



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

NOTE DE CADRAGE

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

Décembre 2009

Françoise F. Hamers
Service évaluation économique et santé publique

Sommaire

Abréviations	4
Présentation de la saisine et du thème.....	5
1 Introduction	5
2 Saisine	6
2.1 Demandeurs et intitulé	6
2.2 Objectifs du demandeur	6
2.3 Analyse de la demande	6
2.4 Enjeux de la demande	7
3 Contexte de la demande	8
3.1 Contexte politique et législatif	8
3.2 Contexte scientifique et médical	8
3.3 Contexte international : évaluations et programmes de dépistage des EIM par MS/MS dans le monde	15
4 Points clés de l'évaluation	25
4.1 Pertinence en termes médical et de santé publique du dépistage néonatal des EIM par MS/MS pour quelles maladies	25
4.2 Implications au plan éthique	25
4.3 Impacts en termes organisationnels	26
4.4 Impact économique	27
4.5 Évaluation programmatique à mettre en place	27
Proposition de plan de réalisation	28
1 Définition du thème de travail	28
1.1 Libellé retenu	28
1.2 Objectif	28
1.3 Sociétés savantes ou associations à solliciter	28
1.4 Partenaires institutionnels	29
1.5 Professionnels concernés	29
2 Méthodes de travail et modalités de réalisation	29
2.1 Critères d'évaluation	29
2.2 Méthode de travail	31
2.3 Composition qualitative des groupes de travail et de lecture	34
2.4 Productions prévues	36
3 Travaux en cours ou prévu au sein de la HAS en relation avec le thème	36
4 Calendrier de réalisation	36
Annexes	37

Annexe 1. Compte-rendu de la réunion de cadrage (29/06/2009)	37
Annexe 2. Abréviations et noms en français et en anglais des EIM examinées	42
Annexe 3. EIM examinées	44
Annexe 4. Centres de références sur les maladies héréditaires du métabolisme.	59
Références.....	60

Abréviations

En vue de faciliter la lecture du texte, les abréviations et acronymes utilisés sont explicités ci-dessous (tableau 1).

Tableau 1. Abréviations les plus courantes	
Abréviation	Libellé
ACMG	<i>American College of Medical Genetics</i>
ADELFI	Association des épidémiologistes de langue française
AETMIS	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
AFDPHE	Associations française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant
Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ALD	Affection de longue durée
ARDPHE	Agence régionale pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant
ASFEF	Association des sages-femmes enseignantes françaises
CAD	Dollar canadien
CbS	Cystathionine bêta synthase
CCNE	Comité consultatif national d'éthique
CES	Collège des économistes de la santé
CIM	Classification internationale des maladies
Cit	Citrulline
CNAMTS	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
CNOGF	Collège national des obstétriciens et gynécologues français
CNSF	Collège national de sages-femmes
CoA	Coenzyme A
DGS	Direction générale de la santé
DHOS	Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins
DOM	Département d'outre-mer
EEE	Espace économique européen
EIM	Erreur innée du métabolisme
EURORDIS	<i>European Organisation for Rare Diseases</i>
FMO	Fédération des maladies orphelines
GBP	Livre sterling
HCSP	Haut conseil de santé publique
INATHA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
InVS	Institut de veille sanitaire
LCHAD	3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue
LFSS	Loi de financement de la sécurité sociale
MAT	Acétoacétyl-CoA thiolase mitochondriale
MCAD	Acyl-Co-enzyme A déshydrogénase des acides gras à chaînes moyenne
MCC	3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase
Met	Méthionine
MS/MS	Spectrométrie de masse en tandem
MTP	Protéine trifonctionnelle mitochondriale
PCU	Phénylcétonurie
Phe	Phénylalanine
QALY	<i>Quality-adjusted life year</i> ; année de vie ajustée sur la qualité
RU	Royaume-Uni
SFBC	Société française de biologie clinique
SFEIM	Société française pour l'étude des erreurs innées du métabolisme
SFGH	Société française de génétique humaine
SFMP	Société française de médecine périnatale
SFP	Société française de pédiatrie
SFSP	Société française de santé publique
UE	Union européenne
VLCAD	Acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue

Présentation de la saisine et du thème

1 Introduction

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

En France, un programme national de dépistage néonatal existe depuis 1978. Cinq maladies font actuellement l'objet d'un dépistage néonatal systématique par des tests biologiques : la phénylcétonurie (PCU) depuis 1972, l'hypothyroïdie congénitale depuis 1978, la drépanocytose chez les enfants à risque depuis 1995, l'hyperplasie congénitale des surrénales depuis 1995 et la mucoviscidose depuis 2002. Hormis l'hypothyroïdie congénitale qui relève d'étiologies diverses, les maladies dépistées par tests biologiques sont des maladies génétiques. Le dépistage se fait à « jour 3 » à partir d'une goutte de sang prélevée au talon et conservée séchée sur papier buvard.

Dans les années 1990, la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) a été appliquée au dépistage néonatal comme technique permettant de dépister rapidement et simultanément sur un même échantillon, notamment sur la goutte de sang conservée sur papier buvard, plus d'une trentaine d'EIM. Elle a ouvert un débat dans la communauté scientifique sur la pertinence d'étendre le dépistage néonatal à nombre d'EIM. Cette technologie peut être utilisée de manière sélective pour dépister certaines EIM spécifiques ou, en mode balayage, pour détecter tous les profils métaboliques associés à plus d'une trentaine d'EIM. Parmi les cinq maladies faisant actuellement l'objet d'un dépistage néonatal par des tests biologiques en France, une seule, la PCU, est susceptible d'être dépistée en routine par MS/MS.

Plusieurs pays européens ainsi que l'Australie, le Canada et les Etats-Unis ont intégré la technologie de MS/MS dans leur programme de dépistage néonatal, depuis plusieurs années.

2 Saisine

2.1 Demandeurs et intitulé

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

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

2.2 Objectifs du demandeur

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

2.3 Analyse de la demande

Dans leur saisine et au cours d'une réunion de cadrage qui a eu lieu le 29/06/2009 (voir compte-rendu en Annexe 1), les demandeurs soulignent les points suivants :

- La France est un pays leader dans le domaine des maladies rares. C'est cependant aussi un des pays européens à ne pas utiliser la technique MS/MS en routine pour le dépistage néonatal. L'Union européenne (UE), dans son programme sur les maladies rares souhaite qu'une coopération soit établie entre les pays afin d'évaluer et d'optimiser des programmes de dépistage des maladies rares (y compris chez les nouveau-nés).
- Il existe une pression forte des professionnels spécialistes dans le domaine, des associations de familles de personnes atteintes et de l'Europe pour étendre le dépistage néonatal des EIM par MS/MS. Les sociétés savantes à l'origine de la saisine travaillent sur le sujet depuis plusieurs années et ont déjà mis en place des groupes de travail. Par ailleurs, des initiatives régionales sur le dépistage par MS/MS d'une EIM, le déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD) ont été mises en place à Lyon et à Caen et une 3^e va démarrer prochainement à Lille.
- Si certaines des EIM dépistables par MS/MS sont potentiellement curables par une intervention précoce, pour d'autres, la signification clinique et le pronostic sont mal connus et pour d'autres encore, il n'existe pas de traitement. A côté des avantages potentiels, les effets négatifs potentiellement engendrés par l'extension du dépistage aux EIM doivent être évalués, notamment ceux liés à l'anxiété des familles et aux difficultés de suivi médical à long terme pour les professionnels de santé.
- Les contraintes organisationnelles aux différentes étapes du dépistage (laboratoire, prise en charge, suivi) doivent être prises en compte dans les choix stratégiques qui pourront être faits. Pour des raisons d'efficacité, de qualité et d'efficience, l'utilisation de la MS/MS devra être restreinte à un nombre limité de centres sur le territoire. La prise en charge des cas dépistés doit être assurée par un couple biologiste – clinicien. Les centres de référence des maladies

héréditaires du métabolisme ne sont actuellement pas équipés pour faire face à la prise en charge systématique de 30 nouvelles maladies dépistées.

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

La DGS souhaite que l'évaluation porte sur l'ensemble des EIM dépistables par analyse du profil des acylcarnitines et des acides aminés par MS/MS (*i.e.* EIM des acides aminés, des acides gras et des acides organiques). Les autres EIM, telles les maladies lysosomiales de stockage, ne rentrent *a priori* pas dans le cadre de cette évaluation car leur dépistage implique une organisation nettement plus complexe au niveau des laboratoires. Il est suggéré de se baser sur les travaux de l'*American College of Medical Genetics* (ACMG) pour la revue des différentes maladies (2). La population de nouveau-nés à considérer est la population générale. En effet, même si certaines des EIM présentent de fortes concentrations géographiques ou ethniques, les demandeurs estiment que restreindre le dépistage à certains groupes de nouveau-nés ne semble pas pertinent, notamment dans la mesure où le test se fait à partir d'un seul et même échantillon pour toutes les pathologies.

2.4 Enjeux de la demande

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

Plus spécifiquement, les enjeux de la demande comprennent :

- des enjeux de santé publique : prévention de la mortalité, de la morbidité et du handicap liés aux EIM qui sont des maladies rares mais potentiellement graves.
- des enjeux politiques : rattrapage du retard apparent de la France par rapport aux autres pays industrialisés ; gestion de la pression des différentes parties prenantes.
- des enjeux économiques pour l'Etat et l'Assurance maladie en termes de coûts financiers (laboratoire mais surtout suivi et prise en charge) liés à la mise en place de dépistage néonatal par MS/MS, mais également en termes d'économies potentiellement réalisables du fait du dépistage de ces maladies.
- des enjeux d'organisation : impact de l'introduction de la MS/MS et en particulier de la centralisation des tests dans un nombre limité de centres sur l'organisation actuelle du dépistage ; prise en charge et suivi des cas dépistés.
- des enjeux pour les professionnels : formation des personnels, renforcement des collaborations entre les biologistes et les cliniciens.
- des enjeux éthiques : conséquences de l'identification des formes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques ; stigmatisation et discrimination ; prise en compte des bénéfices et des risques pour l'enfant mais également pour la famille ; conservation des buvards.
- des enjeux techniques et cliniques : définition des marqueurs biochimiques et des valeurs seuils pour chaque EIM ; incertitude sur la signification clinique de certaines EIM et/ou de certaines mutations.
- des enjeux de recherche : amélioration des connaissances sur les EIM, développement de traitements plus efficaces.

3 Contexte de la demande

3.1 Contexte politique et législatif

En France, un programme national de dépistage néonatal existe depuis 1978. Ce programme a été confié à une association loi 1901, l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE) sous la tutelle de la Direction générale de la santé (DGS) et de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) qui en assure le financement (3). Cinq maladies font actuellement l'objet d'un dépistage systématique par des tests biologiques (voir Introduction).

Le plan national Maladies Rares (2005-2008) (4) inscrit dans la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004 reflète la place importante des maladies rares dans la politique de santé publique en France. Ce plan comprend dix axes, dont l'axe 5 qui concerne l'organisation du dépistage et l'accès diagnostique.

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

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

L'évaluation externe de ce plan, conduite par le Haut conseil de santé publique (HCSP) en 2009 a identifié l'axe dépistage comme étant une faiblesse du plan (5). Le HCSP mentionnait dans son rapport : « L'axe dépistage est freiné à divers niveaux et un certain retard s'installe en France, malgré l'avance globale du dispositif français dans le domaine des maladies rares. » Il recommandait au plan de « revoir radicalement la politique du dépistage des maladies rares sous tous ses aspects ». A cet effet et comme cela a été mentionné plus haut, une réflexion sur le dépistage des maladies rares a été demandée par la Ministre de la santé et un comité dirigé par le Professeur Marc Brodin doit rendre ses conclusions prochainement. Un nouveau plan maladies rares est en préparation.

3.2 Contexte scientifique et médical

3.2.1 Les erreurs innées du métabolisme (EIM)

Les EIM sont des maladies héréditaires rares causées par des mutations de gènes codant pour des enzymes impliqués dans des voies métaboliques importantes. Elles

peuvent être classées en trois groupes : les maladies d'intoxication, les maladies énergétiques et les anomalies de la synthèse ou du catabolisme de molécules complexes (e.g. les maladies lysosomiales). Les maladies du troisième groupe ne seront pas discutées car elles n'entrent pas dans le cadre du dépistage néonatal en routine par MS/MS.

Les maladies d'intoxication entraînent une accumulation de composants toxiques en amont du blocage métabolique. Sont incluses dans ce groupe de maladies, les anomalies du métabolisme des acides aminés et de la plupart des acides organiques. Il existe une période sans symptômes, suivie de signes cliniques d'intoxication aiguë ou chronique, et de déséquilibre métaboliques récurrent. L'expression clinique est souvent d'apparition relativement tardive et intermittente. Le diagnostic est basé sur la présence des acides aminés ou des acides organiques dans le plasma ou dans l'urine. Le traitement consiste à empêcher l'accumulation de la toxine dans l'organisme, notamment en limitant l'apport alimentaire des composants précurseurs¹. La PCU est un exemple de ce type de maladie.

Les maladies énergétiques sont caractérisées par des symptômes causés, du moins partiellement, par un déficit de production ou d'utilisation d'énergie. Ces maladies comprennent notamment les anomalies de la beta oxydation mitochondriale des acides gras. Les manifestations cliniques résultent à la fois du déficit énergétique et de l'accumulation de produits toxiques. Les symptômes fréquents sont l'hypoglycémie, l'hypotonie, le retard de croissance, les troubles musculaires, la décompensation cardiaque, la mort subite. Le déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD) est un exemple.

Les EIM se manifestent cliniquement le plus souvent par des symptômes non spécifiques et le diagnostic clinique se fait généralement par exclusion. Les cas les plus graves peuvent mener au décès dans les premières semaines de vie. Dans d'autres cas, ils se manifestent par une décompensation métabolique pouvant entraîner des séquelles irréversibles (retard mental, troubles neurologiques, retard de croissance).

Un diagnostic précoce, avant la survenue des symptômes cliniques, permet d'éviter l'« errance diagnostique » et les hospitalisations prolongées associées et, lorsqu'une intervention est disponible, d'améliorer le pronostic. En l'absence d'intervention précoce, elles entraînent des séquelles sévères. Cependant, il existe une incertitude sur la signification clinique de certaines de ces anomalies pour lesquelles il existe un grand nombre de variants génétiques avec des formes asymptomatiques ou paucisymptomatique (6-8). En outre, pour certaines de ces maladies, notamment celles qui sont très rares et connues depuis peu, il existe une incertitude sur l'efficacité à long terme des traitements ainsi que sur la prévalence et l'histoire naturelle. En effet, si certaines EIM telle la PCU sont connues depuis plusieurs décennies, d'autres n'ont été décrites que très récemment et d'autres encore seront probablement découvertes dans le futur.

Au total, plus d'une trentaine d'EIM sont actuellement dépistables par MS/MS, et cette liste va certainement s'accroître dans un futur proche. Ce document a examiné 24 de ces maladies dont : (i) les 20 EIM dépistables par MS/MS que l'ACMG recommande d'inclure dans le programme de dépistage néonatal obligatoire aux Etats-Unis (2) et (ii) 4 autres EIM qui sont dépistées en routine dans certains pays

¹ Saudubray JM, Charpentier C. Clinical Phenotypes: Diagnosis/Algorithms. In : Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B (Editors). The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases (OMMBID). Place : McGraw-Hill, 200x. Disponible sur : <http://www.ommbid.com/> (consulté le 16/08/2009).

européens et qui font partie des maladies cibles secondaires de l'ACMG. Les 24 EIM sont présentées dans le Tableau 2, triées par ordre décroissant de (i) pertinence comme cible de dépistage d'après une revue récente de la littérature par Fingerhut *et al* (9) et (ii) score de pertinence établi par l'ACMG (voir détails et méthodologie section 3.3.1). La description et autres informations relatives aux EIM incluses dans ce document ont, pour la plupart été extraites du site internet Orphanet¹. La terminologie en anglais et en français ainsi que les synonymes et les abréviations des différentes maladies sont indiquées dans l'Annexe 2. Un examen préliminaire de ces maladies (définition, prévalence, histoire naturelle de la maladie, traitement et résultats, dépistage néonatal) est présenté dans l'Annexe 3.

La majorité des EIM dépistables par MS/MS n'est dépistable par aucune autre technique que la MS/MS. D'autres, comme la PCU par exemple, sont également dépistables par d'autres techniques telles l'inhibition bactérienne ou la fluorométrie.

¹ <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR>

Tableau 2. Erreurs innées du métabolisme examinées : prévalence à la naissance, nombre de cas attendus par an, caractéristiques du test de dépistage, amélioration sous traitement

Erreur innée du métabolisme	Prévalence/naissances vivantes	Nb attendu nouveaux atteints/an en France	Test de dépistage disponible autre que la MS/MS ?	Sensibilité (10)	Spécificité (référence)	Traitement disponible d'après Fingerhut et al (9)	Bénéfice d'un diagnostic précoce d'après Fingerhut et al (9)	Pertinence du dépistage d'après Fingerhut et al (9)	Score ACMG (2)	Nb pays UE/EEE dépistant (sur 23 avec information disponible (Figure 1))
Phénylcétonurie (PCU)	1/15 000	56	Oui	~100%	99,95 – 99,96 (11,12)	Oui	Oui	++	1663	Tous (pas toujours par MS/MS) excepté la Finlande†
Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD)	1/15 000	56	Non	~100%	99,98 (11,12)	Oui	Oui	++	1799	11
Acidémie isovalérique (IVA)	1/100 000	8	Non		99,98 – 99,99 (11,12)	Oui	Oui	++	1493	8
Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue (VLCAD)	>1/75 000 (absence de consensus)	~ 11 – 17	Non		99,98 – >99,99 (11,12)	Oui	Oui	++	1493	8
Leucinoase (MSUD)	1/185 000	5	Oui	Près de 100%	99,99 (11,12)	Oui	Oui	++	1483	8
Déficit en glutaryl CoA-déshydrogénase (GA-1)	1/50 000	17			99,98 (11,12)	Oui	Oui	++	1435	8
* Déficit en carnitine palmitoyl transférase I (CPT-Ia)	<1/100 000	<8	Non			Oui	Oui	++	1131	7
Déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue (LCHAD)	1/50 000 – 1/200 000	4 – 17	Non		>99,99 (11,12)	Oui	Oui/ ?	+	1445	9
Acidurie 3-hydroxy-3-	<1/100 000	<8			99,98	Oui	Oui	?	1420	4

Tableau 2. Erreurs innées du métabolisme examinées : prévalence à la naissance, nombre de cas attendus par an, caractéristiques du test de dépistage, amélioration sous traitement

Erreur innée du métabolisme	Prévalence/naissances vivantes	Nb attendu nouveaux atteints/an en France	Test de dépistage disponible autre que la MS/MS ?	Sensibilité (10)	Spécificité (référence)	Traitement disponible d'après Fingerhut et al (9)	Bénéfice d'un diagnostic précoce d'après Fingerhut et al (9)	Pertinence du dépistage d'après Fingerhut et al (9)	Score ACMG (2)	Nb pays UE/EEE dépistant (sur 23 avec information disponible (Figure 1))
méthylglutarique (HMG)					(12)					
Déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale (TFP)	<1/100 000 (absence de consensus)	<8	Non			Oui	Oui/ ?	+	1418	0
Déficit multiple en carboxylases, par déficit en holocarboxylase synthétase (MCD)	<1/100 000	<8			99,99 (11)	Oui	Oui	?	1386	1
Acidémie méthylmalonique isolée, vitamine B12 résistante (MUT)	>75 000 (absence de consensus)	~ 11 – 17				Oui	?	+	1358	3
Homocystinurie par déficit en cystathionine bêta-synthase (HCY)	<1/100 000 (absence de consensus)	<8	Oui		99,96 (12)	Oui	Oui	+	1357	2
3-méthylcrotonyl glycinurie (3MCC)	1/40 000 à 1/50 000	17 – 21			99,98 (12)	Oui	?	–	1355	4
Acidémie méthylmalonique isolée, vitamine B12 sensible (CBL A, B)	<1/100 000	<8				Oui	?	+	1343	0
Acidémie propionique (PROP)	>75 000 (absence de consensus)	~ 11 – 17				Oui	?	+	1333	3
Défaut de captation de	<1/100 000	<8				Oui	Oui	+	1309	3

Tableau 2. Erreurs innées du métabolisme examinées : prévalence à la naissance, nombre de cas attendus par an, caractéristiques du test de dépistage, amélioration sous traitement

Erreur innée du métabolisme	Prévalence/naissances vivantes	Nb attendu nouveau-nés atteints/an en France	Test de dépistage disponible autre que la MS/MS ?	Sensibilité (10)	Spécificité (référence)	Traitement disponible d'après Fingerhut et al (9)	Bénéfice d'un diagnostic précoce d'après Fingerhut et al (9)	Pertinence du dépistage d'après Fingerhut et al (9)	Score ACMG (2)	Nb pays UE/EEE dépistant (sur 23 avec information disponible (Figure 1))
la carnitine cellulaire (CUD)	(absence de consensus)									
Acidocétose par déficit en bêta-cétothiolase (BKT)	<1/100 000	<8				Oui	Oui	+	1282	2
Citrullinémie (CIT)	<1/100 000 (absence de consensus)	?	Non	Près de 100%		?	?	+	1266	2
Acidurie argininosuccinique (ASA)	<1/100 000 (absence de consensus)	<8	Non	Près de 100%		?	?	+	1263	2
Tyrosinémie de type 1 (TYR-1)	<1/100 000	<8	Oui		99,98 (11,12)	Oui	Oui	+	1257	3
* Argininémie (déficit en arginase)	<1/100 000	<8				?	Oui	+	1143	7
* Déficit en carnitine palmitoyl transférase II (CPT-II)	<1/100 000 (absence de consensus)	<8	Non			?	?	+	1169	7
* Déficit en carnitine-acylcarnitine translocase (CACT)	<1/100 000	<8	Non			?	?	+	1141	7

* maladies cibles secondaires de l'ACMG dépistées dans quelques pays européens ; † la Finlande a récemment décidé d'instaurer le dépistage néonatal de la PCU (voir texte) ; score AMG = score de pertinence du dépistage ; ++ aucun doute ; + favorable ; ? douteux ; – pas favorable

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

L'application, dans les années 1990, de la MS/MS au dépistage néonatal a permis de dépister rapidement, simultanément sur un même échantillon, toute une série d'EIM (13,14). Cette technique permet d'obtenir des profils quantitatifs des acides aminés et des acylcarnitines à partir d'une goutte de sang séchée sur papier buvard avec un temps d'analyse de moins de 2 minutes. Elle a été validée pour le diagnostic d'une série d'EIM des acides aminés, des acides organiques et des acides gras (11,13-19).

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

La MS/MS peut, entre autres, être utilisée en mode balayage pour détecter tous les profils métaboliques liés à une famille de maladies ou de façon sélective pour dépister des EIM particulières (20,21). Le protocole le plus fréquemment utilisé en mode balayage dans le cadre du dépistage des EIM est l'analyse commune du profil des acides aminés et des acylcarnitines, qui permet de dépister simultanément une trentaine d'EIM des acides aminés, des acides gras et des acides organiques (14,20). La MS/MS peut également être utilisée en mode sélectif qui repose sur la détection préférentielle d'ions de rapport m/z déterminé. En ciblant un ou plusieurs rapports, il est possible de quantifier un ou simultanément plusieurs métabolites d'intérêt. Ce mode d'analyse est utilisé, entre autres, dans le cadre du protocole commun d'analyse des acides aminés et des acylcarnitines pour cibler, par exemple, la PCU et le déficit en MCAD, tout en évitant la détection de maladies dont on connaît moins bien l'histoire naturelle ou pour laquelle il n'existe pas de traitement.

Un des désavantages du dépistage néonatal par MS/MS est que cette technologie peut révéler des anomalies ou des variants qui n'étaient pas recherchés spécifiquement et dont les implications cliniques ne sont pas clairement comprises (22).

La littérature révèle une très grande variation dans le choix des marqueurs métaboliques, des valeurs seuils, des protocoles de classifications des résultats de MS/MS et des tests de confirmation diagnostique pour une même maladie (6). Cette variation est à l'origine de la grande hétérogénéité dans la littérature et rend difficile la comparaison des différentes études. Le problème des protocoles et des tests de confirmation diagnostique est inhérent à la nature de ce groupe de maladies métaboliques, dont le diagnostic est souvent fondé sur une série de tests, et non sur un test unique et repose généralement sur l'interprétation de l'ensemble des résultats et du tableau clinique de chaque patient.

Les données sur la sensibilité et la spécificité pour chacune des EIM qui peuvent être diagnostiquées par MS/MS sont limitées. La sensibilité d'une méthode de dépistage est une donnée particulièrement difficile à obtenir car elle nécessite de connaître le nombre de patients chez qui le test de dépistage est négatif, ce qui pose généralement problème. Pour connaître le nombre réel de patients souffrant d'une maladie, il est habituellement demandé aux pédiatres d'indiquer quels sont les patients diagnostiqués qui n'ont pas été identifiés au cours du dépistage. Or cette méthode n'est valable que si les patients effectivement malades ont été correctement

diagnostiqués. Alternativement, un dépistage rétrospectif à partir des papiers buvards (Guthrie) est une autre méthode utile pour déterminer la sensibilité d'un programme de dépistage (23). Il semble néanmoins, que la sensibilité soit de quasiment 100% pour la PCU et le déficit en MCAD et soit très proche de cette valeur pour nombre d'autres EIM (voir Tableau 2) (10). La spécificité est moins difficile à déterminer dans la mesure où le nombre de résultats faux positifs émergeront généralement au cours des investigations et du suivi des enfants ayant un test de dépistage positif. La spécificité du dépistage néonatal pour un certain nombre d'EIM est indiquée dans le Tableau 2.

Les preuves de l'efficacité du dépistage néonatal par MS/MS proviennent essentiellement d'études observationnelles liés à des programmes de dépistage prospectifs à grande échelle en Australie, en Allemagne et aux Etats-Unis (7). L'évaluation du bénéfice comprend : la réduction des délais diagnostiques, la connaissance de risque de récurrence ainsi que les questions d'éthique et d'allocations optimales de ressources (22).

3.2.3 La prise en charge des EIM en France

Le Plan Maladies Rares 2004-2008 avait pour objectif général d'assurer un égal accès au diagnostic, traitement et prises en charge des malades atteints de maladies rares (4). Dans ce cadre, 131 centres de références ont été labélisés pour une période de 5 ans. Ces centres d'expertise et de recours structurent des compétences spécialisées pluridisciplinaires pour une maladie ou un groupe de maladies. Ces centres ont la charge d'établir, avec la HAS, des protocoles nationaux de diagnostics et de soins (PNDS) qui permettent notamment à l'Assurance maladie de définir les prises en charge et les traitements spécifiques des maladies rares. Les centres de références organisent des filières de soins en proposant une liste de Centres de compétence régionaux, désignés ensuite par l'Agence régionale de l'hospitalisation, qui collaborent étroitement avec les Centres de référence et structurent la prise en charge de proximité (24). La répartition géographique des centres de références¹ sur les maladies héréditaires du métabolisme est représentée dans l'Annexe 4.

Le décret N° 2008-211 du 3 mars 2008 d'application de l'article 56 de la LFSS 2007 (article L.162.17-2-1 du CSS) permet la prise en charge de produits à titre dérogatoire pour les maladies rares. Dans ce cadre, la CNAMTS a mis en place une cellule Maladies Rares en 2007 pour faciliter la gestion des demandes de prises en charge pour maladie rare.

Certaines maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé font partie de l'« affection de longue durée » (ALD) n°17. Certaines de ces ALD 17 ont fait l'objet d'un PNDS. Un PNDS sur la PCU est en cours de réalisation ; il n'existe pas de PNDS à ce jour sur d'autres EIM dépistables par MS/MS que la PCU.

3.3 Contexte international : évaluations et programmes de dépistage des EIM par MS/MS dans le monde

Différents pays ont adopté la technologie de MS/MS à des rythmes différents et pour des panels différents de maladies (25,26) (voir Figure 1 et Figure 2). Les politiques de dépistage sont différentes selon les pays, et ce malgré le fait que la plupart utilise les critères de Wilson et Jungner (27) pour évaluer la pertinence du dépistage. En fait il n'y a pas de méthodes bien acceptées sur comment utiliser ces critères ou des critères dérivés (28).

¹ http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Liste_des_centres_de_reference_labellises.pdf

Les informations concernant les programmes de dépistage néonatal par MS/MS ont été extraites de la littérature, et en particulier de l'article de Bodamer (26) en ce qui concerne les pays européens.

Figure 1. Dépistage néonatal des EIM par MS/MS dans les pays de l'UE et de l'EEE. Nombre d'EIM dépistées par pays. D'après Bodamer, J Inherit Metab Dis (2007) (26), complété par des communications personnelles pour la Belgique* et la Finlande* (voir texte)

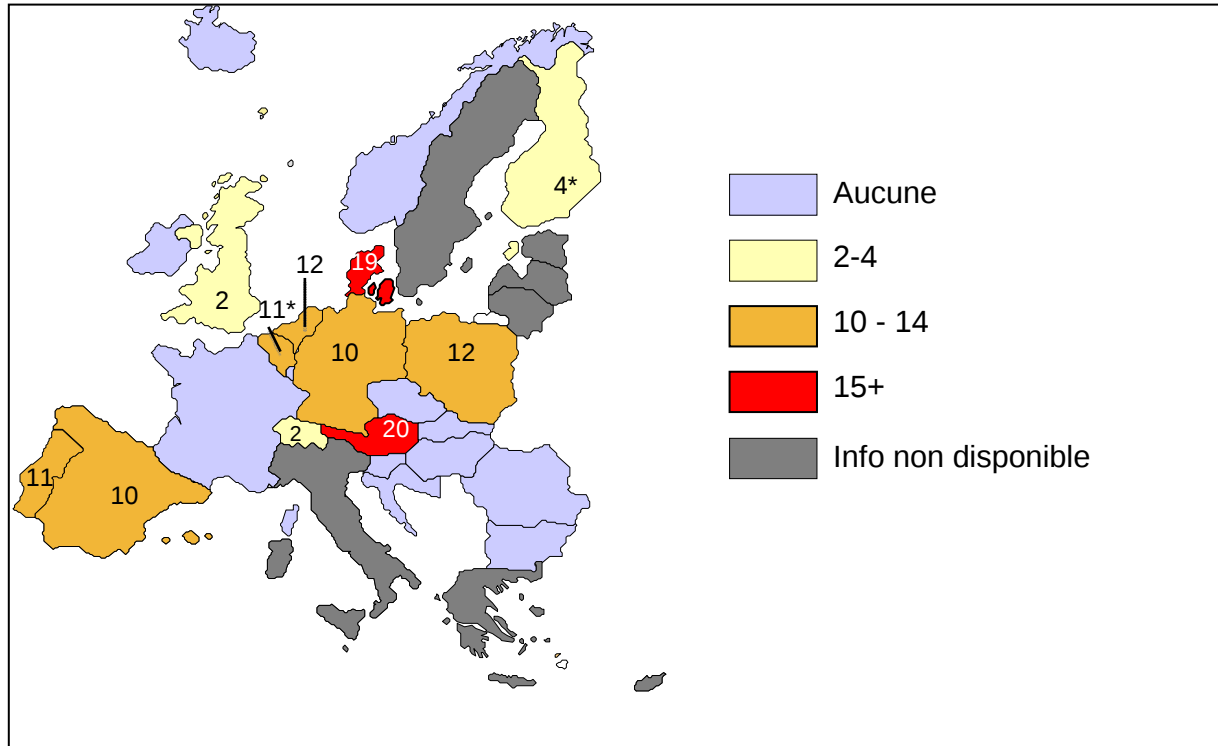
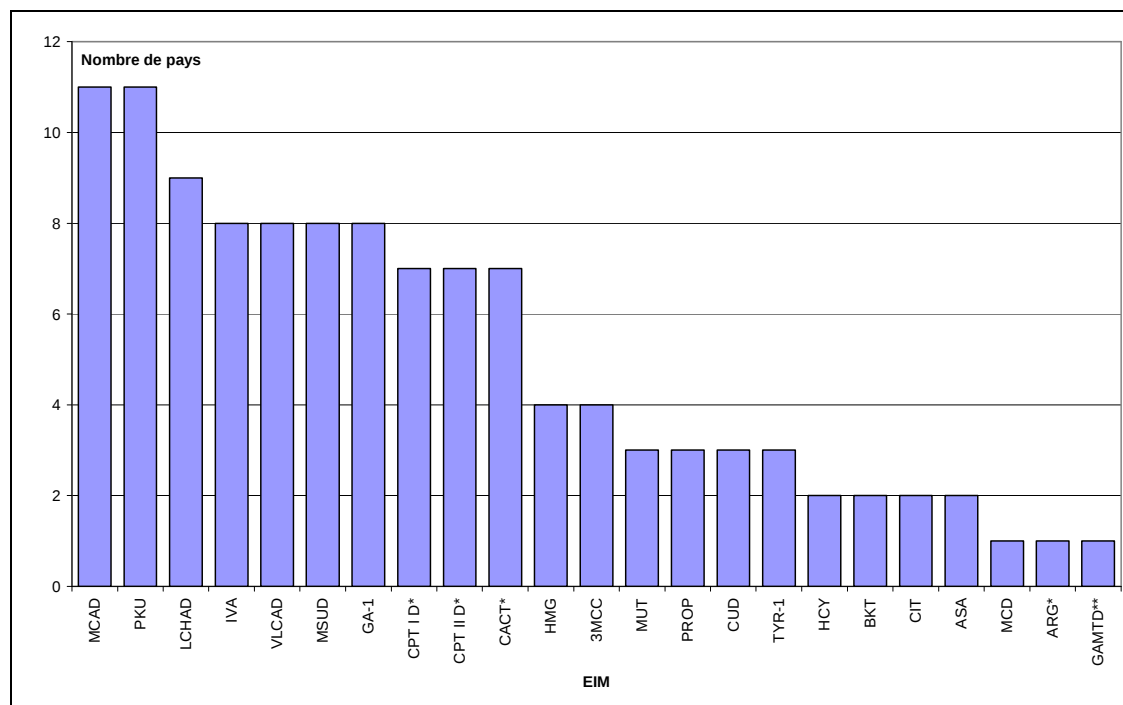


Figure 2. Dépistage néonatal des EIM dans les pays de l'UE et de l'EEE. Nombre de pays dépistant les différentes EIM faisant partie de la liste de maladies cibles principales établie par l'ACMG (sauf * cible secondaire de l'ACMG et ** ni cible principale ni cible secondaire)



3.3.1 Evaluations

La pertinence de l'introduction de la technologie de MS/MS dans le dépistage néonatal a été évaluée dans un certain nombre de pays, notamment au Royaume-Uni, aux Pays-Bas, en Finlande, aux Etats-Unis, et dans plusieurs provinces du Canada.

► Royaume-Uni

Au Royaume-Uni (RU), deux évaluations successives comportant chacune un volet économique ont été conduites en 1997 (1,8). L'évaluation par Politt *et al* avait pour objectifs de faire une revue systématique de littérature sur les EIM, les technologies de dépistage et les programmes de dépistage néonatal afin d'analyser les coûts et les bénéfices liés à l'introduction de MS/MS pour dépister un éventail large d'EIM au RU. Dans leur conclusion, les auteurs indiquaient que le niveau de preuve était suffisant pour que soit introduit un dépistage basé sur la MS/MS. Ils notaient cependant que le dépistage devait être limité à des maladies clairement définies pour lesquelles la spécificité du test était connue et jugée comme adéquate et pour lesquelles il existait des tests de confirmation satisfaisants. Etant donné la complexité technique de la méthode, le nombre important de maladies couvertes et l'expérience limitée de l'utilisation de cette méthode en dépistage néonatal au RU, les auteurs recommandaient une étude pilote d'une durée de 3 ans.

Les objectifs de l'évaluation de Seymour *et al* étaient de faire une revue systématique de la littérature et autre information afin d'évaluer le dépistage néonatal des EIM, d'identifier les manques de connaissance et de faire des recommandations sur les besoins de recherche, et de faire des recommandations sur le développement future du dépistage des EIM au RU. Les auteurs concluaient que l'extension du dépistage néonatal au déficit en MCAD et, dans une moindre mesure, en acidurie glutarique de

type 1 devait être sérieusement considérée, le dépistage de ces maladies nécessitant l'introduction de la MS/MS. Cependant, étant donné le manque de preuve en faveur d'une utilisation large de la technologie de MS/MS dans les programmes de dépistage au RU, les auteurs recommandaient de mettre en place une étude de 5 ans pour évaluer le dépistage par MS/MS du déficit en MCAD, en acidurie glutarique de type I et en PCU. Ils ne recommandaient pas que soit considéré le dépistage d'autres EIM à ce stade.

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

Une troisième évaluation, publiée en 2004 par Pandor *et al*, avait pour objectif d'évaluer l'impact clinique (*clinical effectiveness*) et l'efficacité (*cost-effectiveness*) du dépistage des EIM basé sur la technologie de MS/MS (7). Les auteurs concluaient qu'il semblait y avoir un niveau de preuve suffisant pour justifier l'introduction de la MS/MS pour dépister la PCU (dépistée jusque là par une méthode « traditionnelle ») et le déficit en MCAD dans le programme de dépistage néonatal au RU. Les auteurs étaient d'avis que l'introduction de la MS/MS n'impliquait pas d'étendre le dépistage à l'ensemble des EIM dépistables par cette technique. Ils insistaient sur le manque de données robustes et de preuves suffisantes sur l'incidence et sur les conséquences à long terme de ces anomalies, et en particulier sur l'impact à long terme de traitements initiés suite au diagnostic de forme présymptomatique. Une modélisation économique incluse dans cette évaluation indique que l'introduction de la MS/MS pour le dépistage néonatal combiné de la PCU et du déficit en MCAD était susceptible de générer des économies par rapport au dépistage actuel de la PCU (économie de 23 000 GBP pour 59 années de vie gagnées par cohorte de 100 000 nouveau-nés dépistés).

► Pays-Bas

Aux Pays-Bas, en 2003, le ministère de la santé a demandé un rapport sur l'état des connaissances du dépistage néonatal et en particulier si les critères utilisés étaient encore valables compte tenu des nouvelles technologies. En 2005, le Health Council a publié un rapport réaffirmant les critères et recommandant le dépistage de 15 nouvelles maladies (23). Le rapport insiste sur la nécessité d'un bénéfice tangible pour l'enfant. Plus de 30 maladies (pas toutes dépistables par MS/MS) ont été évaluées et classées en trois catégories : (1) celles pour lesquelles des conséquences graves et irréversibles peuvent être évitées grâce au dépistage néonatal ; (2) celles pour lesquelles les bénéfices de la prévention sont moins importants ou pour lesquelles le niveau de preuve sur le bénéfice de la prévention sont insuffisants ; (3) celles pour lesquelles le dépistage n'apporte aucun bénéfice en terme de santé.

Les maladies dépistables par MS/MS classées dans la catégorie 1, que le comité du Health Council sur le dépistage néonatal recommande d'inclure dans le dépistage systématique sont les 12 suivantes : PCU, MCAD, GA-1, HMG, MCD, HCY, 3MCC, IVA, LCHAD, MSUD, VLCAD, TYR-1. Les maladies classées dans les catégories 2 et 3, pour lesquelles le dépistage n'est pas recommandé comprennent : MTP, MUT, CBL A,B, PROP, CIT, ASA.

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

► Finlande

En Finlande, une évaluation conduite par le Finnish Office for Health Technology Assessment en 2004 a conclu qu'étant donné qu'il n'existait pas d'infrastructure en place pour recueillir de manière centralisée les papiers buvards, la mise en place d'un dépistage néonatal d'EIM telles le déficit en MCAD ne serait pas une mesure efficiente (29). Il est à noter que la PCU ne fait pas l'objet d'un dépistage néonatal en Finlande car sa prévalence est très faible (<1/1 000 000) et que l'hypothyroïdie congénitale est dépistée systématiquement, au niveau local, à partir d'un échantillon de sang prélevé au cordon ombilical.

Le Ministère de la santé a demandé qu'une mise à jour du rapport d'évaluation de 2004 soit faite, en particulier sur le coût-efficacité du dépistage de la PCU chez les enfants d'origine non finlandaise. Sur la base de cette mise à jour, la pertinence du dépistage néonatal par MS/MS a été rediscuté en 2009 et une décision a été prise d'introduire le dépistage néonatal par MS/MS en trois étapes : (i) dépistage de la PCU chez tous les nouveau-nés d'origine non finlandaise ; (ii) extension du dépistage de la PCU à l'ensemble des nouveau-nés ; (iii) extension du dépistage à quatre autres maladies pour lesquelles il existe un traitement dont trois dépistables par MS/MS: le déficit en MCAD, le déficit en LCHAD, le déficit en glutaryl CoA-déshydrogénase. (La 4e maladie étant l'hyperplasie congénitale des surrénales) (Marjukka, Mäkelä [Finnish Office for Health Technology Assessment], communication personnelle, 27 juillet 2009).

► Etats-Unis

Aux Etats-Unis, l'ACMG a publié, en 2005, un rapport, commandité par le Bureau fédéral de la santé maternelle et infantile (Maternal and Child Health Bureau), préconisant une liste de 29 maladies cibles principales (core diseases) à dépister de manière obligatoire dans chacun des états. Cette liste, ainsi que les critères utilisés pour l'établir ont été définis par un groupe d'experts. Ce groupe, qui ne comprenait pas d'expert en evidence-based practice, éthique ou économie, a été sévèrement critiqué par les éthiciens et par les défenseurs de l'evidence-based medicine (30,31). La méthodologie de l'ACMG a consisté à établir une liste de maladies potentiellement dépistables à la naissance et ensuite a attribuer à chacune de ces maladies un score selon des critères définis qui incluaient : les caractéristiques cliniques de la maladie ; les caractéristiques analytiques du test de dépistage ; le diagnostic, traitement et prise en charge de la maladie à la fois dans sa forme aiguë et chronique. Sur ces 29 maladies principales, 20 sont des EIM des acides gras, des acides organiques ou des acides aminés, dépistables par MS/MS. A ces 29 maladies, s'ajoutent une liste de 25 autres maladies (maladies cibles secondaires) qui soit font partie du diagnostic différentiel des maladies principales, soit possèdent une signification clinique mais n'ont pas de traitement efficace, ou soit encore pourraient être découvertes incidemment au décours du dépistage des maladies cibles principales.

► Canada

L'Office canadien de l'évaluation des technologies de santé a publié en 2006 une étude sur l'efficacité et sur le coût efficacité du dépistage néonatal du déficit en MCAD dans le but d'évaluer la pertinence de l'élargissement des programmes provinciaux de dépistage néonatal au dépistage de cette pathologie (32). Les auteurs de ce rapport concluaient que, malgré la qualité limitée des études examinées, le déficit en MCAD étant une maladie potentiellement mortelle mais susceptible de traitement si elle est détectée avant l'apparition des symptômes, le dépistage néonatal de cette pathologie par MS/MS est cliniquement bénéfique. Ils soulignaient cependant le peu de données sur le suivi des patients diagnostiqués par dépistage néonatal ou à partir du tableau clinique et sur la comparaison de leur état de santé. L'analyse économique a montré que le dépistage utilisait plus de ressources que

l'absence de dépistage mais donnait également de meilleurs résultats cliniques. Les deux études examinées dans la revue de littérature arrivaient à un rapport coût-efficacité inférieur à 50 000 CAD par QALY. L'analyse économique fondée sur des données canadiennes a montré un rapport coût-efficacité inférieur à 20 000 CAD par QALY.

Dans la province de l'Ontario, le ministère chargé de la santé dans la province a publié en 2003 une revue analyse de l'utilisation de la MS/MS dans le dépistage néonatal des EIM (33). Les résultats de cette évaluation confirment la pertinence clinique du dépistage néonatal de la PCU et du déficit en MCAD ainsi que l'utilité de la MS/MS pour le dépistage de ces deux maladies. Le rapport souligne le fait qu'une extension du programme de dépistage néonatal nécessitera de renforcer les infrastructures permettant l'interprétation, la surveillance et la prise en charge des cas dépistés et de prendre en compte les aspects éthiques et sociétaux y compris la question du consentement éclairé.

Dans la province du Québec, l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) a été chargée par le Ministère de la Santé d'évaluer la pertinence de l'introduction de la MS/MS pour le dépistage sanguin des EIM. Après un examen attentif des revues disponibles (1,2,7,8,23,33-35), il a été décidé d'examiner dans un premier temps la pertinence de remplacer par la MS/MS les méthodes actuellement en vigueur pour le dépistage de la PCU et de la tyrosinémie héréditaire de type 1 (Tyr-1 ; une EIM fréquente au Québec où elle est dépistée en routine chez les nouveau-nés, mais rare ailleurs dans le monde) et l'introduction du dépistage néonatal du déficit en MCAD (36). Cette évaluation confirme l'importance d'une analyse au cas par cas pour chacune des maladies considérées. Concernant la pertinence d'implanter un dépistage par MS/MS au Québec, la situation diffère d'une maladie à l'autre : pour le déficit en MCAD, le dépistage néonatal passe obligatoirement par la MS/MS ; pour la PCU, la littérature semble indiquer que la MS/MS génère moins de faux positifs que la technologie actuelle, mais compte tenu des résultats notés au Québec, cet avantage ne serait pas substantiel. Toutefois, si la MS/MS est utilisée pour le dépistage du déficit en MCAD, le transfert technologique pour la PCU éviterait un dédoublement des étapes d'analyse et serait efficient d'après la littérature économique analysée. Pour la Tyr-1, le dépistage néonatal par MS/MS sur la base du dosage de la tyrosine et de la succinylacétone semble prometteur, mais requiert des étapes de validation préalables. La pertinence du transfert technologique et le choix du moment le plus propice à sa réalisation dépendent, en plus des considérations scientifiques et techniques, d'un ensemble de facteurs d'ordre éthique, social, légal, économique et organisationnel. Trois scénarios distincts sont proposés aux décideurs : (i) la réalisation d'une étude pilote; (ii) le report de l'introduction de la MS/MS après la réalisation des études de validation nécessaires pour le dépistage de la Tyr-1; (iii) l'introduction de la MS/MS pour le dépistage de la PCU et du déficit en MCAD ; ce dernier scénario prévoit, pour la Tyr-1, soit le maintien des méthodes actuelles en attendant les résultats des études de validation, soit un remplacement technologique graduel. Le rapport insiste sur le fait que quel que soit le choix retenu, l'implantation de la MS/MS ne devra pas se faire de manière précipitée, d'autres questions d'ordre éthique, économique et organisationnel devant être résolues avant d'y procéder.

► **Australie**

Une étude de cohorte menée en Australie a comparé les résultats à 6 ans de patients dépistés par MS/MS ou diagnostiqués cliniquement parmi plus de 2 millions d'enfants nés entre 1994 et 1998 (1 017 800, tous non dépistés) et entre 1998 et 2002 (461 000 dépistés et 533 400 non dépistés) (37,38). Les critères comportaient le statut physique et intellectuel, le placement en institution, la croissance, certains

problèmes médicaux, le régime, les traitements, et les admissions à l'hôpital. Les résultats ont été analysés séparément pour le déficit en MCAD et pour les autres EIM. La prévalence des EIM diagnostiquées était deux fois plus élevée chez les enfants dépistés par MS/MS (15,2 pour 100 000 naissances) que chez les non dépistés (7,5 pour 100 000 naissances). Après exclusion des cas de déficit en MCAD, le taux de décès à 5 jours ou de déficit physique ou intellectuel sévère était plus élevé chez les enfants non dépistés (1,35 pour 100 000) que chez les dépistés (0,43 pour 100 000) (odds ratio : 3,1 ; intervalle de confiance à 95% : 0,73 – 13,32). Les auteurs avancent l'argument que si on considère la mortalité et la mortalité attendue des patients qui ne seront jamais diagnostiqués parmi les enfants non dépistés, la différence entre les deux groupes est vraisemblablement significative et ils concluent que le dépistage par MS/MS conduit à de meilleurs résultats à 6 ans, avec moins de décès et moins de handicaps sévères.

3.3.2 Analyses économiques

Plusieurs analyses économiques du dépistage néonatal par MS/MS ont été réalisées en Europe (8,29,39,40) et en Amérique du Nord (34,41-46), et plusieurs revues systématiques de la littérature (8,39,47,48) sur ce sujet ont été publiées.

Le critère d'évaluation de l'efficacité du dépistage par MS/MS était généralement exprimé en termes d'années de vie gagnées ou de QALY, et les ratios coût-efficacité relatifs présentés étaient généralement considérés comme favorables, bien que considérablement différents selon les études (48). Dans certaines analyses, n'a été considéré qu'une ou un nombre limité d'EIM (le déficit en MCAD étant le plus fréquemment étudié) alors que dans d'autres études, un nombre important d'EIM a été analysé, et dans ce cas, les résultats sont soit présentés pour l'ensemble des EIM considérés, soit séparément pour chaque EIM. Par ailleurs, il existe d'autres différences méthodologiques importantes, ce qui rend les études difficilement comparables et les résultats transposables.

Une revue critique des analyses économiques souligne le manque de données concernant certains paramètres que doivent prendre en compte les modèles, notamment la mortalité des cas qui meurent très précocement et ne sont jamais diagnostiqués, les mesures des utilités des différents états de santé et les coûts des diagnostics et traitements en l'absence de dépistage (47).

3.3.3 Programmes nationaux et activités de dépistage néonatal par MS/MS

Les pays qui possèdent la plus grande expérience dans le dépistage néonatal par MS/MS sont l'Australie, l'Allemagne et les Etats-Unis.

Il est à noter que la Commission européenne a, dans le cadre de sa stratégie communautaire sur les maladies rares (49), lancé en juillet 2009, un appel d'offre l'évaluation des pratiques de dépistage néonatal des maladies rares dans les États membres de l'Union européenne¹.

► Allemagne

En Allemagne, un programme existe dans 16 länder (dont Baden-Wurtemberg depuis 1998 et la Bavière et la Basse Saxe depuis 1999). Il existe donc une expérience considérable pour un large éventail de maladies (11,37). Le ministère fédéral chargé de la santé et de la sécurité sociale a cependant restreint l'utilisation du MS/MS à un panel limité certaines maladies avec l'interdiction de dépister certaines autres

¹http://ec.europa.eu/eahc/documents/health/tenders/EAHC_H_09_Invitation_RareDiseaseNewBornScreening_FR.pdf

maladies (25). En effet, en 2002, les recommandations de l'*Interdisciplinary Screening Commission of the German Society of Pediatrics* proposaient d'inclure dix EIM dans le dépistage néonatal obligatoire et d'évaluer la pertinence du dépistage de six autres EIM. En 2004, le ministère de la santé a approuvé ces 10 maladies et a en même temps interdit le dépistage d'autres maladies, spécifiant que toute découverte accidentelle résultant du dépistage des maladies « autorisées » devait être ignorée et ne pouvait pas être communiqué à qui que ce soit. En outre, tous les échantillons recueillis sur papier buvard doivent être détruits après 3 mois. Ce dépistage n'est pas obligatoire et requiert le consentement écrit d'au moins un des deux parents.

► **Belgique**

En Belgique, il existe certains programmes pilotes de dépistage par MS/MS. Cependant cette technique n'est pas utilisée de manière systématique. Les programmes de dépistage sont définis à l'échelle régionale. Dans la Communauté française, les maladies qui sont dépistées systématiquement en population générale sont entre autres: la PCU et l'hypothyroïdie congénitale qui sont dépistées au moyen des techniques conventionnelles. Dans la Communauté flamande, par contre, la technique de la MS/MS est utilisée pour dépister de façon systématique les maladies suivantes : PCU, MCAD, IVA, GA-1, MSUD, PROP, MUT (Mambourg, Françoise [KCE], communication personnelle, 27 juillet 2009).

► **Danemark**

Au Danemark, une étude pilote a été mise en place (50).

► **Finlande**

En Finlande, une décision avait initialement été prise, en 2004, de ne pas introduire le dépistage des EIM par MS/MS, basée sur l'évaluation médico-économique réalisée cette même année (29). Un certain nombre d'hôpitaux ont cependant mis en place un dépistage opportuniste de la PCU chez les nouveau-nés dont les deux parents étaient d'origine non finlandaise. Une mise à jour du rapport d'évaluation de 2004 a été réalisée en 2009, suite à laquelle, il est prévu d'introduire le dépistage par MS/MS pour la PCU dans un premier temps, d'abord aux nouveaux nés d'origine non finlandais puis à l'ensemble des nouveaux nés, et dans un deuxième temps au déficit en MCAD, en LCHAD et en glutaryl CoA-déshydrogénase.

► **Royaume-Uni**

Au RU, le programme de dépistage néonatal est financé publiquement et est obligatoire. Les pathologies faisant l'objet d'un dépistage sont examinées scrupuleusement par le National Screening Committee. L'usage de la technologie MS/MS est limité au dépistage de la PCU et du déficit en MCAD (en Angleterre et Irlande du Nord ; en Ecosse le dépistage est prévu pour 2011), selon les recommandations de l'évaluation initiale conduite par Pandor (mentionnée plus haut) (7) et suite à une étude pilote sur le dépistage du déficit en MCAD réalisé en 2004-2008.¹

► **Pays-Bas**

Aux Pays-Bas, la politique est basée sur recommandations du Health Council (23). Ces recommandations ont servi de base à l'extension du panel de dépistage de 2007 dans lesquelles le ministère a décidé d'ajouter 13 maladies dont 12 dépistables par MS/MS.

¹ <http://www.screening.nhs.uk/bloodspot-compare>. Consulté le 29/09/2009.

► Suisse

En Suisse, le dépistage néonatal par MS/MS de deux EIM – la PCU et le déficit en MCAD – a été instauré en routine en 2005, suite à une phase pilote en 2003-2004. Une extension du programme de dépistage néonatal est prévue pour 2010-2011, avec l'inclusion probable de trois autres EIM (MSUD, GA-1, Tyr-1) (Toni Torresani [University Children's Hospital, Zurich], communication personnelle, 5 novembre 2009). Tous les profils métaboliques des acylcarnitines et des acides aminés liés aux EIM sont cependant générés au niveau du laboratoire, mais l'analyse des résultats fait appel à un programme informatique qui utilise un « filtre » qui fait que seuls les résultats relatifs à la PCU et au déficit en MCAD ne seront visibles par le technicien et communiqués. L'ensemble des données analysées sont archivées et, en cas de suspicion clinique d'EIM dans un des centres de néonatalogie en Suisse, une procédure d'« ouverture des données » est déclenchée¹.

► Australie

En Australie, la MS/MS introduit dans différents états à différents moments, d'abord en Nouvelle Galle du Sud et puis dans les autres provinces et territoires. Le dépistage est assuré par cinq programmes (et cinq laboratoires) pour un total de 250 000 naissances par an. Au total, 31 EIM sont dépistées systématiquement par MS/MS en Australie (48).

► Canada

Au Canada, le dépistage est une compétence provinciale (51). Sept provinces canadiennes utilisent le MS/MS pour le dépistage de 3 à 28 EIM, ou sont sur le point de l'introduire.

► États-Unis

Aux États-Unis, jusqu'à récemment, le choix des maladies faisant l'objet d'un dépistage néonatal était une décision qui était prise au niveau de chaque état. Depuis, la liste établie par l'ACMG a été adoptée ou est en cours d'adoption par les différents états. Si dans certains états tous les enfants dépistés ont accès aux services dont ils ont besoin (y compris les traitements), ceci n'est pas assuré dans tous les états (22).

3.3.4 Etat des lieux du dépistage néonatal en France

Dans chaque région, l'AFDPHE² est représentée par une Association régionale ou ARDPHE (Association Régionale de Dépistage et de Prévention des Handicaps de l'Enfant) qui assure l'organisation et le suivi de la totalité du programme au niveau de son territoire de l'information et du prélèvement de sang en maternité jusqu'à la prise en charge des malades dépistés (voir bilan d'activités 2008) (52).

Le prélèvement est recueilli à « jour 3 », c'est-à-dire à partir de 72 heures au moins après la naissance. Jusqu'à relativement récemment, un consentement tacite des familles était présumé. Depuis la mise en place du dépistage de la mucoviscidose, le consentement des parents est recueilli par écrit pour le dépistage de cette pathologie. L'instauration d'un recueil de consentement écrit provient du fait que si le premier test est anormal, un test génétique est réalisé, pour lequel selon la réglementation bioéthique française nécessite le consentement écrit des parents. Au moment du dépistage, un livret d'information intitulé « 3 jours, l'âge du dépistage » (disponible sur le site de l'AFDPHE) doit être mis à disposition des parents. Un état des lieux sur le dépistage de la mucoviscidose a été publié par la HAS en janvier 2009 (53). Les

¹ Ballhausen D, Bonafé L, Boulat O, Fowler B. Erreurs innées du métabolisme (EIM). *Paediatrica* 2008 ;19(2):58.

² <http://www.afdphe.asso.fr/index.php>

prélèvements sont acheminés quotidiennement à l'Association Régionale. Les tests biologiques sont réalisés par des laboratoires régionaux (qui sont au nombre de 22) et qui effectuent les tests pour la région. Concernant les tests génétiques réalisés au cas où le premier test de dépistage pour la mucoviscidose est anormal, ils sont réalisés par des laboratoires de biologie moléculaire qui sont au nombre de 9 et sont situés à Lille, Reims, Lyon, Montpellier, Toulouse, Brest, Caen et Paris (2 laboratoires).

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

Des initiatives régionales sur le dépistage du déficit en MCAD par MS/MS ont été introduites à Lyon et à Caen. Leur objectif est d'évaluer la faisabilité de l'introduction de ce dépistage en population générale. Ces deux projets qui ont débuté en 2009 prévoient de tester chacun 40 000 nouveau-nés. Il est prévu qu'une troisième initiative soit mise en place, à Lille.

4 Points clés de l'évaluation

4.1 Pertinence en termes médical et de santé publique du dépistage néonatal des EIM par MS/MS pour quelles maladies

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

Les expériences et évaluations internationales indiquent que l'évaluation en termes de résultats de santé du dépistage des EIM par MS/MS ne doit pas considérer les 30 EIM dépistables par MS/MS comme un même ensemble mais se faire maladie par maladie puisque chaque maladie est différente en termes de conséquences, caractéristiques du test diagnostique et susceptibilité à une intervention.

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

- (1) Les EIM pour lesquelles, au vu des expériences étrangères, l'intérêt du dépistage néonatal semble présenter un réel intérêt tant du point de vue clinique que du point de vue économique. Ce groupe comprend deux maladies : PCU et déficit en MCAD ;
- (2) Les EIM qui sont dépistées dans un nombre de pays mais pas dans tous et pour lesquelles les preuves semblent plus discutables. Ce groupe comprend notamment : IVA, VLCAD, MSUD, GA-1, CPT-1a ;
- (3) Les EIM pour lesquelles il n'existe pas suffisamment de données pour permettre de se prononcer sur la pertinence du dépistage. Ce groupe comprend notamment : ASA, CIT, CPT-2.

La pertinence du dépistage de la PCU ne sera pas remise en question. Par contre, sera évaluée, la pertinence d'un changement éventuel de technologie (passage à la MS/MS) pour dépister la PCU.

Les critères d'évaluation de l'ANAES (54) serviront de base à l'évaluation. Il y aura cependant lieu de réfléchir à l'adaptation de certains de ces critères (voir 2.1 ci-dessous).

Concernant le premier groupe de maladies, les questions prioritaires à traiter sont celles de l'organisation du dépistage et de la définition de modalité de mise en œuvre afin que la France comble le plus rapidement possible son retard par rapport aux autres pays européens.

Au point du vue du test, il s'agira pour chaque EIM à dépister de définir les marqueurs métabolites et les valeurs seuils.

4.2 Implications au plan éthique

Les avantages et les inconvénients de ce programme devront être évalués non seulement pour le nouveau-né mais également pour les parents.

En termes d'inconvénients, se posent notamment la question du dépistage de formes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques et la génération d'anxiété des parents du à un test de dépistage initial « faux positif ».

La découverte « accidentelle » d'autres maladies que celles qui sont recherchées et pour lesquelles il n'existe à ce jour pas de bénéfice connu au dépistage et la question de la communication aux familles de résultats découverts accidentellement devra être examinée.

Plusieurs questions éthiques sur l'information et le recueil du consentement se posent dont : le contenu de l'information avant le dépistage et après confirmation (notamment en ce qui concerne le statut d'hétérozygotie), la compréhension de l'information, le recueil du consentement selon les modalités de mise en œuvre.

Se posera la question de la conservation et de l'utilisation potentielle future des profils biochimiques (ou des buvards), qui peut avoir un impact sur la prise en charge du patient individuel mais également contribuer à l'acquisition de connaissances à l'échelle populationnelle et avoir un impact sur les générations futures (éthique intergénérationnelle).

La possibilité de limiter le nombre de pathologies recherchées et de ne pas communiquer des résultats de pathologies non recherchées seront examinées du point de vue éthique et juridique, et les expériences étrangères relatives à ces questions étudiées.

4.3 Impacts en termes organisationnels

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

La mise en place de la MS/MS implique une centralisation des tests qui devront être réalisés dans un nombre limité de centres car l'utilisation de la technique requiert un nombre minimum de tests (tant du point de vue de la rentabilité de l'investissement financier que de l'acquisition d'une expertise sur des maladies rares et de l'assurance qualité). Le nombre de tests minimum se situe aux environs de 50 000 par an. Le nombre optimal de centres et leur localisation géographique devront être évalués. La MS/MS ne pourra pas se substituer aux tests qui sont utilisés pour dépister les quatre maladies qui font l'objet d'un dépistage néonatal par test biologique en France mais qui ne sont pas dépistables en routine par MS/MS (i.e. hypothyroïdie congénitale, drépanocytose, l'hyperplasie congénitale des surrénales et mucoviscidose). Il s'agira donc d'appréhender la manière dont la mise en place du dépistage néonatal par MS/MS pourrait potentiellement perturber l'organisation actuelle et devra s'articuler avec le dépistage de ces maladies non dépistables par MS/MS.

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

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

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

4.4 Impact économique

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

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

Le coût du test lui-même comprend un coût fixe lié à la mise en place et à l'utilisation de la technologie (équipement, formation, personnel) qui ne variera quasiment pas selon le nombre d'EIM différentes dépistées. Le coût marginal de l'ajout d'une EIM supplémentaire est quasiment nul. L'ordre d'intégration des EIM qu'il sera jugé pertinent de dépister en termes médical et de santé publique sera dès lors susceptible d'impacter les conclusions de l'analyse médico-économique et devra être considéré scrupuleusement.

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

En fonction des données de fréquence des pathologies et de considérations organisationnelles, une comparaison pourrait être faite entre le dépistage par MS/MS en métropole uniquement vs dépistage par MS/MS en métropole plus DOM.

4.5 Évaluation programmatique à mettre en place

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

Proposition de plan de réalisation

1 Définition du thème de travail

1.1 Libellé retenu

« Evaluation *a priori* de l'extension du dépistage néonatal d'une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France. »

1.2 Objectif

L'objectif est d'élaborer des recommandations en santé publique sur la pertinence d'une extension du programme de dépistage néonatal à une ou plusieurs EIM par la technique de MS/MS en population générale. Ces recommandations se baseront sur un argumentaire comprenant un volet économique.

Chacun des points clés de l'évaluation mentionnés plus haut sera traité, *i.e.* :

- Efficacité en termes de résultats de santé du dépistage néonatal des EIM par MS/MS pour quelles maladies
- Implications au plan éthique
- Impacts en termes organisationnels
- Impact économique
- Evaluation programmatique à mettre en place

Le travail sera réalisé en deux temps :

- (1) Dans un premier temps, sera évaluée la pertinence de l'introduction du dépistage du déficit en MCAD par MS/MS et du changement de technologie – passage à la MS/MS – pour dépister la PCU. Les questions prioritaires à traiter sont celles de l'organisation du dépistage et de la définition des modalités de mise en œuvre afin que la France comble le plus rapidement possible son retard par rapport aux autres pays européens.
- (2) Dans un deuxième temps et dans l'hypothèse d'une recommandation favorable à l'introduction de la MS/MS pour dépister le déficit en MCAD et/ou la PCU, sera évaluée l'extension du dépistage à d'autres EIM par MS/MS.

Les critères d'évaluation de l'ANAES (54) serviront de base à l'évaluation. Il y aura cependant lieu de réfléchir à l'adaptation de certains de ces critères (voir 2.1 ci-dessous).

1.3 Sociétés savantes ou associations à solliciter

- Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE)
- Société française de biologie clinique (SFBC)
- Société française pour l'étude des erreurs innées du métabolisme (SFEIM)
- Société française de pédiatrie (SFP)
- Collège national des obstétriciens et gynécologues français (CNOGF)

- Société française de santé publique (SFSP)
- Association des épidémiologistes de langue française (ADELF)
- Collège des économistes de la santé (CES)
- Société française de génétique humaine (SFGH)
- Société française de médecine périnatale (SFMP)
- Collège national de sages-femmes (CNSF)
- Association des sages-femmes enseignantes françaises (ASFEF)
- European Organisation for Rare Diseases (EURORDIS)
- Alliance maladies rares
- Fédération des maladies orphelines (FMO)
- Association nationale des puéricultrices diplômées et des étudiantes
- International Society for Neonatal Screening (ISNS)
- Collectif Interassociatif Autour de la Naissance (CIANE)

1.4 Partenaires institutionnels

- Direction générale de la santé (DGS)
- Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS)
- Institut de veille sanitaire (InVS)
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)
- CNAMTS – Cellule maladies rares
- Agence de la biomédecine
- Comité consultatif national d'éthique (CCNE)
- Inserm - Orphanet

1.5 Professionnels concernés

Les professionnels concernés par l'évaluation sont :

- les gynécologues-obstétriciens,
- les sages femmes,
- les puéricultrices,
- les biologistes,
- les pédiatres.

2 Méthodes de travail et modalités de réalisation

2.1 Critères d'évaluation

Cette partie évalue, à partir de la recherche de littérature, la disponibilité des données relatives aux critères devant être évalués avant la mise en place d'un dépistage selon la HAS (54). Cependant, ces critères doivent être adaptés au fait que (i) le dépistage porte sur des nouveau-nés et qu'il implique le diagnostic d'une anomalie génétique, et par conséquent doivent être considérés non seulement les effets du dépistage sur le nouveau-né mais également sur les parents, (ii) la technique permet de dépister plusieurs maladies en même temps, le coût marginal du test pour inclure une EIM supplémentaire étant quasiment nul.

2.1.1 La maladie

- Les répercussions de la maladie sur l'individu et la société doivent avoir été mesurées (en termes de morbi-mortalité, d'impact socio-économique).
- L'épidémiologie et l'histoire naturelle de la maladie doivent être suffisamment connues (y compris le développement de la maladie du stade latent au stade déclaré).
- Toutes les interventions de prévention primaire coût-efficaces doivent, autant que possible, avoir été mises en œuvre.

2.1.2 Le test

- Un test de dépistage simple à mettre en œuvre, fiable, reproductible et valide doit être disponible.
- Le test doit être acceptable pour la population.

2.1.3 Le diagnostic

- Un accord est nécessaire dans la communauté scientifique sur les investigations diagnostiques à poursuivre chez les personnes dont le test est positif et sur les choix disponibles pour ces individus.

2.1.4 L'intervention

- Une intervention doit être efficace pour les patients identifiés précocement, avec la preuve que l'intervention plus précoce apporte de meilleurs résultats que l'intervention plus tardive.
- Une politique consensuelle et fondée sur les preuves d'identification des individus susceptibles de bénéficier de l'intervention est nécessaire, ainsi que des interventions adaptées susceptibles d'être dispensées.

2.1.5 L'efficacité et la sécurité du programme de dépistage

- L'efficacité du programme de dépistage sur la réduction de la mortalité ou la morbidité doit pouvoir être prouvée par des essais contrôlés randomisés de haute qualité, ou faire l'objet d'un consensus international.
- Les avantages du programme de dépistage doivent dépasser les inconvénients (causés par le test, les procédures diagnostiques et les interventions).

2.1.6 L'évaluation médico-économique du dépistage

- Le dépistage organisé se justifie lorsqu'il offre un rapport coût-efficacité avantageux relativement à une situation de référence (absence de dépistage ou dépistage individuel) et au regard de ce que le financeur est disposé à payer pour privilégier cette intervention de santé.

2.1.7 L'organisation du dépistage

- Il doit y avoir un plan de gestion et de contrôle du programme de dépistage et un ensemble de standards d'assurance qualité reconnus par la communauté médicale.
- Une dotation adéquate en personnel et en équipements pour la pratique du test, le diagnostic, le traitement et la gestion du programme doit être disponible avant le commencement du programme de dépistage.
- Toutes les autres possibilités pour gérer la maladie doivent avoir été considérées (par exemple, amélioration de la prise en charge globale).

- Il faut assurer la continuité d'action dans la recherche des cas et non la considérer comme une opération exécutée « une fois pour toutes ».
- Afin d'assurer la participation optimale de la population cible, la meilleure information possible devrait être largement diffusée. Des programmes de sensibilisation devraient être organisés à la fois pour la population cible et les professionnels de la santé.
- Le manque d'information sur les aspects positifs et négatifs du dépistage est inacceptable sur le plan éthique et constitue une atteinte à l'autonomie de l'individu.
- Si un dépistage peut être systématiquement proposé, afin de garantir l'équité dans l'accès à celui-ci, les individus doivent rester libres d'accepter ou de refuser le test. Le consentement doit être obtenu après information sur les avantages et inconvénients du dépistage.

2.1.8 Le suivi et l'évaluation du programme de dépistage

- Les critères et les indicateurs d'évaluation doivent être validés, en nombre limité, et choisis dès l'étape d'évaluation *a priori* sur la base des résultats de l'étude bibliographique ou de l'avis motivé d'experts.

2.2 Méthode de travail

L'évaluation se fonde sur une revue systématique de la littérature en santé sur le thème proposé ainsi que sur un état des pratiques de dépistage néonatal en France, et le cas échéant d'une modélisation épidémiologique et une simulation d'impact économique.

2.2.1 Revue de la littérature

Un des objectifs de l'évaluation est de faire une synthèse objective de l'état des connaissances scientifiques relatives au dépistage des EIM par MS/MS. La revue systématique de la littérature vise à documenter les critères d'évaluation des dépistages décrits dans le guide méthodologique ANAES publié en 2004 (54). Elle intègre de fait une revue systématique des études évaluant le dépistage néonatal des EIM au plan économique. Elle portera sur la période 2001 à 2009 (la période antérieure à 2001 ayant été couverte par les revues systématiques de littérature précédemment réalisée à l'étranger) et concernera l'ensemble des questions d'évaluation recensées.

Par ailleurs, il sera fait appel à un expert en tant que chargé de projet pour réaliser une revue de littérature et faire un état des lieux sur les problématiques et les débats éthiques liés au dépistage néonatal par MS/MS.

2.2.2 État des lieux de la base documentaire disponible

Pour la note de cadrage, la recherche a porté sur les la performance de la MS/MS pour le dépistage néonatal des EIM et une revue de l'épidémiologie de chacune des 20 maladies considérées. Aucune limite inférieure de date n'a été imposée. Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : bases de données Medline ;
- pour la littérature francophone: bases de données Pascal et la Banque de Données Santé Publique ;
- la Cochrane Library ;
- les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;

- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des documents analysés.

Nombre de références identifiées à ce jour, toutes sources confondues : 456 ;
nombres de références analysées : 301

Cette recherche documentaire a permis d'apprécier la quantité des données disponibles dans la littérature ainsi que des guidelines existants afin de répondre aux différentes questions envisagées. Les études recensées l'ont été sur la base de résumés ; une analyse de leur qualité méthodologique sera nécessaire.

2.2.3 Autres sources de données disponibles pour l'évaluation

- Données épidémiologique et de coûts de l'AFDPHE
- Données des centres de référence dont certains centralisent leurs données à l'hôpital Necker
- Les données de la CNAMTS pourraient permettre de repérer les cas d'EIM si le patient reçoit un traitement particulier (pris en charge à 100%) et est en ALD. La maladie est codée selon la Classification internationale des maladies (CIM) 10 (code à 3 caractères).
- Questionnaire aux correspondants INAHTA sur les programmes de dépistage néonatal nationaux.

2.2.4 Modélisation

► Simulation d'impact budgétaire des stratégies proposées à partir de :

- Coût unitaire du test de dépistage.
- Les autres coûts du dépistage – prélèvement et transport de l'échantillon, gestion des données, information notamment – pourraient être évalués sur la base des programmes de dépistage néonataux déjà réalisés.
- Les coûts de l'intervention valoriseraient essentiellement l'information et l'accompagnement des parents du nouveau-né.
- Il faudrait également valoriser la sensibilisation des professionnels de santé amenés à prendre en charge les individus porteurs du déficit, mais cette intervention pourrait être mise en place indépendamment du programme de dépistage. Aucune information n'est disponible sur ces points.
- Les données disponibles relatives au coût des différentes maladies, en particulier si elles ne sont pas dépistées (voir limitations des études économiques réalisées dans d'autres pays 3.3.2) seront probablement insuffisantes pour en mesurer le coût réel.
- Les coûts potentiels liés aux difficultés organisationnelles engendrées par la mise en place de la MS/MS ne pourront pas être quantifiés mais pourront être évalués de manière qualitative et discutés.

► Simulation d'efficacité du dépistage

- Nombre de cas diagnostiqués. Des données n'étant pas disponibles sur la prévalence de la plupart des EIM considérées en France, des simulations pourront être réalisées sur base de données épidémiologiques provenant de pays voisins.
- Nombre d'années de vie gagnées. Comme pour l'estimation du nombre de cas diagnostiqués, les données proviendront essentiellement d'autres pays.

- Les données disponibles ne seront pas suffisantes pour évaluer l'efficacité du dépistage en termes de QALY ou d'autres mesures d'utilité.

► **Coût-efficacité**

- Le rapport coût-efficacité relatif (exprimé en € par cas dépisté et en € par année de vie gagnée) de différentes stratégies de dépistage seront calculés :
- Changement de technologie, *i.e.* passage à la MS/MS pour dépister la PCU ;
- Introduction de la MS/MS pour dépister le déficit en MCAD ;
- Introduction de la MS/MS pour dépister le déficit en MCAD + passage à la MS/MS pour dépister la PCU.

Pour la PCU, la situation de référence est le dépistage néonatal par la méthode actuelle ; pour les autres EIM, la situation de référence est l'absence de dépistage. Le coût-efficacité d'un changement de technique de dépistage de la PCU sera évalué en mettant en rapport l'efficacité relative (nombre de cas diagnostiqués et nombre de faux négatifs) de la méthode actuellement utilisée et de la MS/MS avec le coût lié à la mise en place de la MS/MS. Il est à noter qu'une fois la technologie de MS/MS mise en place, le coût marginal (en termes de tests de laboratoire) de l'ajout d'une EIM supplémentaire est quasiment nul.

2.3 Composition qualitative des groupes de travail et de lecture

2.3.1 Groupe de travail

Dr Françoise Hamers, épidémiologie et santé publique, Saint-Denis - Chef de Projet HAS
Dr Grégoire Moutel, endocrinologie, éthique médicale et médecine légale, Paris - Chargé de Projet
Mme Sandrine De Montgolfier, Histoire des sciences du vivant et bioéthique, Saint-Denis, Chargée de Projet

Dr Ségolène Aymé, Génétique et épidémiologie, Inserm – Orphanet
Pr Claude Burlet, Biologie cellulaire, Liverdun
Pr Brigitte Chabrol, Néonatalogie, Marseille
Dr David Cheillan, Biochimie, Bron
Mme Stéphanie Desbois, Sage-femme, Besançon
Pr François Feillet, Pédiatrie, Nancy
Dr Roselyne Garnotel, Biochimie, Reims et Nancy
Pr Didier Lacombe, Génétique médicale, Bordeaux
Dr Pascale Lévy, Généticienne biologiste, Agence de la biomédecine
Dr Gerard Loeber, Biochimie, Président de l'International Society for Neonatal Screening, Bilthoven, Pays-Bas

Mme Cécile Loup, Collectif Interassociatif Autour de la Naissance
Mme Anne Noëlle Machu, Bureau périnatalité, DHOS
Dr Olivier Picone, Gynécologie-obstétrique, Clamart
Dr Florence Suzan, Epidémiologie, InVS
Mme Nathalie Triclin, Présidente de l'Association des Patients de la Maladie de Fabry, Vendresse
Pr Patrick Truffert, Pédiatrie, Lille
Dr Tony Torresani, Dépistage néonatal, Zurich, Suisse
Dr Cécile Vaugelade, Biologiste, Afssaps
Mme Valérie Seror, Economie, Marseille

Comme il est défini dans la méthodologie d'évaluation de la HAS, les demandeurs ne feront pas partie du groupe de travail.

2.3.2 Groupe de lecture

La composition sera définie selon les réponses des demandes envoyées aux différentes sociétés savantes et institutions sollicitées.

2.4 Productions prévues

- Argumentaire ;
- Recommandations en santé publique.

3 Travaux en cours ou prévu au sein de la HAS en relation avec le thème

Aucun travail en cours en relation directe avec ce thème n'a été identifié.

4 Calendrier de réalisation

Un délai de 9 à 12 mois entre la validation de la note de cadrage par la Commission d'évaluation économique et de santé publique et celle du rapport final semble nécessaire.

Le calendrier prévisionnel prévoit :

- 1ère réunion du groupe de travail : décembre 2009
- 2e réunion du groupe de travail : février 2010
- Groupe de lecture : avril 2010
- 3e réunion du groupe de travail : mai 2010
- Examen par la CEESP et validation : juin 2010
- Examen par le collège de la HAS et validation : juillet 2010

Annexes

Annexe 1.Compte-rendu de la réunion de cadrage (29/06/2009)

Réunion de cadrage : Évaluation *a priori* de l'extension du dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme par spectrométrie de masse en tandem en population générale

Compte rendu	29/06/2009	09h30 – 13h00	HAS siège, salle 35
Réunion organisée par	Françoise Hamers		
Type de réunion	Réunion de cadrage		
Animateur	Françoise Hamers		
Participants	Roselyne Garnotel, SFBC Françoise Hamers, HAS Odile Kremp, DGS Gaëlle Le Brun, Afssaps Alain Legrand, SFBC Hélène Ogier de Baulny, SFEIM Michel Roussey, AFDPHE Catherine Rumeau-Pichon, HAS Olivier Scemama, HAS Cécile Vaugelade, Afssaps		

Objectifs de la réunion : S'assurer de la bonne compréhension de la demande ; Définir le champ d'évaluation ; Echanger d'autres informations utiles à cette évaluation

► Contexte

La HAS a été saisie simultanément par la DGS, l'AFDPHE, la SFBC et la SFEIM afin d'évaluer la pertinence de l'extension du dépistage néonatal aux erreurs innées du métabolisme (EIM) par spectrométrie de masse en tandem (MS/MS). La question qui a été posée est : « La technique MS/MS permettant de dépister une ou plusieurs maladies métaboliques en population générale en période néonatale est-elle utile collectivement et doit-elle être proposée et généralisée lors du dépistage ? » Cette évaluation doit comprendre un volet médico-économique et aboutir à des recommandations sur l'extension du dépistage néonatal.

Il a été rappelé que la France est un des seuls pays européens où un programme de dépistage néonatal étendu par MS/MS n'a pas été mis en place. L'AFDPHE, la SFBC et la SFEIM ont chacune créé leur propre groupe de travail sur le sujet depuis plusieurs années. Il existe une forte pression des professionnels spécialistes et des associations de familles à étendre le dépistage aux EIM par MS/MS. En outre, il y a également une forte pression d'inclure le dépistage du déficit en G6PD.

Il a été également rappelé que la France est dans une situation particulière dans la mesure où le programme national de dépistage néonatal est confié à une association loi 1901, l'AFDPHE.

La Ministre de la Santé a demandé que soit menée une réflexion globale sur le dépistage des maladies rares et un comité dirigé par le Prof. Marc Brodin a été mis en place. Ce comité doit rendre ses conclusions au DGS début août.

► **Champs de l'évaluation**

Il est attendu que l'évaluation porte sur l'ensemble des EIM dépistables par analyse des acylcarnitines et des acides aminés par MS/MS (*i.e.* EIM des acides aminés, des acides gras et des acides organiques). Les autres EIM, en particulier les maladies lysosomiales de stockage, ne rentrent *a priori* pas dans le cadre de cette évaluation car leur dépistage implique une organisation nettement plus complexe au niveau des laboratoires (*i.e.* nécessité d'incubation des échantillons ; nécessité d'un autre passage des échantillons, sur une autre machine). Pour la revue des différentes maladies, il est suggéré de se baser sur le travail de l'*American College of Genetics*.

La population de nouveau-nés considérée est la population générale. Même si certaines des EIM présentent de fortes concentrations géographiques ou ethniques, restreindre le dépistage à certains groupes de nouveau-nés ne semble pas pertinent, notamment dans la mesure où l'épidémiologie de chaque maladie est différente.

► **Prise en charge des cas dépistés**

L'importance de la prise en charge des cas dépistés par un couple biologiste – clinicien a été soulignée. Il a été noté que les centres de référence des maladies héréditaires du métabolisme ne sont pas préparés pour faire face à la prise en charge systématique de 30 nouvelles maladies dépistées et qu'il est crucial que la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS) soit associée à cette évaluation.

Suite au décret N° 2008-321 du 4 avril 2008 relatif à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ou à son identification par empreintes génétiques à des fins médicales, différents textes d'application sont en cours de rédaction. Notamment une circulaire est en cours d'élaboration à la DHOS sur la préparation des schémas régionaux d'organisation sanitaires (SROS) « génétique ». Le dépistage néonatal n'est *a priori* pas dans leur périmètre, mais plutôt dans celui des SROS périnatalité lorsque ceux-ci seront révisés.

Le décret N° 2008-211 du 3 mars 2008 d'application de l'article 56 de la LFSS 2007 (article L.162.17-2-1 du CSS) qui permet la prise en charge de produits à titre dérogatoire pour les maladies rares a été rappelé. Dans ce cadre, la CNAMTS a mis en place une cellule Maladies Rares en 2007 pour faciliter la gestion des demandes de prises en charge pour maladie rare. La gestion des demandes de prise en charge des traitements des maladies métaboliques existe cependant depuis 1996. Cette gestion est centralisée. Les dossiers de demande sont validés sur le plan diagnostic et thérapeutiques par un groupe d'experts métaboliciens.

► **Initiatives régionales**

Des initiatives régionales de dépistage néonatal du déficit en MCAD ont été développées dans un certain nombre de maternités à Lyon et à Caen (les patients dépistés à Caen étant ensuite pris en charge à Lille).

Il a été mentionné qu'un projet Soutien aux Techniques Innovantes et Coûteuses (STIC) sur le dépistage du déficit en MCAD piloté par Lille et comprenant un volet économique avait été déposé mais n'a pas été retenu pour la raison que la HAS avait été saisie d'une évaluation de l'extension du dépistage néonatal plus large.

► Autres sujets discutés

Programmes et politiques de dépistage dans d'autres pays

La technologie de MS/MS est utilisée dans le dépistage néonatal dans la majorité des pays européens. Le nombre de maladies dépistées varie de 2 à 19 selon le pays. Il est à noter que certains pays comme l'Allemagne (Bavière) et l'Autriche qui avaient initialement inclus un grand nombre de maladies font marche arrière pour réduire ce nombre. Aux Etats-Unis, près de 30 maladies sont dépistées en routine dans chaque Etats, mais la prise en charge des cas dépistés reste à la charge des individus.

Laboratoire

Il existe actuellement deux firmes qui commercialisent des kits d'analyse des profils des acylcarnitines et des acides aminés : [Perkin-Elmer](#) et [Chromsystems](#). Un contrôle de qualité externe est organisé à l'échelle européenne à travers le réseau *European Research Network for evaluation and improvement of screening, Diagnosis and treatment of Inherited disorders of Metabolism* ([ERNDIM](#)). Pour garantir une qualité et une efficacité suffisante, il faut des biologistes qualifiés connaissant la spectrométrie de masse et les EIM (et si possible le dépistage néonatal) ainsi qu'un nombre minimum d'échantillons analysés par labo, nombre qui devra être déterminé dans le cadre de l'évaluation.

Des techniciens attitrés font la lecture des profils et montrent au biologiste tous les profils anormaux. Ce dernier travaille en tandem avec un clinicien. Un dépistage positif doit être confirmé par une autre technique biochimique plus fine ou par dosage enzymatique. Ensuite, pour la plupart des patients dépistés positifs, une analyse moléculaire sera faite (comme cela se fait lorsqu'un diagnostic est fait au décours d'une symptomatologie clinique et biologique). Les laboratoires de biologie moléculaire sont spécialisés dans la recherche de certains gènes. Il faudra « labelliser » différents labos pour différentes maladies. Un arrêté définissant une liste de maladies qui rentrent dans le cadre du dépistage néonatal est prévu. Par contre, il n'est pas prévu d'établir une liste opposable de techniques pour diagnostiquer ces maladies.

Épidémiologie, surveillance, histoire naturelle

Si les EIM prises individuellement sont des maladies rares, la prévalence globale des EIM à la naissance est de l'ordre de 1 sur 5000 à 1 sur 3500.

La surveillance des maladies rares est une mission de l'InVS. Plusieurs projets de registre soumis à l'appel à qualification de l'InVS n'ont pas été retenus pour la raison qu'il ne n'agissait pas de vrais registres. D'autres systèmes de recueil de données ont été mentionnés :

- Appel d'offres récent de l'Inserm pour la mise en place de cohortes, résultats en attente ;
- Centralisation à l'hôpital Necker de données de certains centres de références (base [CEMARA](#) gérée par le Prof Paul Landais) ;
- Réflexion en cours sur le balisage des données PMSI ;
- Les données de la CNAMTS devraient permettre de repérer les cas d'EIM si le patient reçoit un traitement particulier (pris en charge à 100%) et est en ALD. La

maladie est codée selon la CIM10 (code à 3 caractères). Il peut cependant parfois exister une certaine confusion entre phénotype et génotype.

Pour nombre de maladies, il existe une forme néonatale mais également des formes qui peuvent se révéler plus tardivement, y compris à l'âge adulte. Ces formes à révélation tardive peuvent parfois être une source de faux négatifs en raison de la variabilité d'expression biologique précoce de certaines affections.

Le déficit en MCAD est la maladie pour laquelle il existe le moins de désaccord sur l'utilité du dépistage. Il faut cependant noter que des données récentes du Royaume-Uni montrent qu'un nombre croissant de variants génétiques dont la signification clinique n'est pas toujours connue sont dépistés et posent des questions de prise en charge. La prévalence du déficit en MCAD en France n'est pas connue de façon précise car des études épidémiologiques représentatives n'ont pas été réalisées ; elle pourrait cependant être moins élevée qu'au Royaume-Uni.

Questions éthiques

Dépister un grand nombre de maladies rares conduit à dépister un certain nombre de faux positifs. Evaluer le dépistage néonatal de maladies génétiques implique de prendre en compte les avantages et les désavantages de ce programme non seulement pour le nouveau né mais également pour les parents, et par conséquent d'adapter les critères classiques d'évaluation de Wilson et Jungner.

Le dépistage par MS/MS ne requiert pas de consentement écrit des parents puisque cette méthode consiste en une analyse biochimique. Cependant, si ce premier test était couplé en 2^e ligne à une analyse moléculaire (comme c'est le cas pour la mucoviscidose), un consentement écrit des parents serait nécessaire.

La question de conserver les cartes de Guthrie, ou du moins les profils biochimiques, se pose dans l'intérêt du patient dans la mesure où il existe des formes de maladie à présentation tardive.

Quelques ressources utiles

- Orphanews
- Genetics in Medicine, May 2006 - Volume 8 - Issue 5, pp: 267-330
- The changing moral focus of newborn screening : an ethical analysis by the President's Council on bioethics.
- Expertise collective de l'Inserm. [Tests génétiques](#). Dépistage chez l'enfant.

► Partenaires

Institutions

- DGS
- DHOS
- InVS
- Afssaps
- CNAMTS - Cellule Nationale Maladies Rares Agence de la biomédecine
- Agence de biomédecine
- Comité Consultatif National d'Ethique (CCNE)
- Inserm - Orphanet

Sociétés savantes et organisations professionnelles

- AFDPHE

- SFBC
- SFEIM
- Société Française de Pédiatrie (SFP)
- Collège National des Obstétriciens et Gynécologues Français (CNOGF)
- Société française de santé publique (SFSP)
- Association des Epidémiologistes de Langue Française (ADELF)
- Collège des Économistes de la Santé (CES)
- Société Française de Génétique Humaine (SFGH)
- Société Française de Médecine Périnatale (SFMP)
- Sages femmes
- Puériculture
- Centres de références
- Association de patients et société civile
- European Organisation for Rare Diseases (EURORDIS)
- Alliance Maladies Rares
- Fédération des Maladies Orphelines (FMO)
- Institutions de pays voisins.

► **Plan d'action**

La HAS va rédiger une note de cadrage avec un plan d'évaluation qui sera ensuite validée par le collège de la HAS et publiée sur le site. Les institutions, sociétés savantes et associations de patients seront sollicitées pour participer à un groupe de travail et/ou groupe de lecture. Le travail s'échelonne sur environ 1 année, et comprend trois séances de travail (15-20 personnes) et un groupe de lecture.

Sollicitation des sociétés savantes et de patients : début juillet

- Passage de la note de cadrage en Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) : 8 septembre
- 1ère réunion du groupe de travail : fin octobre
- Rapport final : été 2010

Annexe 2. Abréviations et noms en français et en anglais des EIM examinées

Les noms des maladies en français suivent la terminologie d'Orphanet ; les noms et les abréviations en anglais sont ceux utilisés dans le rapport de l'ACMG (2).

Nom en français (synonyme)	Nom en anglais (synonyme)	Abréviation en anglais
Anomalies du métabolisme des acides gras		
Défaut de captation de la carnitine cellulaire	Carnitine uptake defect (Carnitine transport defect)	CUD
Déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue	Long-chain L-3-hydroxyacyl-coA dehydrogenase deficiency	LCHAD
Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne	Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency	MCAD
Déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale	Trifunctional protein deficiency	TFP
Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue	Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency	VLCAD
* Déficit en carnitine palmitoyltransférase I	Carnitine palmitoyl transferase 1 deficiency	CPT-Ia
* Déficit en carnitine palmitoyltransférase II	Carnitine palmitoyl transferase 2 deficiency	CPT-II
* Déficit en carnitine-acylcarnitine translocase	Carnitine acylcarnitine translocase deficiency	CACT
Anomalies du métabolisme des acides organiques		
Acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique	3-hydroxy 3-methyl glutaric aciduria (3-Hydroxy 3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency)	HMG
3-méthylcrotonyl glycinurie (déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase)	3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency	3MCC
Acidocétose par déficit en bêta-cétothiolase	Beta-ketothiolase deficiency (mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency; short-chain ketoacyl thiolase deficiency)	BKT
Déficit en glutaryl CoA-déshydrogénase	Glutaric acidemia type 1	GA-1
Acidémie isovalérique	Isovaleric acidemia (Isovaleryl-CoA dehydrogenase deficiency)	IVA
Acidémie méthylmalonique isolée, vitamine B12 résistante (Déficit en méthylmalonyl-coenzyme A mutase)	Methylmalonic acidemia (methylmalonyl-CoA mutase deficiency)	MUT
Acidémie méthylmalonique isolée, vitamine B12 sensible	Methylmalonic acidemia (Vitamin B12 Disorders)	CBL A, B
Déficit multiple en carboxylases, par déficit en holocarboxylase synthétase	Multiple carboxylase deficiency (Holocarboxylase synthetase deficiency)	MCD
Acidémie propionique (Déficit en propionyl-CoA carboxylase)	Propionic acidemia (Propionyl-CoA carboxylase deficiency)	PROP
Anomalies du métabolisme des acides aminés		
Acidurie argininosuccinique (déficit en argininosuccinase)	Argininosuccinic acidemia (Argininosuccinase deficiency; Argininosuccinate lyase deficiency)	ASA
* Argininémie (déficit en arginase)	Argininemia (arginase deficiency)	ARG
Citrullinémie (Déficit en argininosuccinate synthétase)	Citrullinemia (Argininosuccinate synthetase deficiency)	CIT
Homocystinurie par déficit en cystathionine bêta-synthase (Homocystinurie classique)	Homocystinuria (cystathionine beta synthase deficiency; Classical homocystinuria)	HCY
Leucinose (maladie du sirop d'érable)	Maple syrup urine disease (branched-chain	MSUD

NOTE DE CADRAGE

« Évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal par spectrométrie de masse en tandem »

	ketoacid dehydrogenase deficiency)	
Phénylcétonurie	Phenylketonuria/hyperphenylalaninemia	PKU
Tyrosinémie de type 1	Tyrosinemia type 1	TYR-1

* cible secondaire de l'ACMG

Annexe 3. EIM examinées

La liste d'EIM dépistables par MS/MS que l'ACMG recommande d'inclure dans le programme de dépistage néonatal obligatoire aux Etats-Unis (2) a servi de base aux maladies examinées dans le présent document. Les 20 maladies examinées sont présentées dans le tableau 1, triées par ordre décroissant de score de pertinence établi par l'ACMG (voir détails et méthodologie section 3.3.1). La description et autres informations relatives aux EIM ci-dessous ont, pour la plupart été extraites du site internet Orphanet¹. Ces informations sont destinées à dresser un tableau préliminaire des EIM. Elles seront complétées suite à la revue de littérature.

► Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne

Le déficit en MCAD (medium chain acyl-CoA dehydrogenase [MCAD] deficiency) est une maladie autosomique récessive causée par des mutations dans le gène qui code pour l'enzyme MCAD. Cette enzyme intervient dans la beta-oxydation mitochondriale des acides gras, phénomène qui joue un rôle clé dans la production d'énergie durant les périodes de jeûne ou de stress métabolique. Le déficit en MCAD est le déficit le plus fréquemment diagnostiqué dans les désordres de la beta-oxydation mitochondriale des acides gras.

Ce déficit se caractérise par une accumulation d'acides gras à moyenne chaîne qui seront, par la suite, métabolisés sous forme d'acylcarnitines. Ces métabolites seront détectables dans différents milieux biologiques (sang, urine, bile) par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse et par MS/MS.

A ce jour, plus de 30 mutations ont été identifiées dans le gène codant pour l'enzyme MCAD. La mutation la plus fréquente (A985G) est retrouvée à l'état homozygote chez plus de 80 % des patients de populations d'origine européenne diagnostiqués sur la base des symptômes cliniques (55). Par contre, chez les enfants présentant un déficit en MCAD et identifiés au cours d'un dépistage, cette fréquence n'est que de 55% en moyenne, variant de 36% à 71% selon les études (55).

► Prévalence

La prévalence à la naissance du déficit en MCAD varie de 1 sur 10 000 à 1 sur 27 000 parmi les populations caucasiennes (55). En France, la prévalence est couramment estimée à 1 pour 15 000 mais il n'existe cependant pas de données épidémiologiques précises. La maladie est moins fréquente dans les populations d'origine non européenne. Ainsi, en Asie, aucun cas n'a été trouvé chez près de 80 000 nouveau-nés dépistés en Corée et seuls deux cas ont été identifiés chez plus de 100 000 nouveau-nés dépistés au Japon.

Des études menées en Allemagne, en Australie et au Royaume-Uni ont permis de comparer la prévalence des cas de déficit en MCAD diagnostiqués sur une base clinique à celle des cas identifiés lors du dépistage. Dans chacun de ces pays, le nombre d'enfants avec un déficit en MCAD identifiés par dépistage était plus de deux fois supérieur à celui des enfants diagnostiqués sur la base de symptômes cliniques (55).

¹ <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR>

- Histoire naturelle de la maladie (non traitée)

Cliniquement, ce déficit se caractérise par des symptômes aigus avec hypoglycémie et acidose métabolique lors d'un jeûne prolongé ou d'un stress (exercice, maladie, infection). Les crises de décompensation métabolique graves peuvent progresser vers une encéphalopathie aigüe, un coma et le décès. Des séquelles neurologiques graves sont relativement fréquentes (55). Les signes et symptômes sont très variables. Les formes les moins graves se limitent à des manifestations d'hypotonie, de léthargie et de vomissements, et correspondent à des accidents de décompensation métabolique aigue sans séquelle. Des présentations plus tardives, jusqu'à l'âge de jeune adulte, sont observées.

La majorité des cas symptomatiques présentent des signes de la maladie entre l'âge de 3 mois et de 3 ans. Cependant la maladie peut aussi se manifester plus précocement chez le nouveau-né. Selon certains auteurs, entre le tiers et le quart des personnes atteintes de déficit en MCAD demeurerait asymptomatiques toute leur vie (36,55). Plusieurs études tendent d'ailleurs à montrer que la maladie est sous-diagnostiquée lorsqu'aucun programme de dépistage néonatal n'est instauré dans une population (36).

La létalité associée à ces crises de décompensation métabolique est élevée, pouvant aller jusqu'à 25% et les séquelles neurologiques sont relativement fréquentes (55). Le déficit en MCAD est d'ailleurs l'une des causes de mort subite du nouveau-né.

- Traitement et résultats

Les épisodes aigus doivent être traités en urgence par une perfusion intraveineuse de glucose afin de rétablir l'équilibre métabolique.

La prise en charge à long terme, qui vise à minimiser les risques du jeûne, implique des prises fréquentes de nourriture, surtout dans les premiers mois de vie. Le régime est essentiellement normal, en évitant toutefois des apports élevés en graisse. Pendant la petite enfance, une hospitalisation est conseillée en cas de maladie intercurrente. Les mesures de précautions à prendre deviennent moins strictes avec l'âge. Ainsi, à l'âge adulte, un jeûne de 24 heures ou plus n'entraînera généralement pas de conséquences.

Les patients atteints de déficit en MCAD sont souvent traités par des suppléments alimentaires en carnitine, surtout aux États-Unis. Il n'existe cependant pas d'étude de bonne qualité sur l'efficacité et la tolérance de la carnitine (8,56).

Le pronostic immédiat est excellent lorsque le diagnostic est établi et lorsqu'un régime adapté a été mis en place pour éviter des périodes de jeûne prolongé.

- Dépistage néonatal

La MS/MS est la seule technique permettant de dépister le déficit en MCAD. Le dépistage par MS/MS est basé sur la mesure de l'actéanilcarnitine (C8), tantôt seul, tantôt en association avec d'autres acylcarnitines ou leurs ratios.

Dans son évaluation récente du dépistage néonatal par MS/MS, l'AETMIS du Québec a analysé neuf études qui incluaient entre 100 000 et 930 000 échantillons testés (36). Les résultats des études montrent que la spécificité (99,98% – 100%), la sensibilité (100%) et la valeur prédictive négative (100%) de la MS/MS sont excellentes pour le dépistage néonatal du déficit en MCAD. Il existe une large variation entre les études sur les résultats des valeurs prédictives positives (19,23% – 100%), et ce malgré des différences mineures sur les niveaux de prévalence de la

maladie dans les différentes études (4/100 000 à 8/100 000). Cette variation et celle des taux de rappel (4/100 000 à 28/100 000) pourraient être dues aux différents marqueurs métaboliques et valeurs seuils utilisées dont l'influence sur la spécificité et par conséquent sur la proportion de faux positifs. L'utilisation de ratios de métabolites, surtout C8/C6 et C8/C10 semble améliorer la valeur prédictive positive et le taux de rappel (36).

► Phénylcétonurie

La phénylcétonurie (PCU) est une maladie métabolique héréditaire liée à un déficit de la phénylalanine hydroxylase, enzyme permettant la transformation de la phénylalanine en tyrosine. Ce déficit entraîne une l'accumulation de phénylalanine dans le sang et dans les tissus, qui à son tour entraîne un niveau élevé de phénylcétones dans les urines. La PCU est transmise selon un mode autosomique récessif et est, génétiquement, très hétérogène.

► Prévalence

La prévalence en France est estimée à 1 sur 15 000 naissances en France (57). Pour l'année 2008, les résultats du dépistage néonatal indiquent une fréquence de 1 sur 14 152, toutes régions confondues, et sur la période de 35 ans allant de 1972 à 2007, elle était de 1 sur 16 400 (dont 1 sur 13 334 en métropole, la prévalence étant très faible outremer) (52).

► Histoire naturelle de la maladie (non traitée)

Le déficit enzymatique peut se présenter sous des formes de sévérité différentes. Non traitée, la PCU entraîne un retard mental, des troubles neurologiques graves, ainsi qu'une dépigmentation. La phénylalanine a une toxicité sur le développement fœtal avec survenue d'une embryofœtopathie sévère chez les enfants des femmes ayant une PCU non traitée pendant leur grossesse.

► Traitement et résultats

Un régime contrôlé en phénylalanine (contraignant) permet aux patients de mener une vie quasi normale. Les patients qui sont dépistés tôt et qui sous traitement normalisent leur taux de phénylalanine sérique n'ont pas d'atteintes neurologiques et ont un quotient intellectuel normal. Les bénéfices d'un traitement instaurés tôt pour la PCU sont bien établis. Il est maintenant conseillé de poursuivre ce traitement tout au long de la vie des patients, et un suivi par des experts est nécessaire afin de coordonner les niveaux de phénylalanine sérique et de fournir le soutien et l'information nécessaire. Une attention particulière doit être fournie aux femmes en âge de procréer, puisque l'hyperphénylalanine maternelle peut avoir des conséquences nocives sur le développement du fœtus.

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

Bien que la PCU soit une des EIM les mieux connues, plusieurs questions subsistent quant au traitement et au pronostic de la PCU, notamment sur le développement neurologique à long terme, le régime à l'âge adulte, le suivi des femmes enceintes, les suppléments protéiniques du régime, l'amélioration de la composition et de la

qualité des produits de régime, l'adhésion au régime, la physiopathologie de la PCU et l'efficacité des traitements alternatifs.

- Dépistage néonatal

La PCU est souvent considérée comme une maladie modèle au regard des objectifs et des résultats du dépistage néonatal, en place dans de nombreux pays depuis plus de 40 ans. La pertinence du dépistage néonatal de la PCU et de l'instauration précoce du traitement n'est pas remise en question (36).

La méthode de dépistage de la PCU communément utilisée en France est la fluorométrie. Dans son rapport d'activités 2008, l'AFDPHE indique que la valeur prédictive positive (VPP) de ce test était, pour l'année 2008, de 16,9% pour la PCU et de 27,9% pour l'hyperphénylalanine (qui englobe à la fois la PCU vraie et les formes modérées d'hyperphénylalanine) (52). Le prix d'une analyse est de 1.76 € ; le coût total des analyses, de 1,49 millions, soit un coût pour un malade (PCU classique et atypique) repéré de 24 908 €.

Dans son évaluation récente de la MS/MS en dépistage néonatal, l'Agence québécoise AETMIS conclut que pour la PCU, la MS/MS semble générer moins de faux positifs que la fluorométrie (36).

► **Acidémie isovalérique**

L'acidémie isovalérique est due à un déficit en isovaléryl CoA déshydrogénase affectant le métabolisme de la leucine (58). La maladie se transmet sur le mode autosomique récessif.

Des analyses moléculaires ont permis de définir différents types de mutation du gène codant pour l'enzyme déficiente. Une mutation (932C>T (A282V)) est retrouvée fréquemment chez des individus identifiés par dépistage par MS/MS et qui jusqu'à présent ne présentent pas de symptômes.

- Prévalence

La prévalence estimée en Europe est de 1 sur 100 000 nouveau-nés.

- Histoire naturelle de la maladie (non traitée)

Les nouveau-nés peuvent présenter dès les premiers jours des vomissements, une déshydratation, un coma et des mouvements anormaux. Les patients présentent une odeur désagréable caractéristique (« odeur de pieds ») pendant les crises aiguës. Les examens biologiques montrent une acidose métabolique avec cétose, hyperammoniémie, leuconeutropénie, thrombopénie, hypocalcémie.

Il existe plusieurs formes de la maladie. Deux formes ont initialement été décrites : une présentation néonatale, aiguë et une présentation chronique, intermittente. Plus récemment, une troisième forme a été décrite chez des individus dépistés par MS/MS ; il s'agit d'individus présentant des anomalies biochimiques légères, pouvant être asymptomatiques.

- Traitement et résultats

Le traitement est fondé sur une restriction modérée des protéines et l'administration par voie orale de glycine et de carnitine qui assure une épuration efficace de l'isovaléryl CoA.

- Dépistage néonatal

La MS/MS est la seule méthode permettant de dépister l'acidémie isovalérique.

► **Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue**

Le déficit en VLCAD (very long chain acyl-CoA dehydrogenase) est une maladie héréditaire de l'oxydation mitochondriale des acides gras à chaîne longue, transmise sur le mode autosomique récessif. La VLCAD est une enzyme de la membrane mitochondriale interne.

▸ Prévalence

La prévalence n'est pas connue

▸ Histoire naturelle de la maladie (non traitée)

Dans sa forme sévère, l'expression clinique de ce déficit est caractérisée par la survenue d'épisodes d'hypoglycémie hypocétosique, souvent associés à une myocardiopathie hypertrophique avec épanchement péricardique ou à des troubles du rythme, pouvant conduire à un arrêt cardiorespiratoire. Ces symptômes peuvent apparaître dès la période néonatale et généralement avant la deuxième année de vie.

▸ Traitement et résultats

Le traitement repose sur la perfusion de glucose, un apport calorique sous forme de triglycérides à chaîne moyenne, afin de freiner la lipolyse, et une supplémentation en carnitine. Chez le grand enfant et l'adulte, la maladie se manifeste par des douleurs musculaires et des accès de rhabdomyolyse, déclenchés par le jeûne, l'effort physique, la fièvre, le froid.

▸ Dépistage néonatal

Le dépistage se fait par analyse du profil des acylcarnitines et des acides gras à chaîne longue (C14 :1) (14). La confirmation doit être réalisée par la mesure de l'activité de la VLCAD dans les fibroblastes en culture les lymphocytes ou sur biopsies tissulaires. L'étude moléculaire révèle un grand nombre de mutations différentes.

► **Leucinose (maladie du sirop d'érable)**

La leucinose est due à un déficit des alpha céto-décarboxylases, des acides aminés ramifiés (leucine, isoleucine, valine). Elle se transmet sur le mode récessif autosomique et comprend plusieurs formes.

▸ Prévalence

La prévalence est de 1 pour 185 000 (23).

▸ Histoire naturelle de la maladie (non traitée)

La forme classique à début néonatal se manifeste après 3 à 5 jours de vie par des troubles de la conscience, un refus de boire et des signes neurologiques d'intoxication ; l'évolution sans traitement est caractérisée par une aggravation vers un coma profond associé à l'odeur caractéristique des urines (sirop d'érable). La forme subaiguë à révélation un peu plus tardive se présente comme une encéphalopathie avec retard mental, hypotonie majeure, rejet de la tête en arrière et atrophie cérébrale d'évolution extrêmement sévère. La forme intermittente peut survenir à tout âge et se présente comme des accès de coma acidocétosique à répétition. La forme thiamine-sensible est exceptionnelle, elle est caractérisée par la

normalisation en quelques jours des taux de leucine grâce à une administration de thiamine.

- **Traitement et résultats**

Le traitement d'urgence de la forme aiguë repose sur l'épuration exogène (dialyse, hémofiltration) et/ou endogène (régime hypercalorique sans acides aminés ramifiés qui doit être poursuivi à vie). Tout écart important même bref peut entraîner une décompensation aiguë parfois mortelle quand elle s'associe à une hypertension intracrânienne et à une atteinte des noyaux gris centraux. Le traitement au long cours consiste en un régime diététique strictement limité en acides aminés ramifiés.

- **Dépistage néonatal**

Hormis le dépistage par MS/MS, la leucinose est également dépistable depuis les années 60, par un test d'inhibition bactérienne.

Dans toutes ces formes, le dépistage repose sur l'élévation plasmatique et urinaire de leucine, isoleucine et valine, avec présence d'alloseucine (16).

► **Déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue**

La 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue (LCHAD) est un des constituants de la protéine trifonctionnelle mitochondriale (voir déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale). Le déficit isolé de l'activité LCHAD est transmis sur le mode récessif autosomique.

- **Prévalence**

1-9 / 100 000

- **Histoire naturelle de la maladie (non traitée)**

L'expression clinique de ce déficit est caractérisée par une hypotonie et la survenue d'épisodes d'hypoglycémie hypocétoïque lors d'un jeûne prolongé ou d'infections se compliquant souvent d'une cardiomyopathie hypertrophique révélée avant l'âge de 2 ans. La plupart des patients développent secondairement une rétinopathie et une neuropathie périphérique. Les mères hétérozygotes peuvent développer un HELLP syndrome (= haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) au 3e trimestre de grossesse lorsque le fœtus est atteint. Une mutation ponctuelle (G1528C) est très fréquente (90% des allèles mutés) chez les sujets atteints de déficit en LCHAD.

- **Dépistage néonatal**

Le dépistage se fait par analyse du profil des acylcarnitines (14). Cependant, le dépistage ne permet pas de différencier le déficit en LCHAD du déficit en protéine trifonctionnelle. La recherche de la mutation G1528C et la mesure des activités enzymatiques permettent d'affirmer le diagnostic.

► **Déficit en glutaryl CoA-déshydrogénase**

Le déficit en glutaryl-Coenzyme A (CoA) déshydrogénase est une maladie neurométabolique de transmission autosomique récessive, due à des mutations sur le gène codant pour la glutaryl-CoA déshydrogénase. La glutaryl-CoA déshydrogénase est une enzyme mitochondriale qui intervient dans la voie catabolique du tryptophane et de la lysine. Le déficit en cet enzyme entraîne une

accumulation d'acide glutarique dans les tissus et liquides corporels. Ce déficit est souvent appelé acidurie glutarique de type I bien que tous les patients atteints par cette pathologie ne présentent pas une acidémie ou acidurie glutarique (8).

- Prévalence

La prévalence est estimée à 1 sur 50 000 nouveau-nés caucasiens. La prévalence à la naissance est de 1 sur 100 000 en Allemagne, 1 sur 30 000 en Suède et 1 sur 90 000 en Australie (11,59,60)

- Histoire naturelle de la maladie (non traitée)

Sur le plan clinique, elle est caractérisée par une neuropathie, avec de façon exceptionnelle, une symptomatologie métabolique classique, comme l'hypoglycémie ou l'acidose. Au cours d'une période de vulnérabilité où le cerveau se développe, généralement entre l'âge de 6 et 12 mois, une encéphalopathie aiguë provoque des lésions striatales bilatérales entraînant des mouvements anormaux graves, par exemple, une dyskinésie et une dystonie. La phase précédant l'encéphalopathie ne présente pas de particularités mais, le plus souvent, une macrocéphalie apparaît progressivement.

- Traitement et résultats

Après la détection présymptomatique, un traitement alimentaire adapté (régime pauvre en protéines, dépourvu de lysine) et un apport complémentaire en carnitine peuvent être prescrits de manière précoce, et les maladies intercurrentes traitées rapidement. Ce traitement permet d'empêcher les lésions neuronales aiguës chez la plupart des enfants atteints.

- Dépistage néonatal

Le dépistage se fait par MS/MS, basé sur une élévation de la glutaryl carnitine (14). La question de la valeur seuil optimale fait l'objet de débats. En outre, il existe un chevauchement avec une autre EIM (déficit multiple des déshydrogénases à flavine adénine dinucléotide (FAD), pour lequel il n'existe pas de traitement mais qui peut être distingué de l'AG-I par des tests supplémentaires). Une analyse des acides organiques présents dans l'urine chez les patients suspects permet une détection précoce de la maladie ; sinon, une analyse de l'acylcarnitine sur des gouttes de sang néonatal peut être réalisée dans les programmes de dépistage néonatal.

► Acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique

L'acidurie hydroxyméthyl-glutarique est une maladie génétique à transmission récessive autosomique, elle est liée à un déficit en 3- hydroxy-méthylglutaryl-CoA-lyase, enzyme clé de la cétogenèse et du métabolisme de la leucine.

- Prévalence

La prévalence est inconnue.

- Histoire naturelle de la maladie (non traitée)

La maladie débute dans la période néonatale ou dans la première année de la vie par des accès d'acidose, d'hypoglycémie avec hypotonie et de vomissements déclenchés par le jeûne ou les infections.

- Traitement et résultats

Le traitement préventif repose sur l'éviction du jeûne, un régime hypoprotidique modéré, et sur la perfusion intraveineuse de sérum glucosé en cas de crise aiguë.

- Dépistage néonatal

Le diagnostic repose sur la chromatographie des acides organiques urinaires et des acylcarnitines plasmatiques qui montre l'absence de cétones et la présence des composés organiques caractéristiques.

► **Déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale**

Le déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale (MTP) est une erreur innée de l'oxydation mitochondriale des acides gras. Cette protéine assure en effet les activités énoyl-CoA hydratase, 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase et 3-cétothiolase de l'oxydation mitochondriale des acides gras à chaîne longue et est localisée dans la membrane mitochondriale interne. Le déficit en MTP est transmis sur le mode autosomique récessif. L'étude moléculaire des gènes codant pour les sous-unités alpha et bêta de la MTP montre un grand nombre de mutations différentes.

▸ Prévalence

La prévalence n'est pas connue.

▸ Histoire naturelle de la maladie (non traitée)

Cliniquement, le déficit se traduit le plus souvent par des épisodes d'hypoglycémie hypocétosique en période néonatale ou dans la petite enfance, associée à une hypotonie et une myocardiopathie hypertrophique dont le pronostic est sévère ou par une mort rapide non expliquée. Des formes plus tardives de la maladie ont été décrites, se révélant par une neuropathie périphérique, des épisodes de rhabdomyolyse ou une symptomatologie musculaire à type de myopathie.

▸ Dépistage néonatal

L'étude des acylcarnitines plasmatiques et parfois la chromatographie des acides organiques urinaires permettent d'évoquer le diagnostic mais ne permettent pas de différencier le déficit en protéine trifonctionnelle du déficit isolé en LCHAD (voir déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue-3555). Seule la mesure de l'activité des trois enzymes dans les fibroblastes en culture ou lors d'une biopsie tissulaire permet de confirmer le diagnostic.

► **Déficit multiple en carboxylases, par déficit en holocarboxylase synthétase**

Le déficit multiple en carboxylases (pyruvate carboxylase, acétyl-CoA-carboxylase, propionyl-CoA-carboxylase, méthylcrotonyl-CoA-carboxylase) est dû à une carence ou une anomalie héréditaire du métabolisme intracellulaire de la biotine, cofacteur enzymatique de ces quatre carboxylases. Deux maladies génétiques ont été identifiées, le déficit en biotinidase et celui en holocarboxylase synthétase. N'est considéré ici que le déficit en holocarboxylase synthétase, enzyme permettant la liaison de la biotine aux différentes apo-carboxylases.

▸ Prévalence

La prévalence de cette anomalie n'est pas connue.

▸ Histoire naturelle de la maladie (non traitée)

Le déficit en holocarboxylase synthétase se révèle le plus souvent dès la naissance ou dans les premières semaines de la vie. Les signes principaux sont le coma avec acidose lactique et cétose et des signes neurologiques variés, avec notamment encéphalopathies de toutes sortes, hypotonie majeure, convulsions, syndrome de Leigh. Des manifestations cutanées caractérisées par une alopécie, une conjonctivite

et des éruptions vésiculobulleuses sont observées. La maladie non traitée aboutit à un déficit intellectuel et à une surdité neurosensorielle.

- **Traitement et résultats**

Le traitement consiste en l'administration définitive de doses pharmacologiques de biotine par voie intramusculaire d'abord puis per os.

- **Dépistage néonatal**

Le dépistage systématique de ces affections est désormais possible par MS/MS.

Le diagnostic repose sur la chromatographie des acides organiques montrant une hyperlactacidémie, l'apparition d'acides organiques caractéristiques ainsi que sur le profil des acylcarnitines plasmatiques. Le diagnostic est confirmé par le dosage des carboxylases sur fibroblastes en culture dépourvus ou supplémentés en biotine.

► **Acidémie méthylmalonique isolée, vitamine B12 résistante**

L'acidurie méthylmalonique isolée, vitamine B12 résistante, de transmission récessive autosomique, est liée à un déficit en méthylmalonyl-CoA-mutase, enzyme commune au catabolisme de la valine, isoleucine, méthionine et thréonine qui transforme le méthylmalonate en succinate.

- **Prévalence**

La prévalence n'est pas connue.

- **Histoire naturelle de la maladie (non traitée)**

La maladie s'exprime le plus souvent dans la période néonatale par des comas acidocétosiques avec déshydratation, hyperammoniémie et leucothrombopénie. Une forme subaiguë s'exprime dans la petite enfance par des vomissements, une hypotonie, un retard de croissance staturo-pondérale et psychomoteur. Une forme tardive se présente comme des comas acidocétosiques récurrents. Les complications sont le retard psychomoteur et de croissance, les pancréatites, le développement d'une néphropathie glomérulo-interstitielle et l'atteinte aiguë des noyaux gris centraux avec syndromes extrapyramidaux.

- **Traitement et résultats**

Le traitement consiste en un régime hypoprotidique sévère à poursuivre à vie, associé à la carnitine et aux antibiotiques intestinaux pour détruire la flore propiogène. Les formes compliquées d'une insuffisance rénale doivent faire envisager la transplantation rénale isolée ou combinée à la transplantation hépatique.

- **Dépistage néonatal**

Le diagnostic repose sur la chromatographie des acides organiques urinaires et des acylcarnitines plasmatiques qui montre l'accumulation d'acide méthylmalonique et de propionyl carnitine. La chromatographie des acides aminés montre une hyperglycynémie. Il y a généralement une hypocarnitinémie libre et totale profonde. Le diagnostic de groupe est confirmé par le dosage enzymatique de méthyl malonate-CoA mutase et l'étude des groupes de complémentation.

► **Homocystinurie par déficit en cystathionine bêta-synthase (homocystinurie classique)**

L'homocystinurie classique par déficit en cystathionine bêta synthase (CbS) est une anomalie du métabolisme de la méthionine due à des mutations du gène CbS (21q22.3). Normalement, l'enzyme CbS convertit l'homocystéine en cystathionine par la voie de transsulfuration du cycle de la méthionine, à l'aide du cofacteur pyridoxal 5-phosphate. Les deux autres cofacteurs impliqués dans la voie de reméthylation de la méthionine sont la vitamine B12 et l'acide folique. La maladie est transmise sur le mode autosomique récessif.

- Prévalence

Selon les données des pays où le dépistage néonatal existe et où plus de 200 000 nouveau-nés ont été testés, le taux de détection du déficit en CbS est de 1/344 000. Dans certaines régions, la prévalence fondée sur le nombre de cas cliniques est d'environ 1/65 000. Plus récemment, un dépistage fondé sur la recherche des mutations de CbS a rapporté des incidences allant jusqu'à 1/20 000. La prévalence à la naissance de la forme classique est estimée à 1 sur 150 000 en Allemagne, 1 sur 65 000 en Irlande (61) et 1 sur 180 000 en Australie.

- Histoire naturelle de la maladie (non traitée)

La maladie est caractérisée par une atteinte des yeux, du squelette, du système nerveux central et du système vasculaire. Les patients ne présentent aucun signe à la naissance. Sans traitement, la maladie est progressive. Les anomalies oculaires incluent une ectopie du cristallin (85% des cas) avec une forte myopie. Les anomalies squelettiques incluent un genu valgum et un pied creux, ainsi qu'une cyphose ou une scoliose et une ostéoporose. Les thromboses, touchant les grosses et petites artères et veines, sont la cause la plus importante de morbidité et mortalité. Rarement, un déficit intellectuel survient dans les deux premières années de vie. Des troubles psychiatriques significatifs sont retrouvés dans 51% des cas. L'atteinte du foie, des cheveux et de la peau a également été décrite.

- Traitement et résultats

Si la maladie est diagnostiquée chez un nouveau-né, le but du traitement est d'assurer le développement d'une intelligence normale et de prévenir l'apparition des autres complications. Quand le diagnostic est posé tardivement, le traitement vise à prévenir les accidents thrombotiques potentiellement fatals et à limiter la progression des diverses complications. Il y a actuellement trois modalités de traitement reconnues. Pour les personnes sensibles à la pyridoxine, le traitement inclut de la pyridoxine à doses pharmacologiques associée à des suppléments en acide folique et en vitamine B12. Chez les personnes ne répondant pas à la pyridoxine, le traitement recommandé est un régime pauvre en méthionine et enrichi en cystine, combiné avec des suppléments en pyridoxine, acide folique et vitamine B12. La bétaine anhydre agit comme un donneur de groupe méthyle et peut permettre de diminuer les taux d'homocystéine chez ces malades. Elle peut être utilisée en complément du régime. Elle a obtenu une autorisation européenne de mise sur le marché en tant que médicament orphelin pour le traitement de l'homocystinurie en 2007.

- Dépistage néonatal

Le dépistage néonatal se fait par MS/MS et repose sur la mise en évidence d'une augmentation de méthionine dans le sang (17). Le diagnostic clinique du déficit en CbS est confirmé par l'analyse des acides aminés sanguins (incluant le dosage de l'homocystéine totale), par l'évaluation de l'activité enzymatique de CbS ou par la recherche des mutations de CbS.

► 3-méthylcrotonyl glycinurie

Le déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase (MCC) est une anomalie du catabolisme de la leucine transmise de manière autosomique récessive. La MCC est une enzyme mitochondriale hétéromérique qui se compose de sous-unités alpha contenant une partie biotine et de petites sous-unités bêta.

▸ Prévalence

L'introduction récente d'un programme de dépistage néonatal de cette enzyme par MS/MS en Australie, aux Etats-Unis et en Allemagne, a révélé une fréquence de déficit en MCC de l'ordre de 1 sur 40 000 à 1 sur 50 000 naissances (11,62,63).

▸ Histoire naturelle de la maladie (non traitée)

Le phénotype est variable allant d'une révélation néonatale avec des implications neurologiques sévères à un état asymptomatique à l'âge adulte. La plupart des patients symptomatiques ont tout de même une croissance et un développement normaux jusqu'à la présentation d'une décompensation métabolique aiguë qui survient généralement à un âge compris entre 2 et 33 mois. Cet épisode est le plus souvent secondaire à une infection mineure ou à l'introduction d'un régime riche en protéine. Les symptômes comprennent des vomissements, des opisthotonos (contracture généralisée des muscles para-vertébraux), des mouvements involontaires, un coma et des apnées.

▸ Traitement et résultats

Les patients répondent généralement bien à une injection intraveineuse de glucose accompagnée d'un arrêt de consommation de protéines, ils sont asymptomatiques entre les épisodes aigus. Un traitement à long terme à base d'une restriction modérée de leucine et d'une supplémentation orale en L-carnitine a été tenté sans grande efficacité. Des études récentes ont montré que la mutation MCCA-R385S a un effet négatif dominant qui peut entraîner des anomalies cliniques et biochimiques chez des individus hétérozygotes. Il semblerait que chez ces personnes le traitement par la biotine neutralise l'effet négatif dominant.

► Acidémie méthylmalonique isolée, vitamine B12 sensible

L'acidémie méthylmalonique inclut un groupe hétérogène d'anomalies caractérisées par une accumulation dans les liquides corporels d'acide méthylmalonique et de ses composés. Ces anomalies sont dues à un déficit de l'apoenzyme méthylmalonyl-coA mutase (voir plus bas) ou à une anomalie du métabolisme de la vitamine B12, encore appelée « acidurie méthylmalonique sensible à la vitamine B12. » Ces maladies sont transmises sur le mode récessif autosomique.

Dans l'acidémie méthylmalonique isolée sensible à la vitamine B12, l'accumulation isolée d'acide méthylmalonique peut être liée à un défaut d'apport, d'absorption, de transport ou de métabolisme intracellulaire de la vitamine B12, précurseur de l'adénosyl cobalamine, cofacteur de l'acide méthylmalonique-CoA-mutase. Trois maladies génétiques ont été identifiées par la technique de complémentation, les mutants : mut-, CBLA et CBLB, toutes trois transmises sur le mode récessif autosomique. Elles peuvent donner lieu à une acidurie méthylmalonique totalement ou partiellement curable par l'administration de vitamine B12. Mut- est liée à une anomalie de la méthylmalonyl CoA mutase affectant son site de liaison à l'adénosine cobalamine. CBLA serait due à un défaut de réduction de la cobalamine et CBLB est due à un déficit en adénosyl transférase.

- **Prévalence**

La prévalence n'est pas connue.

- **Histoire naturelle de la maladie (non traitée)**

L'acidurie méthylmalonique sensible à la vitamine B12 se traduit essentiellement par des comas acidocétosiques récurrents ou par des accès de vomissements, de déshydratation, une hypotonie et un déficit intellectuel.

- **Traitement et résultats**

Le traitement repose sur une restriction protéique modérée, et surtout sur l'administration de vitamine B12 par voie musculaire puis per os associée ou non à la carnitine, surtout efficace dans le variant CBLA.

► **Acidémie propionique**

L'acidémie propionique est liée à un déficit en propionyl-CoA-carboxylase due à des mutations portant sur les gènes des deux sous-unités alpha ou bêta. L'acidémie propionique est une affection transmise sur le mode récessif autosomique.

- **Prévalence**

1-9 / 100 000

- **Histoire naturelle de la maladie (non traitée)**

Cliniquement, la maladie très proche de l'acidurie méthylmalonique, débute le plus souvent en période néonatale par un coma acidocétosique avec hyperammoniémie, leucothrombopénie et convulsions. Parfois, la maladie commence plus tard par des accès récurrents de coma ou une hypotonie, des troubles digestifs et un déficit intellectuel. Outre les décompensations métaboliques aiguës, les complications principales sont les atteintes du système nerveux (noyaux gris centraux), les myocardiopathies et les pancréatites aiguës.

- **Traitement et résultats**

Le traitement, très difficile, repose sur un régime hypoprotidique très strict, la carnitine et des cures alternées d'antibiotiques intestinaux pour détruire la flore propiogène. Certaines formes très sévères ont bénéficié d'une transplantation hépatique.

- **Dépistage néonatal**

Le diagnostic repose sur la chromatographie des acides organiques urinaires et des acylcarnitines plasmatiques montrant l'acide propionique et ses dérivés caractéristiques.

► **Défaut de captation de la carnitine cellulaire**

Le déficit héréditaire de captation cellulaire de la carnitine est rare et dû à un défaut du transporteur de la carnitine. Il s'agit d'une maladie récessive autosomique.

- **Prévalence**

La prévalence n'est pas connue.

- Histoire naturelle de la maladie (non traitée)

Cliniquement, la maladie débute exceptionnellement dans la période néonatale par un coma ou une mort subite. Le plus souvent, la première manifestation est une myocardiopathie dilatée hypokinétique, très évolutive en général, associée à une faiblesse musculaire parfois majeure donnant lieu à une myopathie proximale avec amyotrophie. Des comas hypoglycémiques hypocétosiques ou des manifestations aiguës hépatiques type syndrome de Reye peuvent s'observer au cours du jeûne ou des infections.

- Traitement et résultats

Le traitement remarquablement efficace consiste en l'administration à vie de doses pharmacologiques de carnitine (100 à 200 mg/kg/jour en trois à quatre prises). La myocardiopathie régresse pratiquement toujours sans séquelle en moins d'un an.

- Dépistage néonatal

Le diagnostic est suspecté sur l'abaissement majeur de la carnitine plasmatique totale et libre voisine de 0 contrastant avec le maintien d'une excrétion de carnitine urinaire. La chromatographie des acides organiques ne montre aucun dérivé caractéristique. Le diagnostic est confirmé par l'étude de l'oxydation des acides gras et de la captation de la carnitine marquée sur lymphocytes ou fibroblastes en culture.

- **Acidocétose par déficit en bêta-cétothiolase**

Le déficit en bêta-cétothiolase est un défaut d'acétoacétyl-CoA thiolase mitochondriale (MAT) concernant le métabolisme des corps cétoniques et le catabolisme de l'isoleucine. Le déficit en MAT est caractérisé par la présence dans les urines de quantités variables de 2-méthylacétoacétate, 2-méthyl-3-hydroxybutyrate, et de tiglylglycine.

- Prévalence

Cette maladie est exceptionnelle. La prévalence n'est pas connue.

- Histoire naturelle de la maladie (non traitée)

Cette nouvelle maladie rare est caractérisée par une perte progressive des aptitudes mentales et motrices après un développement initial normal. Cliniquement, le déficit se traduit par des épisodes acidocétosiques, sans symptômes cliniques entre les poussées. Les épisodes acidocétosiques sont généralement sévères et parfois accompagnés de léthargie ou de coma. Ces épisodes peuvent laisser des séquelles neurologiques chez environ un tiers des patients.

- Traitement et résultats

Les conséquences cliniques peuvent être évitées par un diagnostic précoce, une bonne prise en charge de l'acidocétose et une restriction protéinique légère. La prise en charge globale inclut un régime restreint en protéines et une administration prophylactique de glucose dans les périodes d'accalmie de la maladie. Cette maladie a généralement un bon pronostic. Pendant les crises, un des traitements préconisés est l'administration de glucose et la correction de l'acidose.

- Dépistage néonatal

La recherche des acylcarnitines est également utile au diagnostic. Cependant, le diagnostic doit être confirmé par des tests enzymatiques.

► Citrullinémie

La citrullinémie est une maladie de transmission récessive autosomique. Elle est liée à un déficit en arginosuccinate synthétase, enzyme du cycle de l'urée dont la déficience profonde entraîne une accumulation de citrulline, d'acide orotique et une carence en arginine (citrullinémie type I).

► Prévalence

La prévalence de cette maladie n'est pas connue.

► Histoire naturelle de la maladie (non traitée)

La maladie s'exprime le plus souvent dans la période néonatale par un coma hyperammonémique sévère, parfois associé à une acidose lactique, ou par une révélation chronique plus tardive avec anorexie, vomissements, hypotonie, retard de croissance, retard psychomoteur et convulsions. Le diagnostic repose sur l'hyperammonémie et la chromatographie des acides aminés plasmatiques et urinaires qui montrent une élévation majeure de la citrulline, de la glutamine et de l'alanine, et un abaissement de l'arginine avec une acidurie orotique. Il existe une forme modérée de citrullinémie, caractérisée par un déficit intellectuel modéré sans accidents aigus, lié à une mutation particulière très répandue au Japon (citrullinémie type II). Certaines mutations sont associées à une élévation très modérée en citrulline dont le rôle pathogène n'est pas clairement établi.

► Traitement et résultats

Le traitement de la forme sévère consiste en un régime hypoprotidique sévère à poursuivre à vie, associé à une supplémentation en arginine, en benzoate et phénylbutyrate de sodium. Certaines formes très sévères ont été traitées efficacement par transplantation hépatique, qui cependant ne normalise pas totalement la citrullinémie.

► Acidurie argininosuccinique

L'acidurie argininosuccinique est liée à un déficit héréditaire autosomique récessif en arginosuccinate-lyase. Il s'agit d'un désordre du cycle de l'urée qui entraîne une hyperammonémie et une carence en arginine.

► Prévalence

La prévalence de cette maladie est inconnue.

► Histoire naturelle de la maladie (non traitée)

La maladie débute soit dans la période néonatale par un coma hyperammonémique sévère, souvent mortel, soit dans l'enfance par une hypotonie, un retard de croissance staturo-pondérale, une anorexie, des vomissements chroniques ou des troubles du comportement, soit plus tardivement par des comas hyperammonémiques tardifs ou des troubles du comportement faisant évoquer des diagnostics psychiatriques. On note souvent une hépatomégalie importante et une anomalie des cheveux.

Traitement et résultats

Le traitement repose sur un régime hypoprotidique strict à poursuivre à vie, ainsi qu'une supplémentation en arginine, et éventuellement en benzoate de sodium ou en phénylbutyrate de sodium.

- Dépistage néonatal

Le diagnostic repose sur l'hyperammoniémie et la chromatographie des acides aminés plasmatiques et urinaires qui montre l'accumulation d'acide arginosuccinique et une acidurie orotique.

- **Tyrosinémie de type 1**

La tyrosinémie de type 1 est due à un déficit en fumaryl acétoacétase (FAH, 15q23-q25), dans la voie de dégradation de la tyrosine, se traduisant par l'inhibition d'une enzyme clé de la synthèse des porphobilinogènes (la delta amino lévulinate D hydratase). La transmission est autosomique récessive.

- Prévalence

Elle est élevée au Québec dans la région de Saguenay-Lac Saint Jean (1 sur 1846 naissances vivantes) ; elle varie entre 1 sur 100 000 à 1 sur 120 000 dans le reste du monde.

- Histoire naturelle de la maladie (non traitée)

Dans la forme infantile précoce aiguë, l'affection débute entre 15 jours et 3 mois par un syndrome de nécrose hépatocellulaire avec vomissements, diarrhée, ictère, hypoglycémie, œdème, ascite et syndrome hémorragique. Une complication septicémique est fréquente. S'y associe une tubulopathie avec un rachitisme hypophosphatémique. La maladie peut débuter plus tardivement par un rachitisme vitamino-résistant lié à la tubulopathie. Non traitée, la maladie aiguë peut se compliquer de crises tyrosinémiques avec des accès de polynévrite porphyrique et une dystonie qui peuvent exceptionnellement être révélateurs. L'apparition d'hépatomes malins est fréquente.

- Traitement et résultats

Le traitement repose sur le NTBC¹, qui a obtenu en 2005 une autorisation de mise sur le marché européenne en tant que médicament orphelin pour le traitement des patients atteints de tyrosinémie de type 1, en association avec un régime pauvre en protéines pour éviter l'hypertyrosinémie. Certains malades développent malgré le traitement un hépatome caractérisé par l'élévation de l'alpha fœtoprotéine et requièrent la transplantation du foie (64).

- Dépistage néonatal

Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence de l'acide delta aminolévulinique dans les urines (par dosages spécifiques), la chromatographie en phase gazeuse des urines montre la présence de la succinyl acétone caractéristique, le dosage enzymatique sur fibroblastes est également possible.

- **Autres maladies**

Maladies ne faisant pas partie des cibles principales définies par l'ACMG, mais qui sont dépistées dans certains pays européens, *i.e.* CPT1, CPT2 et ARG.

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

Annexe 4. Centres de références sur les maladies héréditaires du métabolisme.

Figure 3. Répartition géographique des centres de références sur les maladies héréditaires du métabolisme en France. Adresses d'après Orphanet, localisées avec Google Map.



Références

1. 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).
2. American College of Medical Genetics, Watson MS, Lloyd-Puryear MA, Mann MY, Rinaldo P, Howell RR. Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System. *Genet Med* 2006;8(5):12S-25S.
3. Ardaillou R, Le Gall JY. Le dépistage néonatal généralisé par des tests d'analyse biologique. *Bull Acad Natl Med* 2006;190(8):1745-59.
4. Ministère de la santé et des solidarités. Plan national maladies rares 2005-2008 2009. <http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/maladies_rares_plan_sante_publique_2005-2008.pdf> [consulté le 18-8-2009].
5. Haut Conseil de la santé publique. Evaluation du plan national maladies rares 2005-2008. Paris: HCSP; 2009.
6. Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé. Spectrométrie de masse en tandem et dépistage des erreurs innées du métabolisme. Rapport technique. Montreal: AETMIS; 2007.
7. Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, Paisley S. Clinical effectiveness and costeffectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review (+ annexes). *Health Technol Assess* 2004;8(12).
8. Politt 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).
9. Fingerhut R, Olgemoller B. Newborn screening for inborn errors of metabolism and endocrinopathies: an update. *Anal Bioanal Chem* 2009;393(5):1481-97.
10. Wilcken B. Recent advances in newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(2):129-33.
11. Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemoller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. *Pediatrics* 2003;111(6 Pt 1):1399-406.
12. Zytkevich 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.
13. Millington DS, Kodo N, Norwood DL, Roe CR. Tandem mass spectrometry: a new method for acylcarnitine profiling with potential for neonatal screening for inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis* 1990;13(3):321-4.
14. Chace DH, Kalas TA, Naylor EW. Use of tandem mass spectrometry for multianalyte screening of dried blood specimens from newborns. *Clin Chem* 2003;49(11):1797-817.
15. Chace DH, Millington DS, Terada N, Kahler SG, Roe CR, Hofman LF. Rapid diagnosis of phenylketonuria by quantitative analysis for phenylalanine and tyrosine in neonatal blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1993;39(1):66-71.
16. Chace DH, Hillman SL, Millington DS, Kahler SG, Roe CR, Naylor EW. Rapid diagnosis of maple syrup urine disease in blood spots from newborns by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1995;41(1):62-8.
17. Chace DH, Hillman SL, Millington DS, Kahler SG, Adam BW, Levy HL. Rapid diagnosis of homocystinuria and other hypermethioninemias from newborns' blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1996;42(3):349-55.
18. Chace DH, Hillman SL, Van Hove JL, Naylor EW. Rapid diagnosis of MCAD deficiency: quantitative analysis of octanoylcarnitine and other acylcarnitines in newborn blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1997;43(11):2106-13.

19. Wilcken B, Wiley V, Sim KG, Carpenter K. Carnitine transporter defect diagnosed by newborn screening with electrospray tandem mass spectrometry. *J Pediatr* 2001;138(4):581-4.
20. Cheillan D, Cognat S, Vianey-Saban C, Maire I, Dorche C. La spectrométrie de masse en tandem appliquée au dépistage néonatal des maladies héréditaires du métabolisme: le point sur les utilisations actuelles. *Ann Biol Clin (Paris)* 2004;62(3):269-77.
21. Rinaldo P, Tortorelli S, Matern D. Recent developments and new applications of tandem mass spectrometry in newborn screening. *Curr Opin Pediatr* 2004;16(4):427-33.
22. Grosse SD, Boyle CA, Kenneson A, Khoury MJ, Wilfond BS. From public health emergency to public health service: the implications of evolving criteria for newborn screening panels. *Pediatrics* 2006;117(3):923-9.
23. Gezondheidsraad Health Council of the Netherlands. Neonatal screening. The Hague: Health Council; 2005.
24. Cordier JF, Aymé S. Recherche documentaire et autoformation. Lecture critique d'un article médical. 2e partie - Les maladies orphelines. *Rev Prat* 2009;59:999-1003.
25. Pollitt RJ. International perspectives on newborn screening. *J Inher Metab Dis* 2006;29(2-3):390-6.
26. Bodamer OA, Hoffmann GF, Lindner M. Expanded newborn screening in Europe 2007. *J Inher Metab Dis* 2007;30(4):439-44.
27. Wilson JM, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO; 1968.
28. Green NS, Dolan SM, Murray TH. Newborn screening : complexities in Universal genetic testing. *Am J Public Health* 2006;96(11):1955-9.
29. Autti-Ramo I, Makela M, Sintonen H, Koskinen H, Laajalahti L, Halila R, *et al.* Expanding screening for rare metabolic disease in the newborn: an analysis of costs, effect and ethical consequences for decision-making in Finland. *Acta Paediatr* 2005;94(8):1126-36.
30. President's Council on Bioethics. The changing moral focus of newborn screening: an ethical analysis by the President's Council on bioethics. Washington: President's Council on Bioethics; 2008.
31. Grosse SD, Rogowski WH, Ross LF, Cornel MC, Dondorp WJ, Khoury MJ. Population Screening for Genetic Disorders in the 21st Century: Evidence, Economics, and Ethics. *Public Health Genomics* 2009.
32. Office Canadien de Coordination de l'Evaluation des Technologies de la Santé. Le dépistage néonatal du déficit en acyl-coenzyme A déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne par le biais de la spectrométrie de masse en tandem : efficacité clinique et rapport coût-efficacité. *Rapport Technologique* 2006;62.
33. Medical Advisory Secretariat. Neonatal screening of inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry. Ontario Health Technology Assessment Series 2003;3(3).
34. Tran K, Banerjee S, Li H, Noorani HZ, Mensinkai S, Dooley K. Clinical efficacy and cost-effectiveness of newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency using tandem mass spectrometry. *Clin Biochem* 2007;40(3-4):235-41.
35. Lukacs Z, Santer R. Evaluation of electrospray-tandem mass spectrometry for the detection of phenylketonuria and other rare disorders. *Mol Nutr Food Res* 2006;50(4-5):443-50.
36. Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé. La spectrométrie de masse en tandem et le dépistage néonatal sanguin au Québec. *ETMIS* 2007;3(3).
37. Hoffmann GF, von KR, 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.
38. Wilcken B, Haas M, Joy P, Wiley V, Bowling F, Carpenter K, *et al.* Expanded newborn screening: outcome in screened and unscreened patients at age 6 years. *Pediatrics* 2009;124(2):e241-e248.
39. Pandor A, Eastham J, Chilcott J, Paisley S, Beverley C. Economics of tandem mass spectrometry screening of neonatal inherited disorders. *Int J Technol Assess Health Care* 2006;22(3):321-6.

40. van der Hilst CS, Derks TG, Reijngoud DJ, Smit GP, TenVergert EM. Cost-effectiveness of neonatal screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: the homogeneous population of The Netherlands. *J Pediatr* 2007;151(2):115-20, 120.
41. Carroll AE, Downs SM. Comprehensive cost-utility analysis of newborn screening strategies. *Pediatrics* 2006;117(5 Pt 2):S287-S295.
42. Cipriano LE, Rupar CA, Zaric GS. The cost-effectiveness of expanding newborn screening for up to 21 inherited metabolic disorders using tandem mass spectrometry: results from a decision-analytic model. *Value Health* 2007;10(2):83-97.
43. Feuchtbaum L, Cunningham G. Economic evaluation of tandem mass spectrometry screening in California. *Pediatrics* 2006;117(5 Pt 2):S280-S286.
44. Insinga RP, Laessig RH, Hoffman GL. Newborn screening with tandem mass spectrometry: examining its cost-effectiveness in the Wisconsin Newborn Screening Panel. *J Pediatr* 2002;141(4):524-31.
45. Schoen EJ, Baker JC, Colby CJ, To TT. Cost-benefit analysis of universal tandem mass spectrometry for newborn screening. *Pediatrics* 2002;110(4):781-6.
46. 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.
47. Grosse SD. Cost effectiveness as a criterion for newborn screening policy decisions. In: Baily MA, Murray TH, ed. *Ethics and newborn genetic screening : new technologies, new challenges*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2009. p. 58-88.
48. Norman R, Haas M, Chaplin M, Joy P, Wilcken B. Economic evaluation of tandem mass spectrometry newborn screening in Australia. *Pediatrics* 2009;123(2):451-7.
49. Commission des Communautés Européennes. Les maladies rares: un défi pour l'Europe. Communication de la Commission au parlement européen, au Conseil, au Comité économique et social européen et au Comité des régions. Bruxelles: Commission européenne; 2008.
50. Simonsen H, Jensen UG, Brandt NJ, Christensen E, Skovby F, Norgaard-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.
51. Hanley WB. Newborn screening in Canada - Are we out of step? *Paediatr Child Health* 2005;10(4):203-7.
52. Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant. Bilan d'activité 2008. Paris: AFDPE; 2009.
53. Haute Autorité de Santé. Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France : état des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement. Saint Denis La Plaine: HAS; 2009.
54. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Guide méthodologique : comment évaluer a priori un programme de dépistage ? Guide pratique. St Denis la Plaine: ANAES; 2004.
55. Grosse SD, Khoury MJ, Greene CL, Crider KS, Pollitt RJ. The epidemiology of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: an update. *Genet Med* 2006;8(4):205-12.
56. Nasser M, Javaheri H, Fedorowicz Z, Noorani Z. Carnitine supplementation for inborn errors of metabolism. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;Issue 2.
57. Abadie V, Berthelot J, Feillet F, Maurin N, Mercier A, Ogier de Baulny H, *et al.* Consensus national sur la prise en charge des enfants dépistés avec une hyperphénylalaninémie. *Arch Pediatr* 2005;12(5):594-601.
58. Vockley J, Ensenauer R. Isovaleric acidemia: new aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006;142C(2):95-103.
59. Lindner M, Kolker S, Schulze A, Christensen E, Greenberg CR, Hoffmann GF. Neonatal screening for glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2004;27(6):851-9.
60. Bijarnia S, Wiley V, Carpenter K, Christodoulou J, Ellaway CJ, Wilcken B. Glutaric aciduria type I: outcome following detection by newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(4):503-7.

61. Naughten ER, Yap S, Mayne PD. Newborn screening for homocystinuria: Irish and world experience. *Eur J Pediatr* 1998;157(Suppl 2):S84-S87.
62. 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.
63. 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.
64. De Lonlay P, Valayannopoulos V, Lorrain MP, Dubois S. Aminocidopathies. *Encycl Méd Chir Pédiatrie* 2008;4-059-P-10.