient pas suffisamment détaillés. Ces lacunes entachaient donc la transparence des deux études et limitaient l'application des résultats obtenus. Pour ce qui est de l'analyse et de l'interprétation des résultats, la plupart des points indiqués avaient été pris en compte, mais le choix du taux n'était pas justifié. L'on ne donnait pas non plus de détails sur les tests statistiques et sur les intervalles de confiance appliqués aux données stochastiques. Enfin, l'étude d'Insinga et ses collaborateurs⁷⁰ ne faisait pas mention de la plage de valeurs pour les variables utilisées dans l'analyse unidimensionnelle de sensibilité ni des résultats différentiels.

c) Résultats

Les caractéristiques des deux études retenues figurent au tableau 9. Les deux avaient été menées aux États-Unis, présentaient un point de vue sociétal et avaient eu recours à des données brutes, ou primaires, et à des données secondaires. Toutefois, les structures des modèles différaient. L'étude d'Insinga et ses collaborateurs⁷⁰ reposait sur cinq critères relatifs à la santé : l'absence de symptômes, les complications aiguës seulement, les troubles neurologiques légers, les troubles neurologiques graves et la mort, tandis que celle de Venditti et ses collaborateurs⁷¹ portait sur la classification des patients d'après le diagnostic, sans égard à l'état de santé. De plus, le type de coût utilisé dans l'étude d'Insinga et ses collaborateurs⁷⁰ ne semblait pas refléter un point de vue sociétal, comme cela était indiqué dans l'étude de Venditti et ses collaborateurs⁷¹.

Figure 3 : Sélection des données en vue de l'examen économique



Figurent au tableau 10 les résultats des études, y compris ceux des scénarios de référence et des analyses de sensibilité. Insinga et ses collaborateurs⁷⁰ dans leur étude ont fait état d'un rapport coût-efficacité différentiel (RCED) de 41 862 \$US par année de vie pondérée par la qualité (QALY); autrement dit, chaque QALY additionnelle, gagnée par le dépistage coûterait au système de santé 41 862 \$ US de plus pour une cohorte de 100 000 bébés. Les auteurs ont supposé une espérance de vie de 65 ans. Dans l'étude de Venditti et ses collaborateurs⁷¹, le RCED était d'environ 5600 \$US par QALY sur un horizon de 20 ans et de 100 \$US par QALY sur un horizon de 70 ans. L'écart énorme de coûts entre les deux périodes prévisionnelles s'expliquerait en grande partie par une diminution des séquelles cliniques sur la période supplémentaire de 50 ans.

Dans les deux études, les chercheurs ont procédé à une analyse de sensibilité afin d'évaluer la robustesse du modèle. Insinga et ses collaborateurs⁷⁰ ont réalisé une analyse de seuil pour quatre variables : l'efficacité du diagnostic et du traitement précoces, le coût différentiel du test de dépistage par la SM/SM, la sensibilité du test de dépistage et l'incidence du DACAD des acides gras à chaîne moyenne. Les résultats des scénarios de référence se sont montrés très sensibles aux variations des paramètres précédents; en effet, pour qu'il y ait intersection du seuil de 50 000 \$ par QALY (c'est-à-dire pour que le RCED du « dépistage » par rapport à l'« absence de dépistage » soit supérieur à 50000 \$ par QALY), l'analyse a révélé que l'efficacité du diagnostic et du traitement précoces devait être égale ou inférieure à 36 %; que le coût différentiel du test par rapport aux programmes actuels de dépistage néonatal devait être égal ou inférieur à 13,05 \$ par enfant; que la sensibilité du test de dépistage devait être égale ou inférieure à 28 % et que l'incidence de la maladie devait être inférieure à 1,4/100 000, mais il s'agit là toutes de valeurs irréalistes. Des modifications de ces variables dans leur plage de valeurs n'auront donc aucune incidence sur le rapport coût-efficacité du dépistage néonatal du DACAD, comme le montrent les résultats des scénarios de référence.

Tableau 10 : Résultats des études économiques retenues

Auteur (pays)	Unité monétaire Année	Résultats du scénario de référence	Résultats de l'analyse de sensibilité	Conclusion
Insinga (É.-U.) ⁷⁰	Dollars américains 2001	RCED : 41 862 \$ par QALY (la vie)	Résultats du scénario de référence : très sensibles aux variations de coût du test de dépistage, de la sensibilité, de l'incidence sous-jacente du DACAD et de l'efficacité du diagnostic et du traitement précoces	Au Wisconsin, le dépistage du DACAD par la SM/SM semble rentable; des analyses ultérieures devraient examiner le rapport coût-efficacité d'autres formes de suivi et de traitement du DACAD et d'autres maladies inscrites au programme.
Venditti (É.-U.) ⁷¹	Dollars américains 2001	RCED : 11 000 \$ par année de vie gagnée (sur un horizon de 20 ans); 300 \$ par année de vie gagnée (sur un horizon de 70 ans); 5600 \$ par QALY (sur un horizon de 20 ans); 100 \$ par QALY (sur un horizon de 70 ans)	En général, pas de dépassement du seuil théorique (50 000 \$ par QALY) par les variations des éléments d'entrée du modèle dans des plages de valeurs plausibles	D'après le modèle de simulation, le dépistage néonatal du DACAD permet une réduction de la morbidité et de la mortalité à un coût différentiel inférieur à la plage de coûts d'interventions acceptées en soins de santé; toujours d'après le modèle, presque tous les coûts additionnels du dépistage seraient annulés par les séquelles évitées au bout de 70 ans.

Venditti et ses collaborateurs⁷¹ se sont penchés davantage sur le degré de sensibilité de leur étude en réalisant diverses analyses, dont une analyse unidimensionnelle de sensibilité, une analyse de seuil, une analyse bidimensionnelle de sensibilité et une analyse probabiliste de sensibilité. D'après l'analyse unidimensionnelle de sensibilité sur un horizon de 20 ans, les résultats du scénario de référence se sont montrés insensibles aux variations et sont restés inférieurs à 10 000 \$ par QALY sur des plages étendues de valeurs touchant la plupart des variables, dont la prévalence du DACAD des acides gras à chaîne moyenne, la sensibilité, la spécificité, le risque de mortalité et le taux d'actualisation. Par ailleurs, tout comme dans l'étude d'Insinga et ses collaborateurs⁷⁰, l'analyse de seuil a révélé que le RCED dépassait la limite de 50 000 \$ par QALY seulement si le poids de l'utilité accordé au test de dépistage du DACAD était égal ou inférieur à 0,76, si le pourcentage de cas asymptomatiques était égal ou inférieur à 76 % ou si le test de dépistage coûtait plus de 14,90 \$. À cela s'ajoute une analyse bidimensionnelle de sensibilité (prévalence par rapport au coût de dépistage; sensibilité par rapport à la spécificité). Sur un horizon de 70 ans, le RCED ne dépassait jamais le seuil lorsque la prévalence du DACAD se situait entre 1/10 000 et 1/20 000 et que le coût de dépistage par enfant était inférieur à 20 \$. Sur l'horizon de 20 ans, il y avait dépassement du seuil lorsque le coût du test de dépistage dépassait 11,20 \$ et que la prévalence était de 1/20 000. Dans les deux cas, le RCED était plus sensible au coût de dépistage lorsque la prévalence était de 1/50 000. En outre, l'analyse bidimensionnelle de sensibilité et de spécificité a montré que le RCED sur l'horizon de 20 ans dépassait le seuil de 50 000 \$ par QALY si la sensibilité et la spécificité du test diminuaient et passaient à 0,975 et à 0,995 respectivement. Enfin, d'après l'analyse probabiliste de sensibilité, le RCED s'établissait à 5 600 \$ (IC à 95 % : < 0 \$ - 17 100 \$) par QALY sur l'horizon de 20 ans et à 100 \$ (IC à 95 % : < 0 \$ - 6 900 \$) par QALY sur l'horizon de 70 ans comparativement à l'absence de dépistage. Exprimé en fonction des années de vie gagnées, le RCED était de 11 000 \$ (IC à 95 % : < 0 \$ - 33 800 \$) sur l'horizon de 20 ans et de 300 \$ (IC à 95 % : < 0 \$ - 13 000 \$) sur l'horizon de 70 ans.

5.1.3 Discussion

Dans l'ensemble, les deux études arrivent à la même conclusion : le dépistage du DACAD des acides gras à chaîne moyenne par la SM/SM semble rentable par rapport à l'absence de dépistage. En fait, le résultat final repose sur l'hypothèse selon laquelle il serait avantageux, pour un programme de soins de santé, de procéder au dépistage de la maladie si le RCED est inférieur au seuil coût-efficacité (CE) de 50 000 \$US par QALY. De leur côté, Laupacis et ses collaborateurs¹ ont proposé une fourchette élargie de seuils, applicable au contexte canadien. Ainsi, l'adoption d'une intervention se montre avantageuse si le rapport CE est égal ou inférieur à 20 000 \$CA/QALY; assez avantageuse si le rapport se situe entre 20 000 \$CA/QALY et 100 000 \$CA/QALY; et peu avantageuse si le rapport est supérieur à 100 000 \$CA/QALY. Un examen exhaustif des seuils CE a déjà été publié².

L'écart du RCED entre les deux études s'explique par différents facteurs, notamment par la structure des modèles, les valeurs des paramètres, les horizons temporels et le territoire sur lequel les études se sont déroulées. Chacune comporte des points forts et des points faibles.

a) **Points forts**

Tout d'abord, dans les deux études, les auteurs ont eu recours à l'instrument QALY pour mesurer l'efficacité de différentes solutions de rechange en soins de santé.

De plus, les deux études ont porté sur un horizon temporel fondé sur la vie, ce qui est plus réaliste qu'un horizon temporel à court terme.

Finalement, les chercheurs ont tenu compte, dans les deux études, des coûts additionnels de soins de santé après le dépistage, inhérents au coût total du dépistage de la maladie chez les nouveau-nés.

b) Points faibles

Premier point faible : même si, dans les deux études, on prétendait avoir un point de vue sociétal dans l'analyse économique, ni l'une ni l'autre n'ont tenu compte des QALY évaluées par les membres des familles touchées (ex. : les parents), que ce soit selon les scénarios de dépistage ou d'absence de dépistage. De plus, les QALY ont été calculées à partir de données secondaires plutôt que de données brutes.

Autre point faible : le manque de transparence quant à la collecte de données. Aucune des deux études n'ont fait mention des ressources utilisées ou des coûts unitaires.

5.2 Analyse économique de base

Compte tenu des faiblesses des évaluations économiques existantes et de l'absence d'analyse économique applicable au contexte canadien, il a d'abord fallu procéder à une analyse économique de base. Les données provenant du volet clinique du présent rapport ainsi que de sources canadiennes pertinentes visaient à répondre à la question suivante : est-ce que le dépistage du DACAD des acides gras à chaîne moyenne par la SM/SM au Canada est rentable?

5.2.1 Méthodes

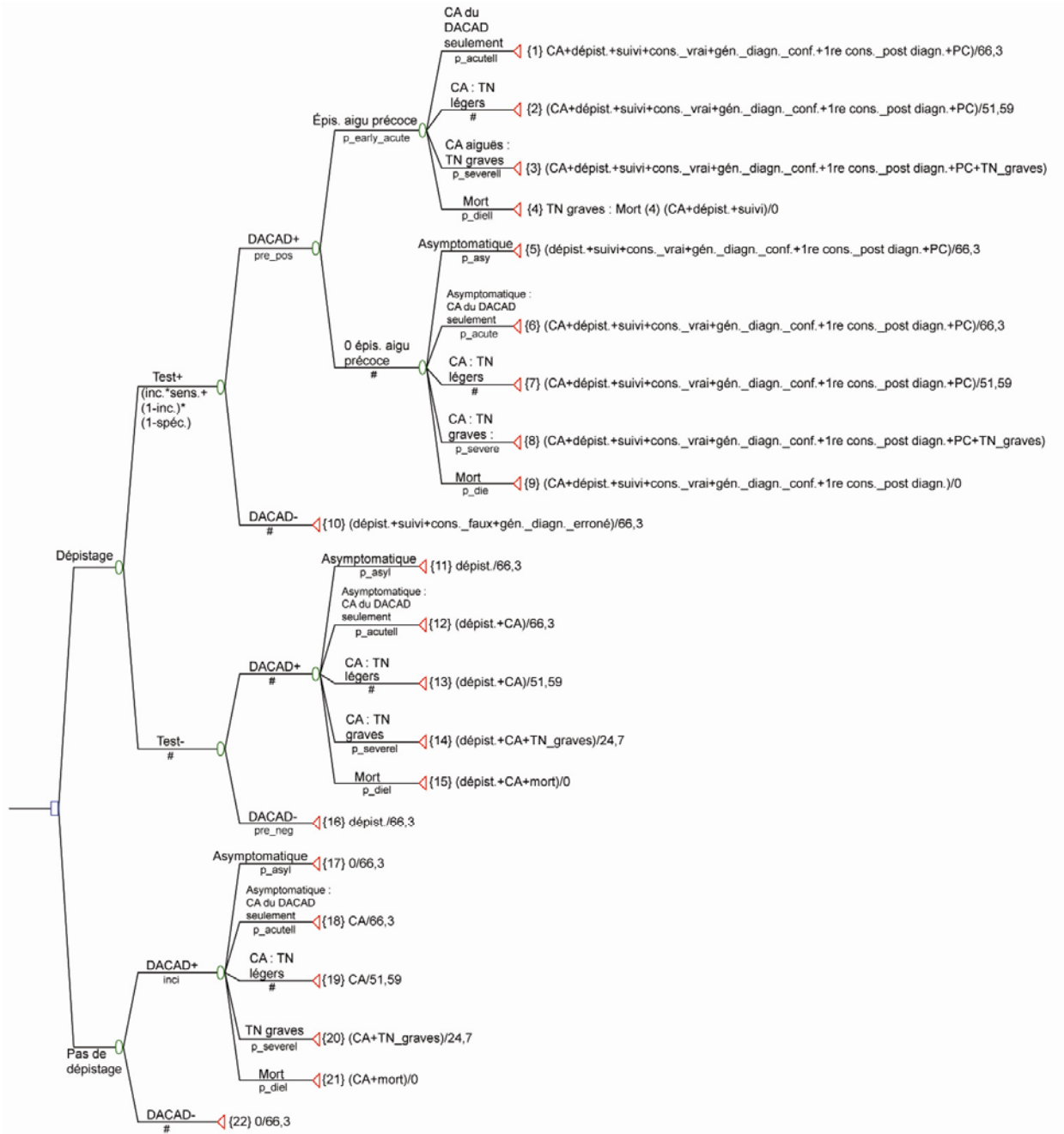
a) Aperçu

Nous avons réalisé une analyse coût-efficacité fondée sur un modèle dans laquelle l'efficacité et les coûts de dépistage étaient comparés à ceux de l'absence de dépistage (figure 4). Les résultats sont exprimés en coût différentiel, en efficacité différentielle et, le cas échéant, en rapport coût-efficacité différentiel.

Les principaux facteurs pris en compte dans l'évaluation économique étaient la population, l'intervention, le point de comparaison, le point de vue de l'étude, l'horizon temporel, les résultats cliniques, l'utilisation des ressources, l'actualisation et les éléments d'incertitude.

- Sur deux cohortes supposées et comparables de nouveau-nés, l'une a été soumise au dépistage; l'autre, non.
- La valeur d'un programme de dépistage dépend non seulement de la détection des cas de DACAD, mais aussi de la qualité des soins de santé fournis après le dépistage pour prévenir les manifestations indésirables. Aussi la présente analyse économique tient-elle compte du suivi et d'autres soins de santé nécessaires.
- Il existe un programme de dépistage du DACAD par la SM/SM dans trois provinces au Canada. Le point de comparaison a donc été dans l'étude l'absence de dépistage. Afin de nous assurer de la comparabilité des éléments entre les deux situations, nous avons tenu compte des coûts relatifs aux soins de santé, associés à l'absence de dépistage.

Figure 4 : Arbre de décision : le dépistage par rapport à l'absence de dépistage



CA : complications aiguës; conf. : confirmé; cons. : consultation; dépist. : dépistage; diagn. : diagnostic; épis. : épisode; inc. : incidence; gén. : généticien; nég : négatif; PC : prise en charge; pos. : positif; sens. : sensibilité; spéc. : spécificité; TN : troubles neurologiques

- L'analyse repose sur les coûts médicaux directs, assumés par le système public de santé. Étant donné l'absence de coûts médicaux indirects, il a été impossible de présenter un point de vue sociétal.

- Nous avons essayé de tenir compte de tous les coûts et de tous les résultats cliniques possibles, liés au DACAD, tout au long de la vie de la cohorte afin de refléter la véritable incidence économique du dépistage néonatal de la maladie. La durée de vie choisie a été établie en fonction de l'espérance de vie actuelle au Canada.
- Les manifestations aiguës du DACAD ont été traitées comme des résultats à court terme, tandis que les résultats à long terme comprenaient les risques de troubles neurologiques légers ou graves ou de mort et les chances de maladie asymptomatique ou de rétablissement après un épisode aigu (annexe 12).
- Les ressources considérées dans le contexte d'un système public de santé étaient liées au dépistage néonatal, aux manifestations cliniques aiguës et aux résultats cliniques irréversibles (annexe 13). Nous n'avons tenu compte, dans l'analyse, que des coûts médicaux directs.
- Les ressources considérées dans le dépistage néonatal comprenaient le test de dépistage, le suivi, les consultations cliniques après le dépistage, le diagnostic, les consultations après le diagnostic et les consultations médicales périodiques.
- Les ressources considérées dans le traitement des manifestations cliniques aiguës comprenaient le transport du patient, les services médicaux, les tests de diagnostic, le séjour au service de soins intensifs puis à un service de soins actifs. Nous avons supposé que tous les épisodes aigus s'étaient produits au cours de la première année de vie et qu'ils nécessitaient l'hospitalisation.
- Les ressources considérées dans le traitement des résultats cliniques irréversibles (absence de symptômes, complications aiguës seulement, troubles neurologiques légers ou graves) à long terme comprenaient les soins de santé prolongés. Compte tenu des contraintes de temps, nous avons supposé que les troubles neurologiques légers n'entraînaient pas de coûts médicaux directs additionnels, tandis que les troubles neurologiques graves, eux, nécessitaient des examens médicaux périodiques, des consultations cliniques et une éducation spécialisée.
- Tant les coûts que les résultats cliniques ont été actualisés à un taux annuel de 3 % de manière à refléter la diminution de leur importance au fil du temps. Les valeurs des coûts et des résultats cliniques indiquées aux années « t » diminuent du fait que celles-ci sont multipliées par le facteur $1/(1+r)^t$, où « r » représente le taux d'actualisation choisi.
- L'évaluation des éléments d'incertitude se fait à partir d'une analyse du scénario le plus optimiste et du scénario le plus pessimiste ainsi que d'analyses unidimensionnelle et bidimensionnelle de sensibilité. Les données nécessaires aux analyses de sensibilité proviennent du volet clinique du présent rapport, de différentes évaluations, d'articles publiés et de communications personnelles avec des experts.

b) Structure du modèle

Un modèle analytique de type arbre de décision a été conçu à partir de l'évolution naturelle du DACAD des acides gras à chaîne moyenne, de l'incidence du dépistage néonatal sur le système de soins de santé et de données pertinentes sur la maladie (figure 4). Le modèle montre les différentes voies possibles, de même que les conséquences probables. Des évaluations distinctes de coûts et d'efficacité ont été établies pour chaque groupe de patients présentant des conséquences différentes. Ensuite, après avoir multiplié ces évaluations par des valeurs plausibles de probabilité, puis additionné les résultats, nous avons été en mesure d'évaluer le coût total et l'efficacité du dépistage par rapport à l'absence de dépistage.

Seize voies possibles sont rattachées au dépistage dans le modèle et six voies, à l'absence de dépistage. Celles qui sont rattachées au dépistage se distinguent les unes des autres par les résultats du test (positifs ou négatifs), la présence réelle ou non du DACAD (test positif ou faux

positif), le moment d'apparition d'un épisode aigu (précoce ou tardif) ou les conséquences à long terme pour la santé (absence de symptômes, complications aiguës seulement, troubles neurologiques légers ou graves, mort). Celles qui sont rattachées à l'absence de dépistage se distinguent les unes des autres par la présence ou l'absence du DACAD ou les conséquences à long terme pour la santé.

Principaux paramètres et éléments d'entrée du modèle :

- fiabilité du test dépistage : sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative (annexe 14);
- risques de résultats cliniques selon les scénarios de dépistage ou d'absence de dépistage : probabilités de manifestations aiguës, de rétablissement après un épisode aigu, de troubles neurologiques ou de mort par suite d'un épisode aigu (annexe 12).

Résultats économiques exprimés en :

- coûts escomptés du dépistage par rapport à ceux de l'absence de dépistage;
- efficacité escomptée du dépistage par rapport à l'efficacité escomptée de l'absence de dépistage, mesurée d'après le nombre de QALY gagnées, d'années de vie gagnées, de cas détectés avant l'apparition de symptômes et d'hospitalisations évitées ainsi que par la diminution de la morbidité et de la mortalité;
- rapport coût-efficacité différentiel du dépistage par rapport à l'absence de dépistage.

c) Valeurs des paramètres et hypothèses

Les valeurs des paramètres utilisées dans les scénarios de référence et les hypothèses posées à cet égard figurent à l'annexe 14 (probabilités d'apparition de différents résultats cliniques indésirables, indiquées à l'annexe 12). Il s'agit d'estimations ponctuelles. Les données cliniques reposent sur les résultats du volet clinique du présent rapport, tandis que les données sur les coûts proviennent du programme de dépistage de la Nouvelle-Écosse. Une analyse de sensibilité a été réalisée afin d'évaluer l'incidence de la variation des principaux paramètres sur les résultats économiques du dépistage.

Le calcul des valeurs de certains paramètres liés aux coûts figure en détail à l'annexe 13. Les mêmes valeurs ont été attribuées à ces paramètres, que ce soit selon les scénarios de dépistage ou d'absence de dépistage. Par exemple, nous avons supposé que les coûts relatifs aux soins de santé associés aux épisodes cliniques aigus ne variaient pas, peu importe que le DACAD des acides gras à chaîne moyenne ait été détecté ou non avant l'apparition des symptômes.

Le protocole de suivi de l'état de santé des patients atteints du DACAD provient du programme de dépistage de la Nouvelle-Écosse (Nova Scotia Newborn Screening Service), à Halifax (K.D.; observations inédites, 2005). Le nombre de consultations auprès de professionnels de la santé et leur durée sont présentées à l'annexe 15. Les données ont servi à l'estimation du coût des consultations après le dépistage, des consultations après le diagnostic et des consultations périodiques à vie. Les coûts à vie par cas varient en fonction de différents résultats cliniques, comme le montrent le modèle d'arbre de décision et l'annexe 16.

d) Analyse de sensibilité

Afin de vérifier la robustesse des scénarios de référence, nous avons élaboré deux scénarios : l'un très optimiste, l'autre très pessimiste, et nous avons réalisé deux analyses de sensibilité : l'une unidimensionnelle, l'autre bidimensionnelle (annexe 17).

Scénario le plus optimiste

- Incidence du DACAD des acides gras à chaîne moyenne élevée : 1/14 286 (examen clinique, tableau 2); valeur prédictive positive proportionnelle à l'incidence : 41 % (estimation; formule présentée dans les notes complémentaires à l'annexe 14)
- Probabilité de maladie asymptomatique : 98 % pour le dépistage; 14 % pour l'absence de dépistage (examen clinique, tableau 7)
- Probabilité de mort associée à la maladie : 1 % pour le dépistage; 26 % pour l'absence de dépistage (examen clinique, tableau 7)
- Probabilité de complications aiguës : 1 % pour le dépistage; 50 % pour l'absence de dépistage

Scénario le plus pessimiste (mêmes sources de données que celles pour le scénario précédent)

Les paramètres suivants penchent en faveur de l'absence de dépistage.

- Incidence du DACAD des acides gras à chaîne moyenne, faible : 1/20 000; valeur prédictive positive proportionnelle à l'incidence : 33 %
- Probabilité de maladie asymptomatique : 92 % pour le dépistage; 35 % pour l'absence de dépistage
- Probabilité de mort associée à la maladie : 6 % pour le dépistage; 8 % pour l'absence de dépistage
- Probabilité de complications aiguës : 2 % pour le dépistage; 47,5 % pour l'absence de dépistage

Analyse unidimensionnelle de sensibilité

L'analyse unidimensionnelle de sensibilité vise à évaluer l'influence des six paramètres suivants sur les résultats relatifs aux scénarios de référence à partir de variations plausibles de leur valeur (sources de données indiquées à l'annexe 14).

- Spécificité du test de dépistage du DACAD : 99,95 % à 99,995 %
- Incidence du DACAD (chez les nouveau-nés) : 1/20 000 à 1/14 286
- Coût du dépistage : 0,50 \$CA à 5,60 \$CA par cas
- Coûts relatifs aux soins de santé, associés au suivi de la maladie (coûts de la prise en charge) : 1500 \$ à 4000 \$ par cas de DACAD
- Coûts associés aux épisodes aiguës : 10 000 \$ à 20 000 \$ par cas, par épisode
- Coûts médicaux directs associés aux troubles neurologiques graves : 100 000 \$ à 250 000 \$ par cas, pendant toute la vie

Analyse bidimensionnelle de sensibilité

L'analyse bidimensionnelle de sensibilité vise à évaluer l'effet de la variation simultanée de deux paramètres sur le rapport coût-efficacité du dépistage. D'après l'analyse unidimensionnelle de sensibilité, les paramètres suivants influent fortement sur le RCED. C'est pourquoi nous avons retenu les deux combinaisons suivantes :

- le coût du dépistage et la spécificité;
- le coût du dépistage et les coûts associés aux épisodes aiguës.

5.2.2 Résultats

a) Scénarios de référence

Les résultats présentés selon les scénarios de référence, dans le contexte d'un système public de santé, étaient exprimés en coûts escomptés, en efficacité escomptée et en rapports coût-efficacité différentiels du dépistage par rapport à l'absence de dépistage (tableau 11).

Coûts escomptés

Dans le scénario de dépistage, le coût total s'élevait à 934 922,97 \$ pour une cohorte de 330 803 nouveau-nés, sur un horizon de 77 ans. Une grande partie de ce coût était attribuable au dépistage lui-même (84,92 %). Les autres coûts s'expliquaient par le suivi des patients qui avaient obtenu des résultats positifs au test de dépistage du DACAD des acides gras à chaîne moyenne mais qui ne présentaient pas de symptômes (5,35 %), par le suivi des bébés qui avaient obtenu des résultats faux positifs au test de dépistage (5,36 %), par la prestation de soins aux patients qui avaient connu des épisodes aigus (3,09 %) et par la prestation de soins prolongés aux patients qui étaient atteints de troubles neurologiques graves (1,27 %).

Dans le scénario d'absence de dépistage, le coût total s'élevait à 450 520,55 \$ pour une cohorte de 330 803 nouveau-nés (même population que précédemment) sur un horizon de 77 ans. Les coûts étaient attribuables à la prestation de soins aux patients qui avaient connu des épisodes aigus (56,52 %) et à la prestation de soins prolongés aux patients qui étaient atteints de troubles neurologiques graves (43,48 %).

Efficacité escomptée

En supposant qu'on ait une cohorte de 330 803 nouveau-nés au Canada ainsi qu'un certain nombre d'autres facteurs, on dénombrerait environ 20 cas de DACAD des acides gras à chaîne moyenne.

Dans le scénario de dépistage, 18,48 cas étaient détectés avant l'apparition de symptômes. Comme la détection précoce diminue les risques de résultats cliniques indésirables, le nombre d'épisodes aigus a été estimé à 1,75; la morbidité due au DACAD était de 0,12 (0,06 pour les troubles neurologiques légers et 0,06 pour les troubles neurologiques graves) et la mortalité due au DACAD était de 0,64. Exprimé en QALY, le dépistage se traduisait par 21 932 152,77 années pour la cohorte ou par 66,30 années par cas.

Dans le scénario d'absence de dépistage, le DACAD était cause de 15,28 épisodes aigus, de 2,00 cas de maladie et de 3,18 décès. Quant au nombre de QALY, il s'établissait à 21 931 971,53 années pour la cohorte ou à 66,30 années par cas.

Résultats différentiels

Les résultats différentiels représentent l'écart de coûts liés à l'utilisation des ressources ainsi que la différence de résultats cliniques notés dans la cohorte hypothétique entre le dépistage et l'absence de dépistage (tableau 11).

Tableau 11 : Estimation des coûts et résultats cliniques selon les scénarios de référence

Ressources	Coût unitaire (\$CA)	Dépistage		Absence de dépistage		Résultats différentiels
		Utilisation	Coût total (\$CA)	Utilisation	Coût total (\$CA)	
Dépistage	2,40	330 803,00	793 927,20	0	0	793 927,20
Suivi						
• Type A*	2764,00	18,10	50 028,40	0	0	50 028,40
• Type B†	35,00	0,26	9,10	0	0	9,10
• Type C‡	795	0,38	302,10	0	0	302,10
• Type D**	1515,00	33,08	50 116,20	0	0	50 116,20
Épisode aigu	16 450,00	1,75	28 787,50	15,48	254 646,00	-225 858,50
Soins prolongés : troubles neuro. graves	195 874,55	0,06	11 752,47	1,00	195 874,55	-184 122,08
Autres (exploration : causes de décès)	1000,00	0	0	3,18	3180,00	-3180,00
Total			934 922,97		450 520,55	484 402,42
Résultats cliniques						
Bébés en santé		330 783		330 783		0
Cas de DACAD		20		20		0
N ^{bre} total années de vie		25 471 781,36		25 471 574,36		207,00
N ^{bre} moyen années de vie par cas		77,00		77,00		
QALY		21 932 152,77		21 931 971,53		181,24
QALY par cas		66,30		66,30		
Cas détectés avant apparition des symptômes		18,48		0		18,48
Hospitalisation		1,75		15,28		-13,73
Morbidité		0,12		2		-1,88
• Troubles neuro. +		0,06		1		-0,94
• Troubles neuro. +++		0,06		1		-0,94
Mort		0,64		3,18		-2,54

* Comprend le coût du suivi, de la consultation après le dépistage, du diagnostic, de la consultation après le diagnostic et des soins de santé courants pour la surveillance de l'état de santé des patients atteints du DACAD des acides gras à chaîne moyenne; s'applique aux patients atteints d'une maladie avérée mais asymptomatique (dans le modèle, le groupe comprend les patients rendus aux points d'aboutissement 1, 2, 3, 5 à 8).

† Comprend le coût du suivi; s'applique aux patients qui ont succombé à un épisode aigu précoce mais chez qui la maladie a été confirmée par la suite (dans le modèle, le groupe comprend les patients rendus au point d'aboutissement 4).

‡ Comprend tous les coûts indiqués pour le type A, sauf ceux liés aux soins de santé courants, prévus pour la surveillance des cas; s'applique aux patients qui ont succombé à un épisode aigu, attribuable au DACAD des acides gras à chaîne moyenne mais chez qui la maladie avait déjà été détectée (dans le modèle, il s'agit du groupe de patients rendus au point d'aboutissement 9).

** Comprend le coût du suivi, de la consultation après le dépistage, du diagnostic; s'applique aux patients qui ont obtenu des résultats faux positifs (dans le modèle, il s'agit du groupe de patients rendus au point d'aboutissement 10).

Sur le plan des ressources, les résultats différentiels étaient positifs en ce qui concerne le coût du dépistage et le coût du suivi, coûts inexistant dans le groupe d'absence de dépistage. Par contre, les résultats différentiels étaient négatifs en ce qui concerne les coûts associés aux épisodes aigus, aux soins prolongés pour les troubles neurologiques graves et à l'exploration des causes de décès. Le dépistage, il va de soi, employait plus de ressources pour le dépistage et le suivi, mais en utilisait moins pour le traitement de résultats indésirables découlant d'événements cliniques. Le montant total des ressources utilisées pour le dépistage était deux fois plus grand que celui consacré à l'absence de dépistage.

Sur le plan des résultats cliniques, les résultats différentiels étaient positifs en ce qui concerne le nombre total d'années de vie (207,00) et le nombre de QALY (181,24), tandis que les résultats différentiels associés à la morbidité et à la mortalité étaient négatifs, ce qui indique que le dépistage donne de meilleurs résultats cliniques que l'absence de dépistage.

Dans l'ensemble, le dépistage utilisait plus de ressources, mais il donnait également de meilleurs résultats cliniques que l'absence de dépistage. Pour ce qui du coût différentiel par QALY gagnée, le RCED dans le scénario de référence était de 2514,02 \$, valeur inférieure au seuil de 20 000 \$CA proposé par Laupacis et ses collaborateurs¹, ce qui donne à penser que l'intervention est rentable. Les RCED calculés pour différents résultats cliniques figurent au tableau 13.

b) Analyse de sensibilité

Scénario le plus optimiste et scénario le plus pessimiste

Selon les deux scénarios, le dépistage utilisait plus de ressources que l'absence de dépistage, mais il se soldait par de meilleurs résultats cliniques (tableau 12). En ce qui concerne le coût différentiel, il était de 389 117,88 \$ dans le scénario le plus optimiste et de 596 075,26 dans le scénario le plus pessimiste. Quant au nombre différentiel de QALY gagnées par le dépistage par rapport à l'absence de dépistage, il s'élevait à 378,46 années dans le scénario le plus optimiste et à 52,33 années dans le scénario le plus pessimiste. Pour ce qui est des RCED, s'ils étaient exprimés en coût différentiel par QALY gagnée, ils s'établissaient à 928,11 \$ et à 11 456,10 \$ dans le scénario le plus optimiste et dans le scénario le plus pessimiste respectivement. Les deux valeurs sont inférieures au seuil de 20 000 \$CA, ce qui indique que le dépistage est rentable dans les deux scénarios. Les RCED calculés pour différents résultats cliniques figurent au tableau 13.

Analyse unidimensionnelle de sensibilité

Après avoir fait varier les valeurs des six paramètres indiqués antérieurement, dans un ordre séquentiel, nous avons calculé le RCED pour chacun des cas et l'avons exprimé en coût différentiel par QALY gagnée par le dépistage par rapport à l'absence de dépistage.

Le RCED s'est révélé plus ou moins sensible aux paramètres utilisés (tableau 14). Par exemple, le RCED s'est montré plus sensible aux variations de coût du dépistage et de la spécificité qu'aux variations d'autres paramètres. Ainsi, si le coût du dépistage variait de 0,50 \$ à 5,60 \$, le RCED oscillait entre une valeur négative (< 0; valeur dominante) et 6963,40 \$. Si la spécificité du test de dépistage augmentait et passait de 99,95 % à 99,995 %, le RCED, lui, diminuait et passait de 3094,66 \$ à 2077,96 \$.

Tableau 12 : Estimation des coûts et résultats cliniques selon le scénario le plus optimiste et le scénario le plus pessimiste

	Scénario le plus optimiste			Scénario le plus pessimiste		
	Dépistage	Absence de dépistage	Résultats différentiels	Dépistage	Absence de dépistage	Résultats différentiels
Ressources (\$CA)						
Dépistage	793 927,20		793 927,20	793 927,20		793 927,20
Suivi	109 893,44		109 893,4	90 840,85		90 840,85
Épisode aigu	26 320,00	327 519,50	-301 199,50	34 216,00	176 837,50	-142 621,50
Soins prolongés pour troubles neurologiques graves	13 711,22	227 214,48	-213 503,26	9 989,60	154 740,89	-144 751,29
Autres		6020,00	-6020,00		1320,00	-1320,00
Total	94 3851,86	55 473,98	389 117,88	928 973,65	332 898,39	596 075,26
Résultats cliniques						
Bébés en santé	330 780	330 780		330 786	330 786	
Cas de DACAD	23	23		17	17	
N ^{brc} total d'années de vie	25 471 790,02	25 471 353,52	436,50	25 471 741,23	25 471 719,686	21,55
N ^{brc} moyen d'années de vie par cas	77	77,00	0	77,00	77,00	0
QALY	21 932 153,00	21 931 774,54	378,46	21 932 159,26	21 932 106,931	52,33
QALY par cas	66,30	66,30	0	66	66,30	0
Cas détectés avant l'apparition des symptômes	21,78	0	21,78	14,77	0	14,77
Hospitalisation	1,60	19,91	-18,31	2,08	10,75	-8,67
Morbidité	0,14	2,32	-2,18	0,1	1,58	-1,48
• Troubles neurologiques légers	0,07	1,16	-1,09	0,05	0,79	-0,74
• Troubles neurologiques graves	0,07	1,16	-1,09	0,05	0,79	-0,74
Mort	0,52	6,02	-5,50	1,16	1,32	-0,16

Tableau 13 : Le RCED selon trois scénarios

Efficacité	RCED (\$CA en fonction de l'efficacité)		
	Référence	Optimiste	Pessimiste
N ^{bre} d'années de vie gagnées	2201,09	804,69	27 821,43
N ^{bre} de QALY gagnées	2514,02	928,11	11 456,10
Cas détectés avant l'apparition des symptômes	24 654,44	16 127,30	40 590,55
Hospitalisation due à des épisodes aigus évités	33 183,83	19 183,65	69 149,08
Morbidité évitée	242 347,89	161 125,09	405 082,76
Troubles neurologiques légers évités	480 733,16	323 315,28	816 058,01
Troubles neurologiques graves évités	480 733,16	323 315,28	816 058,01
Mort évitée	179 337,25	63 669,03	3 625 461,73

Bref, le RCED diminuait en fonction de l'augmentation de la spécificité, du taux d'incidence, des coûts associés aux épisodes aigus et aux troubles neurologiques graves. Par contre, il augmentait en fonction de l'augmentation des coûts du dépistage et de la prise en charge. Toutes les fois que nous avons fait varier les différents paramètres dans des plages de valeurs plausibles, les RCED étaient inférieurs au seuil de 20 000 \$CA.

Analyse bidimensionnelle de sensibilité

Le RCED a été calculé en fonction de la spécificité et du coût du dépistage (tableau 15). À un coût de 0,50 \$, le RCED a montré que le dépistage dominait (< 0) lorsque la spécificité se situait entre 99,9635 % et 99,995 %. Les autres valeurs du RCED étaient positives et variaient de 5 \$ à 7 873 \$ par QALY.

La deuxième série de résultats de l'analyse bidimensionnelle de sensibilité figure au tableau 16, où le RCED a été calculé en fonction des coûts associés aux épisodes aigus et au coût du dépistage. À un coût de 0,50 \$, le RCED a montré que le dépistage dominait (< 0) lorsque toutes les valeurs des coûts associés aux épisodes aigus se trouvaient dans la plage étudiée. À un coût de 1,01 \$, le dépistage avait une valeur dominante par rapport à l'absence de dépistage lorsque les coûts associés aux épisodes aigus se situaient entre 19 000 \$ et 20 000 \$. Les autres valeurs du RCED étaient positives et variaient de 23 \$ à 7 363 \$ par QALY.

D'après les résultats des analyses bidimensionnelles de sensibilité, le dépistage du DACAD des acides gras à chaîne moyenne utilise plus de ressources (dans la plupart des cas) que l'absence de dépistage mais il permet également d'augmenter le nombre de QALY. Ainsi, lorsque le RCED était calculé en fonction de la spécificité et du coût du dépistage, il variait de -756 \$ à 7875 \$ par QALY. Lorsque le RCED était calculé en fonction des coûts associés aux épisodes aigus et au coût du dépistage, il variait de -860 \$ à 7363 \$ par QALY. Le dépistage se révèle donc rentable selon l'analyse bidimensionnelle de sensibilité.

c) Résumés des résultats

Selon les scénarios de référence et les analyses de sensibilité, le dépistage du DACAD des acides gras à chaîne moyenne utilise plus de ressources que l'absence de dépistage. Par contre, en ce qui concerne les résultats cliniques, le dépistage permet, d'une part, de gagner des années de vie et des QALY et, d'autre part, de diminuer la morbidité et la mortalité par rapport à l'absence de dépistage. Toutes les valeurs du RCED, exprimées en coût différentiel par QALY gagnée, se situent sous le seuil de 20 000 \$CA, proposé par Laupacis.

Tableau 14 : Analyse unidimensionnelle de sensibilité

Paramètre	RCED*	Paramètre	RCED*
Spécificité		Incidence	
0,9995	3094,66	1/20 000	2951,99
0,999545	2992,99	1/19 231	2776,36
0,99959	2891,32	1/18 519	2613,74
0,999635	2789,65	1/17 857	2462,73
0,99968	2687,98	1/17 241	2322,14
0,999725	2586,31	1/16 667	2190,93
0,99977	2484,64	1/16 129	2068,17
0,999815	2382,97	1/15 625	1953,09
0,99986	2281,30	1/15 152	1844,99
0,999905	2179,63	1/14 706	1743,24
0,99995	2077,96	1/14 286	1647,31
Coût du dépistage (\$CA)		Coût de la prise en charge (\$CA)	
0,5	(dominé)	1500	2150,30
1,01	117,88	1750	2171,96
1,52	878,50	2000	2193,61
2,03	1639,11	2250	2215,27
2,54	2399,72	2500	2236,92
3,05	3160,33	2750	2258,58
3,56	3920,95	3000	2280,23
4,07	4681,56	3250	2301,89
4,58	5442,17	3500	2323,54
5,09	6202,78	3750	2345,20
5,6	6963,40	4000	2366,85
Coûts associés aux épisodes aigus (\$CA)		Coûts associés aux troubles neurologiques graves (\$CA)	
10 000	2584,56	100 000	2600,59
11 000	2523,53	115 000	2536,49
12 000	2462,50	130 000	2472,40
13 000	2401,47	145 000	2408,31
14 000	2340,44	160 000	2344,21
15 000	2279,42	175 000	2280,12
16 000	2218,39	190 000	2216,03
17 000	2157,36	205 000	2151,94
18 000	2096,33	220 000	2087,84
19 000	2035,30	235 000	2023,75
20 000	1974,28	250 000	1959,66

*RCED : rapport coût-efficacité différentiel où l'efficacité est mesurée en nombre de QALY.

Tableau 15 : Analyse bidimensionnelle de sensibilité – Coût du dépistage par rapport à la spécificité

Spécificité	RCED*										
	Coût du dépistage (\$CA)										
	0,5	1,01	1,52	2,03	2,54	3,05	3,56	4,07	4,58	5,09	5,60
0,9995	261	1,022	1784	2545	3306	4067	4828	5590	6351	7112	7873
0,999545	159	921	1682	2443	3204	3965	4727	5488	6249	7010	7771
0,99959	58	819	1580	2341	3102	3864	4625	5386	6147	6908	7670
0,999635	-44	717	1478	2240	3001	3762	4523	5284	6046	6807	7568
0,99968	-146	615	1377	2138	2899	3660	4421	5183	5944	6705	7466
0,999725	-248	514	1275	2036	2797	3558	4320	5081	5842	6603	7364
0,99977	-349	412	1173	1934	2695	3457	4218	4979	5740	6501	7263
0,999815	-451	310	1071	1833	2594	3355	4116	4877	5639	6400	7161
0,99986	-553	208	970	1731	2492	3253	4014	4776	5537	6298	7059
0,999905	-655	107	868	1629	2390	3151	3913	4674	5435	6196	6957
0,99995	-756	5	766	1527	2289	3050	3811	4572	5333	6094	6856

Table 16 : Analyse bidimensionnelle de sensibilité – Coût du dépistage par rapport aux coûts associés aux épisodes aigus

Coûts + épisodes aigus	RCED*										
	Coût du dépistage (\$CA)										
	0,5	1,01	1,52	2,03	2,54	3,05	3,56	4,07	4,58	5,09	5,60
10 000	-249	512	1273	2034	2795	3557	4318	5079	5840	6601	7363
11 000	-310	451	1212	1973	2734	3496	4257	5018	5779	6540	7302
12 000	-371	390	1151	1912	2673	3435	4196	4957	5718	6479	7241
13 000	-433	329	1090	1851	2612	3373	4135	4896	5657	6418	7179
14 000	-494	268	1029	1790	2551	3312	4074	4835	5596	6357	7118
15 000	-555	207	968	1729	2490	3251	4013	4774	5535	6296	7057
16 000	-616	145	907	1668	2429	3190	3951	4713	5474	6235	6996
17 000	-677	84	846	1607	2368	3129	3890	4652	5413	6174	6935
18 000	-738	23	785	1546	2307	3068	3829	4590	5352	6113	6874
19 000	-799	-38	723	1485	2246	3007	3768	4529	5291	6052	6813
20 000	-860	-99	662	1424	2185	2946	3707	4468	5230	5991	6752

*RCED : rapport coût-efficacité différentiel où l'efficacité est mesurée en nombre de QALY.

5.2.3 Discussion

Les répercussions économiques du dépistage néonatal du DACAD des acides gras à chaîne moyenne au Canada ont été évaluées à partir d'une analyse coût-efficacité fondée sur un modèle de type arbre de décision. Nous avons tout d'abord procédé à une évaluation des ressources utilisées et des résultats cliniques liés au dépistage et à l'absence de dépistage, et ce, dans le contexte d'un système public de santé, puis nous avons comparé les résultats. L'horizon envisagé dans l'analyse était la durée de vie d'une cohorte de bébés. Les données sur l'efficacité du dépistage proviennent du volet clinique du présent rapport, d'articles publiés et de communications personnelles. Les éléments d'incertitude ont été vérifiés à l'aide d'analyses du

scénario le plus optimiste et du scénario le plus pessimiste ainsi qu'à l'aide d'analyses unidimensionnelle et bidimensionnelle de sensibilité.

Selon les scénarios de référence, le rapport coût-efficacité du dépistage s'est montré sensible à six paramètres : la spécificité du test de dépistage du DACAD à l'aide de SM/SM, l'incidence de la maladie, le coût du dépistage, les coûts associés aux épisodes aigus dus au DACAD, les coûts associés aux soins prolongés pour la prise en charge des troubles neurologiques graves et le coût des soins de santé périodiques pour les patients atteints de la maladie.

Différents facteurs peuvent influencer sur les valeurs de ces paramètres. Par exemple, la spécificité de la SM/SM peut varier selon la valeur seuil des métabolites détectés, le degré d'expérience du technologue ou le moment où le prélèvement de sang a été fait. La plage de spécificité du test dans l'étude a été établie à partir des résultats du volet clinique du présent rapport, ce qui assure une certaine validité externe.

Étant donné l'absence de données épidémiologiques propres au Canada, l'examen clinique du présent rapport a fourni la plage de valeurs possibles de l'incidence de la maladie en vue de l'analyse économique. Même si la valeur moyenne peut ne pas refléter exactement le nombre de patients au Canada, elle comprend les deux extrêmes. Compte tenu de la diversité culturelle de la population au Canada, l'incidence du DACAD devrait se trouver dans la plage de valeurs examinées, ce que d'ailleurs confirme l'analyse unidimensionnelle de sensibilité.

Le coût du test de dépistage par la SM/SM dans la présente étude ne vise que le DACAD des acides gras à chaîne moyenne. Si jamais le test devait servir à la détection simultanée de plusieurs maladies enzymatiques, une partie des coûts pourrait alors être attribuée aux autres troubles. Le coût unitaire (par cas) du dépistage, dans la présente étude, a été établi à 2,40 \$CA dans le scénario de référence où le RCED a été évalué à 2514,02 \$CA. Même si le coût du dépistage augmentait à 5,60 \$CA par cas, les valeurs du RCED restaient inférieures à 10 000 \$CA, ce qui est bien en deçà du seuil de 20 000 \$CA. La plage de coûts du dépistage examinée dans la présente étude doit cependant être validée dans chaque province.

Nous avons évalué les coûts associés à la prise en charge des troubles neurologiques graves à partir des résultats d'une étude américaine⁷², qui portait sur les coûts associés au retard de croissance, à l'infirmité motrice cérébrale (« paralysie cérébrale »), à la surdité totale ou partielle et à la déficience visuelle. Même s'il s'agit là des meilleures données qui soient, elles peuvent ne pas refléter la situation au Canada en raison des différences de systèmes de santé (Canada par rapport aux États-Unis) et de mesures (troubles neurologiques graves par rapport au retard de croissance).

Comme le dépistage du DACAD n'est pratiqué que dans trois provinces, et ce, depuis avril 2005, il n'existe pas de protocole commun de dépistage ou de lignes directrices communes à cet égard. Aussi nous sommes-nous appuyés sur le protocole du programme de dépistage en Nouvelle-Écosse pour évaluer les coûts associés à la recherche active de la maladie. Comme le programme est mis en pratique dans le contexte canadien d'un système public de santé, les coûts devraient pouvoir s'appliquer à toutes les provinces et à tous les territoires, bien que des

rajustements puissent s'imposer en raison de certaines différences qui existent entre les systèmes provinciaux de soins de santé.

Le RCED calculé dans les scénarios de référence (2514,02 \$CA par QALY) est inférieur à celui évalué dans l'étude d'Insinga et ses collaborateurs⁷⁰ (41 862 \$US, soit environ 58 607 \$CA par QALY). L'écart s'explique sans doute par les différences de valeurs attribuées aux paramètres clés comme la sensibilité (90 % dans l'étude d'Insinga et ses collaborateurs et 100 % dans la présente étude) et la spécificité de la SM/SM (99,9 % dans l'étude d'Insinga et ses collaborateurs et 99,99 % dans la présente étude), l'efficacité du dépistage pour diminuer les résultats cliniques indésirables (dans l'étude d'Insinga, le taux de mortalité de 60 % a été réduit en raison du dépistage; dans la présente étude, il a été évalué à environ 80 %), le coût du dépistage (3,99 \$US par prélèvement dans l'étude d'Insinga et ses collaborateurs et 2,40 \$CA par prélèvement dans la présente étude) et la pondération accordée aux QALY pour les troubles neurologiques graves (0,06 dans l'étude d'Insinga et ses collaborateurs et 0,38 dans la présente étude).

La présente étude et celle de Venditti et ses collaborateurs⁷¹ ne sont pas tout à fait comparables non plus en raison des différences importantes qui existent entre les structures de modèle, les sources de données et les systèmes de santé. La différence la plus importante entre les deux études est la pondération accordée aux QALY; dans celle de Venditti et ses collaborateurs, elle repose sur la détection ou le diagnostic de DACAD des acides gras à chaîne moyenne, tandis que, dans notre étude, elle repose sur l'état de santé à long terme des patients touchés par la maladie.

Comparée aux deux études retenues pour l'examen, la présente étude reflète probablement mieux les répercussions économiques du dépistage du DACAD dans le contexte canadien, mais il convient également de souligner plusieurs limites possibles.

Il peut exister encore un certain degré d'incertitude quant aux paramètres vérifiés, mais les extrêmes ont quand même été analysés (scénario le plus optimiste et scénario le plus pessimiste). La plupart des données proviennent d'un laboratoire provincial en Nouvelle-Écosse, et les résultats peuvent différer d'une province à l'autre. De plus, l'on ne dispose pas de données directes sur l'état de santé à long terme des patients touchés par la maladie. En effet, l'évaluation des QALY dans la présente étude, tout comme dans celle d'Insinga et ses collaborateurs⁷⁰, repose sur des valeurs enregistrées dans trois études américaines⁷³⁻⁷⁵, mais aucune n'avait pour objet des patients atteints du DACAD; elles portaient respectivement sur la qualité de vie de populations en santé, d'enfants présentant une insuffisance de poids à la naissance et de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer.

Autre limite possible de l'étude : le modèle économique. Même si l'analyse montre, d'une part, l'incidence du programme de dépistage sur le système de soins et, d'autre part, l'influence de certains facteurs sur le programme de dépistage, elle repose sur des hypothèses qui auraient besoin d'être étayées davantage. Plus précisément, nous n'avons pas tenu compte, dans le modèle, de la survenue d'autres épisodes aigus, de la différence de coûts associés à la prise en charge d'épisodes aigus dans le temps et de l'évolution de l'état de santé des patients.

Un autre point faible de l'étude est l'aspect pratique du dépistage d'autres maladies enzymatiques, notamment de la phénylcétonurie, par la SM/SM, une fois que la technique aura

fait ses preuves pour le dépistage du DACAD. Nous ne savons pas dans quelle mesure cela pourrait se répercuter sur l'incidence économique du dépistage du DACAD. Il faudrait donc mener une autre étude pour déterminer dans quelle mesure le dépistage d'autres maladies enzymatiques par la SM/SM influencerait sur le coût en capital, l'utilisation des ressources et les résultats cliniques.

Malgré les différences de contexte, trois rapports récents du National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NCCHTA)⁷⁶⁻⁷⁸ sont arrivés au même constat : la PCU répond à tous les critères de dépistage et il y aurait lieu d'inclure le DACAD des acides gras à chaîne moyenne dans les programmes de dépistage néonatal au Royaume-Uni. Ainsi, Seymour et ses collaborateurs⁷⁶, dans leur rapport, ont proposé d'inclure l'acidurie glutarique de type I (AGI; incidence : 1/40 000) et le DACAD des acides gras à chaîne moyenne (incidence : 1/8000 – 1/15 000) dans le programme de dépistage, là où la technique de la SM/SM permet la détection de ces maladies, y compris celle de la PCU. Les auteurs croient cependant qu'il faudrait mener une autre étude comptant plus de un million de nourrissons pour valider l'utilité de la technique dans le dépistage de ces maladies. De leur côté, Pollitt et ses collaborateurs⁷⁷ se sont penchés sur le dépistage néonatal au Royaume-Uni et ont étudié les coûts et les avantages de l'ajout de la SM/SM aux techniques d'analyse du programme. Ils sont arrivés aux conclusions suivantes : le dépistage de la PCU et de l'hypothyroïdie satisfait aux critères de sélection et s'avère une mesure rentable; les parents sont en faveur du dépistage malgré l'anxiété qu'il suscite; il serait possible d'ajouter la SM/SM aux techniques d'analyse du programme de dépistage mais il faudrait limiter son emploi aux seules maladies pour lesquelles il existe des tests de confirmation satisfaisants. Enfin, le rapport de Pandor et ses collaborateurs⁷⁸ porte sur l'évaluation de l'efficacité clinique et du rapport coût-efficacité du dépistage des maladies enzymatiques par la SM/SM au Royaume-Uni. Le DACAD est apparu comme l'une des maladies pouvant être facilement détectées par la SM/SM. Cependant, il n'existe pas beaucoup de données cliniques fiables sur la détection de nombreuses maladies enzymatiques par la SM/SM. Cela étant, il serait économiquement rentable, d'après les modèles, de recourir à la SM/SM pour dépister la PCU et le DACAD des acides gras à chaîne moyenne.

6 INCIDENCES SUR LES SERVICES DE SANTÉ

6.1 Incidences sur la population

Il n'existe pas de données épidémiologiques canadiennes sur le DACAD des acides gras à chaîne moyenne. On peut estimer la prévalence de la maladie au Canada, sachant que, pour différentes populations de l'Europe du Nord et des États-Unis, elle oscille entre 1/9000 et 1/30 000 habitants. Le Canada ayant une population multiculturelle, la prévalence du DACAD serait de 1/16 000 habitants. Si le dépistage du déficit était effectué dans l'ensemble des provinces et des territoires, quelque 330 000 bébés y seraient soumis chaque année. Environ 20 cas de DACAD des acides gras à chaîne moyenne seraient repérés chez ces bébés. La SM/SM, dont la sensibilité et la spécificité s'élèvent à 100 % et à 99,99 % respectivement, donnerait un résultat positif dans 53 cas, dont 33 seraient faussement positifs.

À l'heure actuelle, la SM/SM est la technique préconisée pour le dépistage du DACAD. Les autres techniques sont plus difficiles à automatiser et ne coûtent pas moins cher (D^r Denis Lehotay, université de la Saskatchewan, Saskatoon; communication personnelle, 26 janvier 2005). Figurent au tableau 17 le nombre de naissances et le nombre estimé de cas de DACAD dans la population de nouveau-nés enregistrée en 2003-2004 dans l'ensemble des provinces et des territoires.

Tableau 17 : Nombre de naissances et nombre estimé de cas de DACAD des acides gras à chaîne moyenne dans les provinces et les territoires, au Canada, en 2003-2004

	Population	Taux de natalité par 1000 habitants	Nombre de naissances	Nombre estimé de cas de DACAD des acides gras à chaîne moyenne*
Canada	31 807 981	10,4	330 803	20,68
Terre-Neuve-et-Labrador	517 386	8,8	4553	0,28
Île-du-Prince-Édouard	138 021	9,6	1325	0,08
Nouvelle-Écosse	937 692	9,1	8533	0,53
Nouveau-Brunswick	752 935	9,2	6927	0,43
Québec	7 524 343	9,9	74 491	4,66
Ontario	12 351 442	10,4	128 455	8,03
Manitoba	1 161 333	12,0	13 936	0,87
Saskatchewan	996 102	11,8	11 754	0,73
Alberta	3 174 146	12,3	39 042	2,44
Colombie-Britannique	4 170 729	9,6	40 039	2,50
Yukon	30 870	11,5	355	0,02
Territoires du Nord-Ouest	42 400	15,0	636	0,04
Nunavut	29 341	25,8	757	0,05

Source : Statistique Canada¹⁶.

*Calcul fondé sur une incidence présumée de 1/16 000 habitants.

6.2 Incidence budgétaire

L'analyse de l'incidence budgétaire se distingue de l'analyse économique de base par le fait qu'elle vise à évaluer si l'ajout d'une intervention est abordable pour le système de soins de santé. L'analyse économique de base sert à établir si une intervention est rentable et si sa mise en œuvre en vaut la peine, mais n'indique pas clairement les répercussions budgétaires éventuelles. Une simple analyse de l'incidence budgétaire a donc été réalisée à partir de données fragmentaires aux fins d'approximation du coût éventuel du dépistage du DACAD des acides gras à chaîne moyenne par la SM/SM pour le système de soins de santé.

6.2.1 Hypothèses

Des données fragmentaires, provenant surtout du programme de la Nouvelle-Écosse, ont été utilisées pour prévoir les répercussions du dépistage du DACAD par la SM/SM sur les budgets de soins de santé. Les prévisions reposaient sur les hypothèses suivantes (annexe 18).

- L'étude est menée du point de vue d'un payeur public de soins de santé.

- L'horizon d'analyse est de cinq ans.
- La population à l'étude est composée des nouveau-nés de la Nouvelle-Écosse (n = 8533) sur une période de 5 ans.
- La sensibilité et la spécificité de la SM/SM pour le dépistage sont les mêmes que celles utilisées dans le scénario de référence, dans l'analyse économique de base.
- Les résultats cliniques observés dans la cohorte sont évalués de la même manière que dans l'analyse économique de base. Les valeurs utilisées pour les paramètres pertinents sont les mêmes que celles utilisées dans le scénario de référence.
- Les coûts d'achat et d'installation du matériel de la SM/SM sont inscrits au budget de la première année de la mise en place du programme de dépistage du DACAD des acides gras à chaîne moyenne.
- Les coûts fixes supplémentaires liés à la SM/SM englobent les salaires du personnel associé et les frais d'entretien annuels. Les coûts additionnels d'assurance pour le matériel et les investissements nécessaires pour l'aménagement des locaux ne sont pas considérés.
- Les autres coûts variables liés à la SM/SM ont trait aux dépenses pour le matériel de marquage isotopique et aux économies de coûts pour le dépistage de la phénylcétonurie.
- Le fardeau économique résultant de troubles neurologiques graves est considéré chaque année.
- Le suivi, les consultations après le dépistage et les tests de confirmation s'appliquent dans tous les cas où les résultats du dépistage sont positifs.
- Des consultations après les tests de confirmation et des soins de santé courants s'appliquent dans tous les cas avérés de DACAD des acides gras à chaîne moyenne.

6.2.2 Méthodes

Les étapes de l'analyse budgétaire sont décrites ci-dessous.

- Le modèle économique du présent rapport a été utilisé pour examiner l'utilisation des ressources.
- Un modèle d'analyse de l'incidence budgétaire a été élaboré à l'aide du logiciel Excel de Microsoft, où les données saisies correspondent aux prévisions de l'utilisation des ressources, et où les coûts ont été calculés et classés en deux catégories : soins de santé et dépenses liées à la SM/SM. Les coûts des soins de santé comprenaient les tests de dépistage, le suivi, les consultations après le dépistage, la surveillance systématique des cas détectés, les soins fournis aux patients présentant des épisodes aigus et des troubles neurologiques graves, de même que les explorations sur les causes de décès. Les dépenses liées à la SM/SM étaient les coûts d'acquisition, les coûts fixes annuels (c.-à-d. salaire du personnel, frais d'entretien) et les coûts variables annuels (c.-à-d. matériel de marquage isotopique et économies de coûts par cas de dépistage de la PCU).
- Les coûts des soins de santé et les coûts liés à la SM/SM pour cinq cohortes de nouveau-nés sur un horizon de cinq ans, selon l'année où ils s'appliquaient, ont été estimés séparément.
- Les coûts engagés chaque année pour chaque cohorte sur la période de cinq ans ont été additionnés et compilés dans un tableau présentant les valeurs utilisées pour le dépistage et l'absence de dépistage ainsi que les écarts entre ces valeurs.
- L'incidence budgétaire a été calculée en fonction d'un horizon prévisionnel de trois et de cinq ans.

6.2.3 Résultats

Les tableaux 18 et 19 contiennent les résultats détaillés et résumés. Les valeurs sont exprimées en dollars canadiens.

- Si le dépistage est effectué, les budgets annuels prévus sont de 220 419 \$ la première année et de 25 335 \$, de 24 684 \$, de 24 050 \$ et de 23 432 \$, les années subséquentes.
- S'il n'y a pas de dépistage, les budgets annuels prévus pour le traitement du DACAD des acides gras à chaîne moyenne sont d'environ 25 506 \$ la première année et de 24 925 \$, de 24 356 \$, de 23 799 \$ et de 23 254 \$, les années subséquentes.
- Les écarts entre le dépistage et l'absence de dépistage pour la période allant de la première à la cinquième année sont de 194 913 \$, de 410 \$, de 328 \$, de 251 \$ et de 178 \$, respectivement.

Sur l'horizon de cinq ans, les budgets prévus sont de 317 921 \$ pour le dépistage et de 121 841 \$ pour l'absence de dépistage. L'écart est de 196 080 \$.

6.2.4 Discussion

Dans le scénario de dépistage, une grande partie (90,74 %) du budget de la première année couvre l'achat du matériel nécessaire à la SM/SM (annexe 18), d'où le montant plus élevé. Les coûts du dépistage diminuent au cours des années suivantes et consistent surtout en dépenses liées à la SM/SM. La durée de vie moyenne de l'appareil (10 ans) doit être considérée dans les budgets à court terme. Dans les provinces où la SM/SM est déjà en place à d'autres fins, la technique pourrait aussi servir au dépistage du DACAD des acides gras à chaîne moyenne, et ce, moyennant des coûts nettement moindres.

Dans le scénario d'absence de dépistage, le budget est affecté en grande partie à la prestation de soins de santé pour le traitement des épisodes aigus et des troubles neurologiques graves. Il demeure relativement stable d'une année à une autre, principalement parce que les coûts des soins de santé nécessaires en cas d'épisodes aigus sont considérés comme semblables pour chaque cohorte de nouveau-nés. Le scénario de dépistage permettrait de prévenir ces coûts. L'écart entre les budgets de dépistage et d'absence de dépistage ne varie pratiquement pas pour les horizons de trois et de cinq ans, les principales dépenses étant imputées au budget de la première année.

L'une des limites de cette analyse budgétaire est le fait que les valeurs des paramètres clés n'ont été soumises à aucune vérification officielle, car cette dernière sortait du cadre de notre rapport. Par exemple, le coût d'un appareil de SM/SM plus perfectionné (API 4000^{MC} LC/MS/MS) est supérieur à celui de 200 000 \$ utilisé pour le modèle API 2000^{MC} LC/MS/MS dans la présente analyse budgétaire. Par ailleurs, le prix du modèle antérieur peut aussi diminuer par suite des progrès technologiques. Le type de matériel utilisé dans le cadre de l'analyse budgétaire doit donc être pris en considération, car il se répercute sur le budget. Il faut aussi tenir compte de la nécessité d'un deuxième appareil ou d'un partenariat avec un autre établissement en cas de panne de l'appareil principal. Le coût de fonctionnement, y compris les salaires, est le deuxième point digne de mention. Dans la présente analyse, les données du programme de dépistage de la Nouvelle-Écosse pourraient ne pas s'appliquer à d'autres provinces ou territoires, en raison des différences possibles sur le plan des salaires et du temps consacré par le personnel au dépistage du DACAD. L'importance des économies liées au dépistage de la PCU par la SM/SM dépend de la technique employée. Certaines techniques pourraient être coûteuses, d'autres non.

Tableau 18 : Estimation des coûts du dépistage et de l'absence de dépistage pour chaque cohorte* sur une période de cinq ans (\$CA)

	Année				
	1	2	3	4	5
Cohorte 1					
Dépistage					
Coûts des soins de santé	2547,89	170,50	87,53	84,98	82,51
Coûts liés à la SM/SM	217 871,20				
Total	220 419,10	170,50	87,53	84,98	82,51
Absence de dépistage					
Coûts des soins de santé	25 506,15	161,78	157,07	152,49	148,05
Cohorte 2					
Dépistage					
Coûts des soins de santé		2473,69	165,53	84,98	82,51
Coûts liés à la SM/SM		22 690,45			
Total		25 164,13	165,53	84,98	82,51
Absence de dépistage					
Coûts des soins de santé		24 763,26	157,07	152,50	148,05
Cohorte 3					
Dépistage					
Coûts des soins de santé			2401,64	160,71	82,51
Coûts liés à la SM/SM			22 029,56		
Total			24 431,20	160,71	82,51
Absence de dépistage					
Coûts des soins de santé			24 042,00	152,50	148,05
Cohorte 4					
Dépistage					
Coûts des soins de santé				2331,69	156,03
Coûts liés à la SM/SM				21 387,92	
Total				23 719,61	156,03
Absence de dépistage					
Coûts des soins de santé				23 341,74	148,05
Cohorte 5					
Dépistage					
Coûts des soins de santé					2263,77
Coûts liés à la SM/SM					20 764,97
Total					23 028,75
Absence de dépistage					
Coûts des soins de santé					22 661,89

*Cohorte de 8533 nouveau-nés considérée comme identique d'une année à une autre; taux d'actualisation : 3 %.

Tableau 19 : Résultats de l'analyse de l'incidence budgétaire* (\$CA)

	Dépistage	Absence de dépistage	Écart
1 ^{re} année	220 419,10	25 506,15	194 912,90
2 ^e année	25 334,63	24 925,04	409,59
3 ^e année	24 684,26	24 356,13	328,12
4 ^e année	24 050,28	23 799,23	251,05
5 ^e année	23 432,29	23 254,10	178,19
Budget de 3 ans	270 437,90	74 787,32	195 650,60
Budget de 5 ans	317 920,50	121 840,60	196 079,90

*Cohorte de 8533 nouveau-nés considérée comme identique d'une année à une autre.

Les limites dues aux hypothèses sur le pronostic de la maladie et aux valeurs des paramètres tirées de l'analyse économique peuvent être transposées à l'analyse budgétaire et restreindre la portée des résultats. Les autres limites sont notamment l'absence d'analyse de sensibilité, l'inscription du coût d'achat total au budget de la première année et la non-pertinence possible du budget courant quant aux économies de coûts. Il faut donc interpréter avec prudence les écarts relatifs aux années de vie pondérées par la qualité entre le scénario de dépistage et le scénario d'absence de dépistage d'une petite cohorte sur une courte période.

6.3 Planification, mise en œuvre et aspects juridiques et réglementaires

Au chapitre de la planification, on ne prévoit pas d'incidence sur les listes d'attente et que peu de répercussions sur les médecins de famille. Comme pour les autres maladies enzymatiques, l'ajout du DACAD des acides gras à chaîne moyenne aux programmes actuels de dépistage exigerait un suivi, ce qui suppose les services de généticiens et de laboratoires spécialisés dans les maladies métaboliques, de conseillers en génétique, de diététistes ainsi qu'un centre spécialisé dans le traitement des maladies métaboliques. Ce genre d'infrastructure existe dans la plupart des provinces ou territoires. L'analyse des coûts fait ressortir une tendance vers une utilisation moindre des soins intensifs et de la médecine d'urgence et un recours accru à la génétique, à la diététique thérapeutique et aux médicaments (carnitine), car les patients qui auraient présenté des symptômes graves ou qui seraient décédés restent en vie.

Le dépistage du DACAD n'a pas d'incidence sur les autres épreuves de dépistage néonatal. Par exemple, les contraintes relatives au prélèvement des échantillons, au choix du moment et à la déclaration sont moins rigoureuses ou tout aussi rigoureuses que pour les tests existants de dépistage néonatal.

L'ajout d'un programme de dépistage du DACAD n'est pas imposé par la Loi canadienne sur la santé ni par les lois sur les droits de la personne. Comme le dépistage de la maladie est en voie de devenir une norme de qualité des soins aux États-Unis ou dans certaines provinces, des questions de responsabilité pourraient se poser pour les provinces qui ne l'offrent pas.

7 ASPECTS ÉTHIQUES ET PSYCHOSOCIAUX

7.1 Méthodes

7.1.1 Stratégie de recherche documentaire

Nous avons procédé à des recherches recoupées dans les bases de données MEDLINE[®], BIOSIS Previews[®], PASCAL, Social ScienceSearch[®], PSYCInfo[®], ERIC et EMBASE[®], accessibles par le système DIALOG[®] pour recenser des études publiées depuis 1995, en utilisant des descripteurs et des mots clés appropriés. Nous avons également élargi le champ de la recherche clinique au moyen de descripteurs pour « inborn errors of metabolism » (maladies enzymatiques). De plus, nous avons limité les résultats aux aspects éthiques et psychosociaux du dépistage néonatal à l'aide de descripteurs et de mots clés appropriés (annexe 3).

Nous avons aussi mené des recherches parallèles dans les bases de données PubMed, CINAHL[®] et Cochrane. Nous avons activé les services d'alerte périodique offerts dans MEDLINE[®], BIOSIS Previews[®] et EMBASE[®] jusqu'en mars 2005. Nos recherches dans les bases de données PubMed, CINAHL[®] et Cochrane ont été mises à jour régulièrement. La dernière mise à jour dans PubMed remonte à août 2005. En outre, nous avons consulté la documentation parallèle sur les sites Internet d'organismes de réglementation, d'agences d'évaluation des technologies de la santé et d'organismes connexes. Nous avons également interrogé des bases de données spécialisées comme celles du NHS Centre for Reviews and Dissemination de l'université York et du Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information. Enfin, nous avons trouvé de l'information dans Internet à l'aide de moteurs de recherche conçus à cette fin.

7.1.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

Selon les critères d'inclusion définis, les études admissibles devaient porter sur les aspects éthiques et psychosociaux du dépistage néonatal par la SM/SM. Sachant qu'il y aurait probablement peu d'études, nous n'avons pas restreint notre recherche au DACAD des acides gras à chaîne moyenne, mais l'avons étendue aux études pertinentes sur toutes les maladies enzymatiques. Seules des références publiées ont été utilisées pour l'analyse, qui n'a porté que sur les concepts et les aspects trouvant appui sur les résultats de la recherche documentaire. L'évaluation des aspects éthiques et psychosociaux nécessite une démarche « globale » et doit comprendre la participation des intervenants, dont des discussions avec les comités consultatifs respectifs sur le dépistage néonatal dans les provinces et les territoires du Canada. Cette évaluation n'a pas été effectuée en raison de contraintes de temps et parce qu'elle ne faisait pas l'objet du présent rapport.

7.1.3 Stratégie d'extraction des données

Deux examinateurs (H.N. et K.T.) ont déterminé la pertinence des études repérées dans la recherche documentaire en se fondant sur les titres (et les résumés, le cas échéant). Si les études étaient jugées pertinentes, ou en cas de doute, les examinateurs consultaient les articles en version intégrale pour vérifier le respect des critères de sélection. Ils ont également dépouillé les listes de références pour y puiser d'autres documents pertinents. Les divergences de points de vue ont été réglées par consensus.

Les deux mêmes examinateurs ont procédé à l'extraction des données (annexe 19) à l'aide d'un formulaire structuré d'extraction de données couvrant des aspects comme les caractéristiques des études, les caractéristiques des familles et les mesures de résultats. Tout désaccord quant au contenu a été réglé par discussion.

7.2 Résultats et discussion

7.2.1 Qualité des études publiées

La recherche documentaire a permis de relever 504 mentions, dont 68 rapports méritant un examen plus poussé. Sur les 27 rapports jugés pertinents à la suite de l'examen, nous en avons exclu 21 (revues, études de base sur des aspects éthiques ou psychosociaux d'autres maladies génétiques), de sorte qu'il est resté six articles de base pour l'analyse des aspects éthiques et psychosociaux (figure 5).

7.2.2 Caractéristiques des essais

Nous avons retenu six articles portant sur trois études de base^{10,24,79-82}. L'étude de Waisbren et ses collaborateurs sur les New England Consortium of Metabolic Programs a fait l'objet de trois articles^{24,79,80} dont le plus complet sur les résultats cliniques chez les enfants et le stress chez les parents a été publié en 2003⁷⁹. Liebl et ses collaborateurs ont présenté les résultats du programme élargi de dépistage néonatal en Bavière dans deux rapports : l'un traitant des questions liées au consentement éclairé⁸¹; l'autre, de la méthode d'assurance de la qualité appliquée au suivi des rappels pour les tests de dépistage⁸². Enfin, l'étude de Wilson et ses collaborateurs, menée au Royaume-Uni, portait essentiellement sur les résultats cliniques observés chez les patients atteints du DACAD des acides gras à chaîne moyenne une fois la maladie diagnostiquée et comprenait une discussion sur les répercussions psychosociales sur les familles touchées¹⁰.

Les trois études de base retenues ont fourni peu de données sur les répercussions éthiques ou psychosociales du dépistage par la SM/SM. Wilson et ses collaborateurs¹⁰ ont publié des données sur le DACAD, alors que les auteurs des deux autres études ont évalué plusieurs maladies^{79,81}. Waisbren et ses collaborateurs ont comparé les résultats du dépistage par la SM/SM avec ceux du repérage clinique⁷⁹. Le tableau 20 donne un aperçu des objectifs de chaque étude. Les détails sur les caractéristiques des familles sont présentés à l'annexe 19.

Tableau 20 : Objectifs des études retenues pour l'examen des aspects éthiques et psychosociaux

Auteur (pays)	But(s) de l'étude
Liebl (Allemagne) ⁸¹	Déterminer s'il est possible d'atteindre un taux élevé d'observance d'un programme élargi de dépistage de maladies par la SM/SM malgré le passage à un consentement écrit des parents
Waisbren (É.-U.) ⁷⁹	Comparer le repérage néonatal de troubles génétiques biochimiques par un programme de dépistage élargi avec le repérage de patients par le tableau clinique, et évaluer les répercussions sur les familles de résultats faussement positifs par rapport à celles de résultats normaux dans le cadre d'un programme élargi de dépistage néonatal
Wilson (R.-U.) ¹⁰	Évaluer l'issue du DACAD des acides gras à chaîne moyenne après la pose du diagnostic

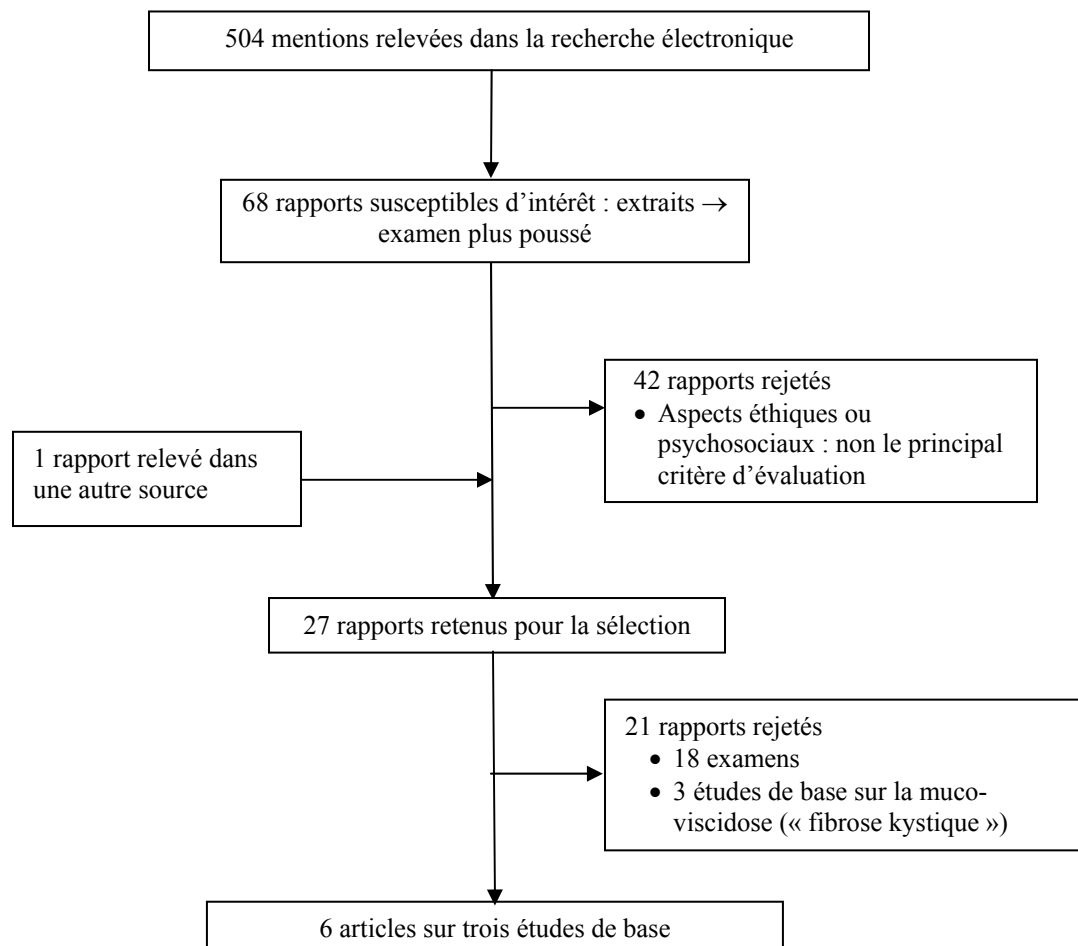
7.2.3 Analyse et synthèse des données

Pour obtenir plus de détails sur les aspects éthiques et psychosociaux traités dans les études retenues, veuillez consulter l'annexe 19.

Aspects éthiques

La question du consentement éclairé pour le dépistage de troubles par la SM/SM est compliquée, en partie parce qu'il n'existe pas de traitement efficace pour toutes les maladies susceptibles d'être détectées par la technique et parce que des métabolites ou des troubles non repérés jusque-là pourraient l'être⁸³. Comme la SM/SM permet de dresser des tableaux de métabolites, elle facilite l'ajout d'autres maladies à des programmes de dépistage néonatal, ce qui pourrait inciter des provinces ou des territoires à élargir leur programme au-delà des recommandations acceptées pour le dépistage auprès de la population⁸⁴. La SM/SM ne doit pas être utilisée seule et doit faire partie d'une structure de suivi⁸⁴.

Figure 5 : Sélection des données en vue des examens éthique et psychosocial



Le débat sur la démarche d'obtention du consentement des parents porte sur des tests de dépistage néonatal établis, pour des maladies comme la phénylcétonurie et l'hypothyroïdie congénitale, et n'est pas modifié par l'ajout du dépistage du DACAD des acides gras à chaîne moyenne⁸⁵. Comme il s'agit d'un débat en cours, la question du consentement pour le dépistage néonatal est discutée dans le présent rapport par souci d'exhaustivité. Un groupe de travail pluridisciplinaire a été formé et s'est penché sur les aspects sociaux, éthiques et juridiques liés au dépistage par la SM/SM dans le but d'élaborer un cadre théorique. L'atelier s'est déroulé en marge du symposium annuel de la Garrod Society, le 28 mai 2005, au Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario, à Ottawa⁸⁶. Autre point important à souligner, il existe de la documentation générale sur les aspects du consentement liés à des programmes de dépistage génétique qui sortent du cadre du présent examen⁸⁷⁻⁸⁹. Le principe éthique d'autonomie a trait au respect du droit d'une personne à prendre les décisions qui la concernent (droit à l'autodétermination) et à la protection des personnes dont l'autonomie est réduite⁹⁰.

Le consentement éclairé comporte deux volets obligatoires : l'information et le consentement explicite⁹¹.

Il existe au moins deux modèles à considérer, chacun ayant des incidences pratiques distinctes (sur les plans des coûts et du temps).

- L'information peut être fournie en l'absence de processus d'obtention du consentement explicite. Différentes stratégies peuvent être adoptées, selon les situations.
- Les modèles de consentement explicite fondés sur l'autorisation préalable obligatoire (*opt-in*) ou le refus préalable obligatoire (*opt-out*) respectent le principe d'autonomie, et le grand public est informé du modèle choisi. Une démarche possible serait d'utiliser le modèle de refus préalable obligatoire dans les situations non controversées, comme le dépistage néonatal de la PCU et de l'hypothyroïdie congénitale, et de réserver le modèle d'autorisation préalable obligatoire aux cas plus controversés.

La démarche actuelle pour le dépistage néonatal va dans le sens du premier modèle, qui consiste à effectuer systématiquement les épreuves de dépistage sans le consentement explicite des parents⁸⁵. Dans certaines provinces, le dépistage néonatal est régi par les règlements de l'hôpital, et les maladies à dépister, comme la PCU et l'hypothyroïdie congénitale, sont précisées. Certaines provinces ou certains territoires permettent aux patients de s'y opposer (modèle de refus préalable obligatoire). Dans de nombreuses régions du pays, les parents reçoivent de l'information sur le dépistage néonatal, même s'ils n'ont donné aucun consentement explicite à cet égard⁸⁵.

De plus en plus, les programmes de dépistage de troubles métaboliques soulèvent une série de questions éthiques. Quelles maladies doivent être ciblées par les programmes généraux de dépistage? Le consentement explicite préalable des parents est-il obligatoire^{91,92} pour le dépistage de maladies qui sont difficiles, voire impossibles, à traiter? Quels tests génétiques ou métaboliques les parents doivent-ils pouvoir demander?

En raison des progrès technologiques, on prévoit que le nombre de maladies faisant l'objet d'un dépistage néonatal augmentera au cours des 10 prochaines années. À mesure que d'autres gènes seront associés à des maladies, les professionnels de la santé manifesteront probablement plus

d'intérêt à l'égard des programmes de dépistage élargis. Le problème de la justification s'amplifiera par suite de l'amélioration des techniques de dépistage qui permettront de détecter plus facilement un plus grand nombre de maladies. D'un point de vue logistique, il est difficile d'exiger un consentement explicite pour certaines maladies et pas pour d'autres. Il s'agit d'un autre argument contre l'ajout « à la pièce » de tests à un programme de dépistage néonatal.

Le nombre de maladies ciblées dans les programmes de dépistage diffère d'une province à une autre au Canada et d'un pays à un autre⁷⁶⁻⁷⁸. Les parents doivent être renseignés sur les tests offerts et sur les risques qu'ils comportent, et ils doivent avoir la possibilité de les refuser. L'une des principales craintes suscitées par le consentement explicite obligatoire est l'éventualité que de nombreux parents refusent et que leurs enfants ne subissent pas les tests. Dans leur étude, Liebl et ses collaborateurs ont toutefois constaté que, même si un consentement écrit était exigé pour le dépistage par la SM/SM, les refus ont été rares lorsque les parents avaient été bien informés⁸¹. Le processus d'obtention du consentement explicite permet aussi d'améliorer les connaissances des parents sur le dépistage néonatal, ce qui peut atténuer l'anxiété qu'entraîne l'obtention de résultats faussement positifs⁷⁹. La question du consentement parental et les limites au refus des parents doivent être examinées dans d'autres recherches à l'aide d'une analyse de la législation canadienne pertinente.

Aspects psychosociaux

Toute évaluation des avantages et des risques du dépistage doit tenir compte des dimensions psychosociales, de même que des résultats cliniques et économiques. Les inquiétudes quant aux conséquences psychologiques sont en grande partie fondées sur l'expérience acquise pour d'autres maladies génétiques telles que la mucoviscidose (« fibrose kystique ») et la drépanocytose⁹³⁻⁹⁸.

Le diagnostic précoce d'une maladie génétique comme le DACAD des acides gras à chaîne moyenne chez un nouveau-né, au moyen du dépistage par la SM/SM, risque de causer un choc et un traumatisme affectif aux parents, qui n'ont parfois rien remarqué d'anormal⁷⁸. Par contre, selon les observations de Waisbren et ses collaborateurs⁷⁹ et d'autres chercheurs^{77,97}, le diagnostic précoce d'un problème peut être bénéfique pour les parents en leur permettant de se préparer, tant sur le plan affectif que sur le plan pratique, à l'apparition de la maladie chez l'enfant.

D'après les données publiées, les avantages psychosociaux d'un diagnostic précoce grâce au dépistage sont une diminution de l'anxiété, fréquente chez les familles qui doivent supporter les examens, les consultations dans les cliniques ou les hospitalisations sans avoir la moindre idée de quelle maladie dont souffre l'enfant ou de ce que leur réserve l'avenir aux chapitres de la morbidité et de la mortalité⁹⁶. Selon différents rapports, la détresse due au diagnostic, bien qu'elle soit considérable, n'est pas plus grande après un diagnostic néonatal qu'après un diagnostic clinique ultérieur, et les effets négatifs sur la relation parents-enfant ne sont pas plus importants^{79,97}. Le dépistage néonatal aide à réduire le stress de l'attente d'un diagnostic pour les parents et peut leur apporter les bienfaits psychologiques d'une participation au traitement préventif⁹⁷. La connaissance de leur propre statut génétique constitue un autre avantage psychosocial pour les parents⁹⁶. Une consultation en génétique permet aux parents de

comprendre l'information reçue et de prendre une décision éclairée en matière de reproduction⁹⁶. La SM/SM ne doit pas être utilisée seule et doit faire partie d'une structure de suivi.

Les données faisant état de la détresse affective des familles après l'annonce d'un résultat anormal aux tests de dépistage n'ont rien d'étonnant. Les résultats publiés par Waisbern et ses collaborateurs⁷⁹, par Wilson et ses collaborateurs¹⁰ et par d'autres auteurs⁹⁷ mettent en évidence trois problèmes. Premièrement, les décideurs doivent s'attaquer à la question de la spécificité dans la prestation du service, afin de réduire au minimum la détresse des parents. Deuxièmement, les familles doivent recevoir assez d'information pour pouvoir donner un consentement éclairé. Enfin, les professionnels de la santé doivent être conscients du fait que certaines familles continueront de s'inquiéter et auront besoin d'un soutien continu.

Des préoccupations psychosociales sont associées tant à des résultats positifs qu'à des résultats négatifs au dépistage du DACAD et au dépistage néonatal. Les professionnels de la santé doivent être conscients des répercussions affectives et psychologiques d'un diagnostic symptomatique ou posthume sur les parents et d'autres membres de la famille et des risques de séquelles psychologiques dans le contexte d'un dépistage éventuel. Dans certains cas où le résultat est positif, les parents peuvent traiter leur enfant comme un malade avant même que des symptômes se manifestent, et devenir surprotecteurs (syndrome de l'enfant vulnérable)⁹⁹. Il est également mentionné dans des rapports que le fait d'avoir « échappé » à une maladie génétique engendre une culpabilité du survivant chez les membres non atteints de la famille⁹⁶. Par ailleurs, la confirmation des résultats du dépistage par une analyse des mutations de l'ADN peut aussi révéler une non-paternité ou mener à une stigmatisation des parents ou de l'enfant⁹⁶. De plus, dans le cas d'autres maladies génétiques comme la mucoviscidose, la fausse conception selon laquelle l'enfant hétérozygote serait prédisposé à la maladie a parfois été à l'origine de difficultés en matière d'assurance maladie ou d'assurance vie, et de discrimination au travail^{95,96}. Cette forme de discrimination est peu probable dans le cas du DACAD des acides gras à chaîne moyenne, car il existe un traitement préventif de la maladie.

Un diagnostic erroné chez un nouveau-né peut entraîner de l'anxiété et des problèmes psychosociaux chez les parents. Bien que les tests de dépistage néonatal soient conçus pour repérer les enfants atteints de maladies métaboliques, certains tests permettent aussi de repérer ceux qui sont porteurs de variantes potentiellement asymptomatiques sur le plan clinique. Par exemple, la maladie ne se déclarera jamais chez de 15 à 35 % des enfants atteints du DACAD, et il n'existe aucun moyen de prévoir lesquels seront épargnés⁷⁷. La pose d'un diagnostic positif dans ce groupe de patients ne présentant pas de symptômes peut donner lieu à différentes conséquences, notamment à de l'anxiété quant au risque d'hypoglycémie durant la petite enfance ou aux effets indésirables d'un traitement clinique inutile. Inversement, des parents peuvent être rassurés à tort après l'obtention de résultats faussement négatifs, attribuables au manque de sensibilité du test ou à une erreur humaine dans les analyses de laboratoire, la tenue des dossiers ou les communications⁹⁶, mais il s'agit là dans de cas rares.

Plusieurs auteurs ont noté qu'un délai indu dans l'obtention des résultats des tests de confirmation est une cause importante de stress pour la famille^{77,97}. Les délais qui prolongent l'incertitude des parents peuvent avoir des conséquences différentes pour les familles qui ont des membres atteints de la maladie recherchée ou qui en sont porteurs par suite de l'analyse des

mutations de l'ADN. Dans le premier cas, les délais pourraient empêcher l'instauration d'un traitement précoce, alors que, dans le deuxième, ils pourraient prolonger la période pendant laquelle les parents craignent que leur enfant soit atteint⁹⁷. En ce qui concerne le dépistage du DACAD par la SM/SM, les résultats faussement positifs sont traités comme des résultats positifs jusqu'à preuve du contraire, car le traitement comporte peu d'effets indésirables.

Le lien entre la quantité et le type d'information donnés aux parents et leur degré d'anxiété a été décrit dans plusieurs rapports. Comme l'ont montré les résultats de Waisbren et ses collaborateurs⁷⁹, de nombreux parents ont du mal à comprendre quelles sont les diverses maladies dépistées et comment le dépistage est effectué. L'anxiété et l'insatisfaction des parents à l'égard du processus de dépistage ont été réduites lorsque les parents sentaient qu'ils avaient été bien orientés et bien informés⁷⁸. Par conséquent, dans le cadre du processus d'obtention du consentement éclairé, il faut expliquer aux parents, en temps opportun, pourquoi un échantillon de sang sera prélevé, quelles maladies seront dépistées et ce que les résultats signifieront pour l'enfant (et la famille). Il faut fournir de l'information sur les résultats faussement positifs, une cause possible de détresse comme l'ont montré Waisbren et ses collaborateurs⁷⁹ dans leur étude, et sur les résultats faussement négatifs afin d'atténuer les craintes et l'anxiété que ces résultats peuvent provoquer chez les parents.

7.3 Résumé

Le dépistage néonatal suscite presque les mêmes questions éthiques et psychosociales que le dépistage d'autres maladies génétiques, notamment celles du consentement éclairé et des diagnostics erronés ainsi que celles de la protection des renseignements personnels et de la confidentialité des résultats à l'égard de tiers. Les programmes de dépistage des maladies génétiques et métaboliques soulèvent une série de questions éthiques. Quelles maladies doivent être ciblées par les programmes généraux de dépistage? Quels tests de dépistage de maladies génétiques ou métaboliques les parents doivent-ils pouvoir demander? Le consentement explicite préalable des parents est-il obligatoire pour les tests de dépistage?

Les parents doivent être bien informés des tests de dépistage effectués et de leurs risques inhérents, et ils doivent pouvoir les refuser. De plus, les parents doivent savoir pourquoi un échantillon de sang sera prélevé, quelles seront les maladies dépistées et ce que les résultats signifieront pour l'enfant et la famille. Tout délai dans la confirmation d'un diagnostic exact, que les résultats soient positifs ou négatifs, doit être réduit au minimum.

En général, le dépistage du DACAD des acides gras à chaîne moyenne a peu d'effet sur le contexte éthique et psychosocial du dépistage néonatal. De plus, la maladie ne se manifestera pas chez certains enfants atteints du DACAD des acides gras à chaîne moyenne, et ce, à une fréquence plus élevée que dans le cas de la PCU ou de l'hypothyroïdie congénitale. La confirmation de la maladie, dans le sous-groupe des patients hétérozygotes composites, peut prendre plus de temps que chez les patients atteints de PCU ou d'hypothyroïdie congénitale. La SM/SM permet d'ajouter facilement d'autres maladies que le DACAD des acides gras à chaîne moyenne au programme de dépistage.

8 CONCLUSION

Les avantages du dépistage du DACAD des acides gras à chaîne moyenne par la SM/SM ne laissent aucun doute : la grande majorité des patients chez qui la maladie a été détectée par le dépistage néonatal ne présentait pas de symptômes, tandis que la plupart des patients qui ont éprouvé des manifestations cliniques ont subi des lésions potentiellement irréversibles. Le pourcentage de mortalité était significativement plus élevé dans les groupes de diagnostic clinique que dans les groupes de dépistage par la SM/SM. Cependant, il existe peu de données sur le suivi des patients chez qui la maladie a été détectée par le dépistage néonatal ou diagnostiquée à partir du tableau clinique ou sur la comparaison contemporaine de leur état de santé.

Compte tenu de la fiabilité clinique (sensibilité et spécificité) du test de dépistage du DACAD des acides gras à chaîne moyenne par la SM/SM et de l'incidence présumée de la maladie (établie à partir de la réunion de plusieurs études menées auprès de populations de différentes origines ethniques), une vingtaine de cas devraient être détectés annuellement au Canada à supposer qu'il y ait 330 000 naissances par année au pays. Non traité, le DACAD peut être mortel, mais on peut en prévenir les manifestations par l'application d'un traitement simple pour autant que la maladie soit détectée avant l'apparition des symptômes.

L'examen des deux évaluations économiques existantes et l'analyse économique de base indiquent que le dépistage du DACAD des acides gras à chaîne moyenne par la SM/SM est rentable; certes, le dépistage utilise plus de ressources que l'absence de dépistage, mais il se traduit par une diminution de la morbidité et de la mortalité. Les valeurs du RCED, après l'examen des deux évaluations économiques retenues, se sont révélées inférieures au seuil de 50 000 \$US par QALY souvent appliqué dans les études². Dans le cas de l'analyse économique de base, dont les données provenaient de sources canadiennes pertinentes, les valeurs du RCED sont restées en deçà du seuil de 20 000 \$CA par QALY, proposé par Laupacis et ses collaborateurs¹. Cependant, des études plus poussées s'imposent sur l'évolution à long terme du DACAD, sur l'amélioration des résultats cliniques attribuables à la détection précoce de la maladie et sur la qualité de vie liée à la santé chez les personnes atteintes, surtout dans le contexte canadien, afin d'étayer davantage les analyses économiques. Les autorités qui envisagent de procéder au dépistage néonatal du DACAD des acides gras à chaîne moyenne par la SM/SM devraient porter une attention particulière à l'incidence de la maladie, aux coûts associés aux épisodes aigus, au coût d'acquisition du matériel nécessaire à la SM/SM, à la spécificité de la SM/SM, au coût du dépistage par prélèvement sanguin, au coût du suivi, au salaire du personnel rattaché au programme de dépistage et aux coûts actuels du dépistage de la PCU.

Enfin, le dépistage néonatal des maladies enzymatiques soulève des questions éthiques et psychosociales, notamment celles du consentement éclairé, des diagnostics erronés, de l'anxiété des parents, de la protection des renseignements personnels et de la confidentialité des résultats à l'égard de tiers. Les parents doivent être bien informés des tests de dépistage effectués par la SM/SM et de leurs risques inhérents et ils doivent pouvoir les refuser expressément. Enfin, il faut communiquer rapidement la réception de résultats positifs pour des motifs cliniques.

9 RÉFÉRENCES

1. Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, Tugwell PX. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *CMAJ* 1992;146(4):473-81.
2. Eichler HG, Kong SX, Gerth WC, Mavros P, Jonsson B. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? *Value Health* 2004;7(5):518-28.
3. Kristensen FB, Horder M, Poulsen PB. *Health technology assessment handbook*. Copenhagen, Denmark: National Board of Health; 2001. Consultable: <http://www.dihta.dk>.
4. Roe C, Coates P. Acyl-coA dehydrogenase deficiencies. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, editors. *The metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw Hill; 1989. p.889-914.
5. Andresen BS, Bross P, Udvari S, Kirk J, Gray G, Kmoch S, et al. The molecular basis of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in compound heterozygous patients: is there correlation between genotype and phenotype? *Hum Mol Genet* 1997;6(5):695-707. Consultable: <http://hmg.oxfordjournals.org/cgi/reprint/6/5/695> (consulté: 2005 Jul 28).
6. 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. Consultable: <http://adc.bmjournals.com/cgi/reprint/79/2/116> (consulté: 2004 Nov 8).
7. 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.
8. Iafolla AK, Thompson RJ, Roe CR. Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: clinical course in 120 affected children. *J Pediatr* 1994;124(3):409-15.
9. 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.
10. Wilson CJ, Champion MP, Collins JE, Clayton PT, Leonard JV. Outcome of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency after diagnosis. *Arch Dis Child* 1999;80(5):459-62. Consultable: <http://adc.bmjournals.com/cgi/reprint/80/5/459> (consulté: 2004 Sep 29).
11. Vianey-Liaud C, Divry P, Gregersen N, Mathieu M. The inborn errors of mitochondrial fatty acid oxidation. *J Inherited Metab Dis* 1987;10 Suppl 1:159-200.
12. 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.
13. Liebl B, Nennstiel-Ratzel U, Roscher A, Von Kries R. Data required for the evaluation of newborn screening programmes. *Eur J Pediatr* 2003;162 Suppl 1:S57-S61.
14. Seddon HR, Gray G, Pollitt RJ, Iitia A, Green A. Population screening for the common G985 mutation causing medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency with Eu-labeled oligonucleotides and the DELFIA system. *Clin Chem* 1997;43(3):436-42.

15. Sander S, Janzen N, Janetzky B, Scholl S, Steuerwald U, Schäfer 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.
16. *Births and birth rate, by provinces and territories*. Ottawa: Statistics Canada; 2005. Consultable: <http://www.statcan.ca/english/Pgdb/demo04b.htm> (consulté: 2005 May 4).
17. National Newborn Screening and Genetics Resource Center. *National newborn screening status report: U.S. national screening status report - updated 4/27/05*. Austin (TX): The Center; 2005. Consultable: <http://genes-r-us.uthscsa.edu/nbsdisorders.pdf> (consulté: 2005 May 3).
18. Fearing MK, Levy HL. Expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *Adv Pediatr* 2003;50:81-111.
19. Chace DH, Kalas TA, Naylor EW. The application of tandem mass spectrometry to neonatal screening for inherited disorders of intermediary metabolism. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2002;3:17-45.
20. Chace DH, Hillman SL, Van Hove JL, Naylor EW. Rapid diagnosis of MCAD deficiency: quantitatively analysis of octanoylcarnitine and other acylcarnitines in newborn blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1997;43(11):2106-13. Consultable: <http://www.clinchem.org/cgi/reprint/43/11/2106> (consulté: 2004 Nov 8).
21. Van Hove JL, Zhang W, Kahler SG, Roe CR, Chen YT, Terada N, et al. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency: diagnosis by acylcarnitine analysis in blood. *Am J Hum Genet* 1993;52(5):958-66.
22. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003;3(1):25.
23. 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.
24. Marsden D. Expanded newborn screening by tandem mass spectrometry: the Massachusetts and New England experience. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003;34 Suppl 3:111-4.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. McCandless SE, Millington D, Andresen BS, Gregersen N, Muenzer J, Frazier DM. Clinical findings in MCAD patients heterozygous for the common mutation identified by MS/MS newborn screening [abstract]. *Am J Hum Genet* 2002;71(4 Suppl):419. Consultable: <http://www.ashg.org/genetics/abstracts/abs02/f1456.htm> (consulté: 2004 Nov 8).

29. 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.
30. 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.
31. Zytkovicz TH, Fitzgerald EF, Marsden D, Larson CA, Shih VE, Johnson DM, et al. Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: a two-year summary from the New England Newborn Screening Program. *Clin Chem* 2001;47(11):1945-55.
32. Wilcken B, Wiley V, Carpenter K. Two years of routine newborn screening by tandem mass spectrometry (MSMS) in New South Wales, Australia [abstract]. *J Inherited Metab Dis* 2000;23 Suppl 1:4.
33. Marsden D, Zytkovicz T, Larson C, Shih V, Grady G. Prevalence of fatty acid oxidation disorders and organic acidemias in New England newborns screened by tandem mass spectrometry [abstract]. *J Inherited Metab Dis* 2000;23 Suppl 1:15.
34. McCandless SE, Muenzer J, Chaing SH, Weavil SD, Moore EG, Frazier DM. Tandem mass spectrometry newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in North Carolina [abstract]. *Am J Hum Genet* 2000;67(4 Suppl 2):10.
35. Roscher A, Liebl B, Fingerhut R, Olgemöller B. Prospective study of MS-MS newborn screening in Bavaria, Germany. Interim results [abstract]. *J Inherited Metab Dis* 2000;23 Suppl 1:4.
36. Abdenur JE, Chamoles NA, Schenone A, Guinle A, Fusta M, Gaggioli D. Supplemental newborn screening of amino acids (AA) and acylcarnitines (AC) by electrospray tandem mass spectrometry (ESI- MS/MS): experience in Argentina [abstract]. *J Inherited Metab Dis* 2000;23 Suppl 1:13.
37. Naylor EW, Chace DH. Automated tandem mass spectrometry for mass newborn screening for disorders in fatty acid, organic acid, and amino acid metabolism. *J Child Neurol* 1999;14 Suppl 1:S4-S8.
38. Wiley V, Carpenter K, Wilcken B. Newborn screening with tandem mass spectrometry: 12 months' experience in NSW Australia. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88(432):48-51.
39. Ziadeh R, Hoffman EP, Finegold DN, Hoop RC, Brackett JC, Strauss AW, et al. Medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Pennsylvania: neonatal screening shows high incidence and unexpected mutation frequencies. *Pediatr Res* 1995;37(5):675-8.
40. Beatty S, Chace D, Naylor E. The population disease frequency of disorders of fatty, organic, and amino acid metabolism in over 1.2 million infants screened by tandem mass spectrometry [abstract]. *Genet Med* 2002;4(3):176.
41. Yoon H-R, Lee KR, Kim H, Kang S, Ha Y, Lee DH. Tandem mass spectrometric analysis for disorders in amino, organic and fatty acid metabolism: two year experience in South Korea. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003;34 Suppl 3:115-20.
42. Yoon HR, Lee DH, Lee KR, Kang SW, Cho KH. Screening of newborns and high risk infants for inherited metabolic diseases by tandem mass spectrometry in South Korea: 2 years of experience [abstract]. *J Inherited Metab Dis* 2003;26 Suppl 2:16.
43. McCandless SE, Davis EB, Frazier DM, Muenzer J. Linking infant death records to tandem mass spectrometry (MS/MS) newborn screen results in North Carolina [abstract]. *Am J Hum Genet* 2001;69(4 Suppl):210. Consultable: <http://www.ashg.org/genetics/ashg01/f175.htm> (consulté: 2004 Nov 8).

44. Shigematsu Y, Fujisawa K, Hata I, Mayumi M, Tanaka Y, Sudo M. Newborn screening by tandem mass spectrometry: results of pilot study and retrospective analysis in Japan [abstract]. *J Inherited Metab Dis* 2000;23 Suppl 1:6.
45. Wasant P, Naylor EW, Liammongkolkul S. Detection of inherited metabolic disorders via tandem mass spectrometry in Thai infants. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999;30 Suppl 2:154-9.
46. Wilcken B, Wiley V, Sherry G, Carpenter K. Using tandem mass spectrometry in a routine newborn screening laboratory in Australia [abstract]. *J Inherited Metab Dis* 1998;21 Suppl 2:139.
47. Shigematsu Y, Hirano S, Hata I, Tanaka Y, Sudo M, Sakura N, et al. Target disorders in newborn screening by tandem mass spectrometry in Japan [abstract]. *J Inherited Metab Dis* 2003;26 Suppl 2:12.
48. 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. Consultable: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/110/6/1204> (consulté: 2004 Nov 8).
49. Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Newborn screening by tandem mass spectrometry (MS/MS) compared with clinical diagnosis in a defined population [abstract]. *J Inherited Metab Dis* 2002;25 Suppl 1:1.
50. Sander J, Janzen N, Sander S, Melchior U, Steuerwald U. Tandemmassenspektrometrie: Beitrag zum Neugeborenen-Screening auf angeborene Störungen des Stoffwechsels [Neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry]. *Monatsschr Kinderheilkd* 2000;148(8):771-7.
51. Muenzer J, Frazier DM, Weavil SD, Millington DS, Moore EG, Burton SW, et al. Incidence of metabolic disorders detected by newborn screening in North Carolina using tandem mass spectrometry [abstract]. *Am J Hum Genet* 2000;67(4 Suppl 2):36. Consultable: <http://genetics.faseb.org/genetics/ashg00/f127.htm> (consulté: 2004 Nov 8).
52. la Marca G, Malvagia S, Donati MA, Morrone A, Pasquini E, Zammarchi E. Rapid diagnosis of medium chain Acyl Co-A dehydrogenase (MCAD) deficiency in a newborn by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2003;17(23):2688-92.
53. Lin WD, Wu JY, Lai CC, Tsai FJ, Tsai CH, Lin SP, et al. A pilot study of neonatal screening by electrospray ionization tandem mass spectrometry in Taiwan. *Acta Paediatr Taiwan* 2001;42(4):224-30.
54. Rashed MS, Rahbeeni Z, Ozand PT. Application of electrospray tandem mass spectrometry to neonatal screening. *Semin Perinatol* 1999;23(2):183-93.
55. 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.
56. Clayton PT, Doig M, Ghafari S, Meaney C, Taylor C, Leonard JV, et al. Screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency using electrospray ionisation tandem mass spectrometry. *Arch Dis Child* 1998;79(2):109-15. Consultable: <http://adc.bmjournals.com/cgi/reprint/79/2/109> (consulté: 2004 Nov 8).
57. Rashed MS, Bucknall MP, Little D, Awad A, Jacob M, Alamoudi M, et al. Screening blood spots for inborn errors of metabolism by electrospray tandem mass spectrometry with a microplate batch process and a computer algorithm for automated flagging of abnormal profiles. *Clin Chem* 1997;43(7):1129-41. Consultable: <http://www.clinchem.org/cgi/reprint/43/7/1129>.

58. Lehotay DC, LePage J, Thompson JR, Rockman-Greenberg C. Blood acylcarnitine levels in normal newborns and heterozygotes for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: A relationship between genotype and biochemical phenotype? *J Inherited Metab Dis* 2004;27(1):81-8.
59. Alluri VN, Mulvihill JJ. Medium chain acyl coenzyme A dehydrogenase (MCAD) deficiency: the case for screening all newborns. *J Okla State Med Assoc* 2002;95(5):326-8.
60. Andresen B, Dobrowolski SF, O'Reilly L, Knudsen I, Banas R, Chace D, et al. The spectrum of MCAD mutations observed in newborns with diagnostic acyl-carnitines identified by prospective MSMS screening of blood spots differs from that in affected patients [abstract]. *Eur J Hum Genet* 2000;8 Suppl 1:146.
61. Andresen BS, Dobrowolski SF, O'Reilly L, Engel P, Knudsen I, Banas R, et al. The mutational spectrum in the MCAD gene of newborns identified by prospective tandem MS screening for "diagnostic" acyl-carnitines in blood spots differs from that observed in clinically affected patients [abstract]. *J Inherited Metab Dis* 2000;23 Suppl 1:12.
62. Kozák L, Hrabincová E, Rudolfova J, Vrabelová S, Freiberger T. Screening of the most common medium-chain acyl CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency mutation (K329E) in the Czech newborn population. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999;30 Suppl 2:49-50.
63. Wasant P, Svasti J, Srisomsap C, Liammongkolkul S, Naylor EW, Matsumoto I. Inherited metabolic disorders in Thailand--Siriraj experience. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999;30 Suppl 2:124-37.
64. Conne B, Zufferey R, Belin D. The A985G mutation in the medium-chain acyl-CoA dehydrogenase gene: high prevalence in the Swiss population resident in Geneva. *J Inherited Metab Dis* 1995;18(5):577-83.
65. Szalai C, Czinner A, Révai K, Nagy I. [Newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Hungary]. *Orv Hetil* 1995;136(30):1595-8.
66. *Components of population growth, by provinces and territories*. Ottawa: Statistics Canada; 2005. Consultable: <http://www.statcan.ca/english/Pgdb/demo33a.htm> (consulté: 2005 May 4).
67. 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.
68. Touma EH, Charpentier C. Medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Arch Dis Child* 1992;67(1):142-5.
69. Drummond MF, Jefferson TO, BMJ Economic Evaluation Working Party. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. *BMJ* 1996;313(7052):275-83. Consultable: <http://www.bmj.com/cgi/content/full/313/7052/275>.
70. Insinga RP, Laessig RH, Hoffman GL. Newborn screening with tandem mass spectrometry: examining its cost-effectiveness in the Wisconsin Newborn Screening Panel [erratum published *J Pediatr* 2003 142(1):56]. *J Pediatr* 2002;141(4):524-31.
71. 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.
72. Center for Disease Control. Mental retardation following diagnosis of a metabolic disorder in children aged 3-10 years -- metropolitan Atlanta, Georgia, 1991-1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48(17):353-6. Consultable: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4817a3.htm> (consulté: 2005 Jan 31).

73. Neumann PJ, Sandberg EA, Araki SS, Kuntz KM, Feeny D, Weinstein MC. A comparison of HUI2 and HUI3 utility scores in Alzheimer's disease. *Med Decis Making* 2000;20(4):413-22.
74. Erickson P, Wilson R, Shannon L. Years of healthy life. *Statistical Notes* 1995;(7):1-16. Consultable: <http://www.cdc.gov/nchs/data/statnt/statnt07.pdf>.
75. Saigal S, Feeny D, Rosenbaum P, Furlong W, Burrows E, Stoskopf B. Self-perceived health status and health-related quality of life of extremely low-birth-weight infants at adolescence. *JAMA* 1996;276(6):453-9.
76. 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):1-95. Consultable: <http://www.nchta.org/fullmono/mon111.pdf> (consulté: 2004 Nov 12).
77. 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):1-202. Consultable: <http://www.nchta.org/fullmono/mon107.pdf> (consulté: 2004 Nov 10).
78. Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, Paisley S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. *Health Technol Assess* 2004;8(12):1-134. Consultable: <http://www.nchta.org/fullmono/mon812.pdf> (consulté: 2004 Nov 12).
79. 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.
80. Albers S, Waisbren SE, Ampola MG, Brewster TG, Burke LW, Demmer LA, et al. New England Consortium: a model for medical evaluation of expanded newborn screening with tandem mass spectrometry. *J Inherited Metab Dis* 2001;24(2):303-4.
81. 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.
82. Liebl B, Nennstiel-Ratzel U, Von Kries R, Fingerhut R, Olgemöller B, Zapf A, et al. Expanded newborn screening in Bavaria: tracking to achieve requested repeat testing. *Prev Med* 2002;34(2):132-7.
83. American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Test and Technology Transfer Committee Working Group. Tandem mass spectrometry in newborn screening. *Genet Med* 2000;2(4):267-9.
84. Goel V. Appraising organised screening programmes for testing for genetic susceptibility to cancer. *BMJ* 2001;322(7295):1174-8.
85. Wildeman S, Downie J. Genetic and metabolic screening of newborns: Must health care providers seek explicit parental consent? *Health Law J* 2001;9:61-111.
86. Plant M, Avard D. Policy issues regarding newborn screening and tandem mass spectrometry [workshop]. Garrod Society Annual Symposium; 2005 May 28; Ottawa.
87. Caulfield T, Upshur RE, Daar A. DNA databanks and consent: a suggested policy option involving an authorization model. *BMC Med* 2003;4:E1.

88. Burgess MM, Laberge CM, Knoppers BM. Bioethics for clinicians: 14. Ethics and genetics in medicine. *CMAJ* 1998;158(10):1309-13.
89. Khoury MJ, McCabe LL, McCabe ER. Population screening in the age of genomic medicine. *N Engl J Med* 2003;348(1):50-8.
90. Beauchamp TL, Childress JF, editors. *Principles of biomedical ethics*. 5th. New York: Oxford University Press; 2004.
91. Hermerén G. Neonatal screening: ethical aspects. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88(432):99-103.
92. Dhanda RK, Reilly PR. Legal and ethical issues of newborn screening. *Pediatr Ann* 2003;32(8):540-6.
93. Mérelle ME, Huisman J, Alderden-Van der Vecht A, Taat F, Bezemer D, Griffioen RW, et al. Early versus late diagnosis: psychological impact on parents of children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2003;111(2):346-50. Consultable: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/111/2/346> (consulté: 2004 Nov 12).
94. Parsons EP, Clarke AJ, Bradley DM. Implications of carrier identification in newborn screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88(6):F467-F471.
95. Farrell MH, Certain LK, Farrell PM. Genetic counseling and risk communication services of newborn screening programs. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155(2):120-6.
96. Farrell MH, Farrell PM. Newborn screening for cystic fibrosis: ensuring more good than harm. *J Pediatr* 2003;143(6):707-12. Consultable: http://www2.us.elsevierhealth.com/scripts/om.dll/serve?action=get-media&id=as0022347603005948&trueID=pdf_s0022347603005948&location=jpd031436&type=pdf&name=x.pdf (consulté: 2004 Nov 12).
97. Parsons EP, Bradley DM. Psychosocial issues in newborn screening for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2003;4(4):285-92.
98. Oliver S, Dezateux C, Kavanagh J, Lempert T, Stewart R. Disclosing to parents newborn carrier status identified by routine blood spot screening. In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 4; 2004.
99. Campbell E, Ross LF. Parental attitudes regarding newborn screening of PKU and DMD. *Am J Med Genet* 2003;120A(2):209-14.
100. Fleiss JL, Levin BA, Paik MC. *Statistical methods for rates and proportions*. 3rd ed. Hoboken (NJ): John Wiley and Sons; 2003.
101. Altman DG, Machin D, Bryant TN, Gardner MJ, editors. *Statistics with confidence: confidence intervals and statistical guidelines*. 2nd ed. London: BMJ Books; 2000.
102. Economic costs associated with mental retardation, cerebral palsy, hearing loss, and vision impairment --- United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53(3):57-9. Consultable: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5303a4.htm> (consulté: 2005 May 4).
103. *Financial market year average of exchange rates*. Ottawa: Bank of Canada; 2003. Consultable: <http://www.bankofcanada.ca/pdf/nraa03.pdf> (consulté: 2005 May 4).

ANNEXES

**Disponibles dans le site Web de l'OCCETS au
www.ccohta.ca**