



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATIONS EN SANTÉ PUBLIQUE

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

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

Synthèse et recommandations

Juin 2011

L'argumentaire scientifique de cette évaluation est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé

Service documentation - information des publics

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

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

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en *juin 2011*.

© Haute Autorité de Santé – 2011

Sommaire

Introduction	3
Saisine et objectifs	3
Méthode	5
Méthode et déroulement des travaux	5
Professionnels concernés.....	6
Synthèse	7
1. Éléments de contexte	7
Le dépistage néonatal en France et à l'étranger	7
Plan national Maladies rares	8
Réforme de la biologie médicale	8
Le déficit en MCAD	8
La phénylcétonurie	10
2. Utilité clinique et en santé publique du dépistage néonatal du déficit en MCAD en population générale	11
Efficacité du dépistage néonatal du déficit en MCAD sur la morbi-mortalité ...	11
Impacts psycho-sociaux du dépistage néonatal.....	11
3. Enjeux éthiques de l'extension du dépistage néonatal aux EIM (déficit en MCAD) par la technique de MS/MS	13
4. Impact organisationnel	14
5. Impact économique	15
6. Évaluation programmatique à mettre en place	17
Recommandations	19
Erreurs innées du métabolisme à dépister	19
Modalités de mise en œuvre	19
Suivi et évaluation.....	20
Perspectives futures	22

Abréviations	23
Participants	24
L'équipe	24
Sociétés savantes, associations et institutions	24
Groupe de travail	25
Groupe de lecture	26
Remerciements.....	27
Fiche descriptive	28

Introduction

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

Le dépistage néonatal a pour objectif de détecter certaines maladies graves chez des nouveau-nés asymptomatiques et de mettre en œuvre un traitement précoce de ces maladies afin d'en améliorer le pronostic. Le dépistage néonatal à partir de la goutte de sang séchée sur papier buvard d'abord appliqué à la phénylcétonurie (PCU) s'est ensuite étendu à d'autres maladies.

La spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) est une technique physique d'analyse qui, appliquée au dépistage néonatal, permet de dépister rapidement et simultanément en une seule étape analytique sur un même échantillon, en l'occurrence la goutte de sang conservée sur papier buvard, plus d'une trentaine d'EIM. La sensibilité est de quasiment 100 % pour la phénylcétonurie et le déficit en acyl-Co-enzyme A déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD) et est très proche de cette valeur pour nombre d'autres EIM. Les preuves de l'efficacité du dépistage néonatal par MS/MS proviennent essentiellement d'études observationnelles liées à des programmes de dépistage prospectifs à grande échelle en Australie, en Allemagne et aux États-Unis.

Saisine et objectifs

La HAS a été saisie par la Direction générale de la santé (DGS), l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE), la Société française de biologie clinique (SFBC) et la Société française pour l'étude des erreurs innées du métabolisme (SFEIM)

afin d'évaluer la pertinence de l'extension du dépistage néonatal aux EIM par la technique de spectrométrie de masse en tandem (MS/MS).

Cette évaluation est réalisée en deux volets :

- Le premier volet, faisant l'objet de ce rapport, concerne l'évaluation de l'extension du dépistage néonatal au déficit en MCAD par MS/MS en MCAD et du passage à la MS/MS pour dépister la PCU.
- Le deuxième volet, qui sera traité ultérieurement dans l'hypothèse d'une recommandation favorable à l'introduction de la MS/MS pour dépister le déficit en MCAD, prévoit l'évaluation de l'extension du dépistage par MS/MS à d'autres EIM ne faisant pas l'objet d'un dépistage néonatal en France.

Le choix de réaliser cette évaluation en deux étapes a été fait afin de produire rapidement des recommandations sur le dépistage de la maladie pour laquelle il existait le plus de données probantes sur la pertinence du dépistage néonatal – le déficit en MCAD.

L'objectif de la présente évaluation est, à partir de l'analyse de la littérature et d'une modélisation économique, d'évaluer la pertinence de l'extension du dépistage néonatal au déficit en MCAD et, le cas échéant, de proposer des recommandations sur sa mise en place

Ce travail répond aux questions suivantes :

- Quelle est l'utilité clinique et en santé publique du dépistage néonatal du déficit en MCAD en population générale ?
- Quels sont les enjeux éthiques de l'extension du dépistage néonatal aux EIM (déficit en MCAD) par la technique de MS/MS ?
- Quel est l'impact organisationnel ?
- Quel est l'impact économique ?
- Quelle est l'évaluation programmatique à mettre en place ?

Ce travail s'inscrit dans le cadre de la mesure A-1-6 du PNMR 2010-2014.

Méthode

Méthode et déroulement des travaux

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

Une note de cadrage détaillée a été réalisée par la HAS afin d'évaluer l'intérêt de la question posée et la disponibilité de la littérature, de définir le périmètre de l'étude et le calendrier envisagé, de proposer les axes de réponse aux objectifs poursuivis. Elle a été mise en ligne sur le site de la HAS le 24/12/2009.¹

La note de cadrage prévoit une réalisation de l'évaluation en deux volets.

1. Le premier volet concerne :
 - l'introduction du dépistage par MS/MS du déficit en MCAD – maladie pour laquelle il existe le plus de données probantes sur l'efficacité et l'efficience du dépistage et qui ne peut être dépistée que par MS/MS ;
 - le passage à la MS/MS pour dépister la PCU (maladie dont le dépistage n'est pas remis en cause et qui est actuellement dépistée en France par une autre technique).
2. Le deuxième volet, dans l'hypothèse d'une recommandation favorable à l'introduction de la MS/MS pour dépister le déficit en MCAD (et la PCU), prévoit l'évaluation de l'extension du dépistage par MS/MS à d'autres EIM ne faisant pas l'objet d'un dépistage néonatal en France.

La présente évaluation aborde le premier volet. Elle est fondée sur une revue systématique de la littérature en santé publique, économique ainsi que sur une analyse éthique et des analyses de bases de données et une modélisation économique. Elle a été discutée au sein d'un groupe de travail pluridisciplinaire, comprenant des professionnels de santé et des représentants d'associations de patients. Ce groupe de travail s'est réuni à quatre reprises entre décembre 2009 et février 2011. Le travail de modélisation économique a été discuté au sein du groupe de travail des économistes de la commission évaluation économique et santé publique (CEESP). L'argumentaire et les recommandations de la HAS élaborées à

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

partir des discussions au sein du groupe de travail ont été ensuite soumis à un groupe de lecture pluridisciplinaire qui s'est prononcé sur la qualité de l'argumentaire sur le fond et dans la forme et sur la pertinence et l'applicabilité des recommandations (du 1^{er} décembre 2010 au 15 janvier 2011).

Professionnels concernés

Les recommandations sont destinées à la DGS, à l'AFDPHE, à la SFEIM et à la SFBC mais concernent également tous les professionnels, ainsi que les associations de patients, impliqués dans le dépistage néonatal et la prise en charge des enfants dépistés positifs :

- gynécologues-obstétriciens ;
- sages-femmes ;
- puéricultrices ;
- biologistes ;
- pédiatres.

Elles s'adressent également plus largement aux responsables locaux ou intervenants sur les questions de prévention et d'accès aux soins.

Synthèse

1. Éléments de contexte

Le dépistage néonatal en France et à l'étranger

En France, cinq maladies font actuellement l'objet d'un dépistage néonatal systématique par des tests biologiques. Ces maladies, dont la liste est fixée par arrêté ministériel, sont la PCU, l'hypothyroïdie congénitale, la drépanocytose chez les enfants à risque, l'hyperplasie congénitale des surrénales et la mucoviscidose. La couverture du dépistage néonatal est supérieure à 99,99 %. Une seule des cinq maladies actuellement dépistées – la PCU – peut être dépistée par MS/MS.

Le programme national de dépistage néonatal est financé par l'Assurance maladie et coordonné par l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE). Il est mis en œuvre dans les 22 régions par 22 associations régionales (ARDPHE). Le coût annuel du programme est 7,7 millions d'€ pour environ 850 000 nouveau-nés testés par an. Le coût réel du dépistage néonatal pourrait cependant être supérieur au tarif remboursé par la Cnamts. La viabilité financière des ARDPHE est sujette à un nombre minimum de tests et plusieurs ARDPHE, en particulier celles couvrant des régions avec un faible nombre de naissances, ne peuvent fonctionner que grâce à un apport financier extérieur. Dans ces conditions et compte tenu des perspectives potentielles de réorganisation du dépistage néonatal, l'AFDPHE a demandé qu'un audit externe soit réalisé par les tutelles. Les résultats de cet audit sont attendus pour 2011.

Au plan international, un nombre important de pays à revenus élevés ont adopté la technologie de MS/MS à des rythmes différents et pour des ensembles différents de maladies. Les politiques de dépistage sont différentes selon les pays bien que la plupart utilisent les mêmes critères (ceux définis par Wilson et Jungner) pour évaluer la pertinence du dépistage. Les maladies systématiquement incluses dans le dépistage par MS/MS sont le déficit en MCAD et la PCU.

Au vu de cette hétérogénéité, la Commission européenne a, dans le cadre de sa stratégie communautaire sur les maladies rares, initié un projet visant

à décrire les politiques et les pratiques de dépistage néonatal dans les États membres et à définir les lignes directrices sur le développement de politiques européennes. Les résultats de ce projet sont attendus dans le courant 2011.

Plan national Maladies rares

La France s'est dotée d'un plan national Maladies rares (PNMR), inscrit dans la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004. Le premier PNMR (2004-2008) a abouti à la création de 131 centres de référence sur les maladies rares, au soutien du portail d'information Orphanet, et a conduit la France à un statut de leader au plan international dans le domaine des maladies rares. Néanmoins, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) identifiait, dans son évaluation du plan, l'axe dépistage comme une faiblesse du plan. Il soulignait par ailleurs qu'un certain retard s'installait en France en matière de dépistage néonatal.

Le PNMR 2 (2010-2014) a pour objectifs d'améliorer la prise en charge, de développer la recherche et d'amplifier les coopérations européennes. Une des actions du plan concerne l'extension du dépistage néonatal à d'autres maladies que celles figurant actuellement dans le Code de la santé publique.

Réforme de la biologie médicale

La réforme de la biologie médicale, actuellement en cours de mise en œuvre, a pour objectifs d'améliorer la qualité et l'efficacité des actes et la mise en concordance avec la réglementation européenne sur la libération du secteur. Elle passe en particulier par une accréditation des laboratoires de biologie médicale et une diminution du nombre de plates-formes techniques. Dans ce contexte, le statut particulier des laboratoires de dépistage devra être réévalué. Les actes de biologie utilisés en dépistage devraient être intégrés au sein de l'ensemble des actes de biologie médicale. Ce processus dynamique comprend différentes étapes et modalités : la cotation des actes selon un référentiel, l'accréditation et la coordination des laboratoires de biologie médicale.

Le déficit en MCAD

► Épidémiologie et histoire naturelle

Le déficit en MCAD est une maladie rare, héréditaire, à transmission autosomique récessive, qui entrave l'utilisation des graisses comme source

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

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

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

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

► **Traitement et prévention**

La prise en charge à long terme du déficit en MCAD consiste en un traitement préventif sous forme de mesures diététiques visant d'une part à éviter les périodes de jeûne et d'autre part à augmenter l'apport en hydrates

de carbone lors des situations où les besoins énergétiques sont augmentés. Lorsqu'il est instauré précocement, ce traitement est remarquablement efficace, réduisant la mortalité et la morbidité à quasiment zéro. Il n'existe pas de données probantes sur l'efficacité de la L-carnitine dans le traitement du déficit en MCAD.

► **Méthode de dépistage**

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

La phénylcétonurie

Le dépistage de la PCU n'est pas remis en cause. L'accent a été mis sur la comparaison entre les tests de dépistage actuellement utilisés et le dépistage par MS/MS.

► **Comparaison des méthodes de dépistage**

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

2. Utilité clinique et en santé publique du dépistage néonatal du déficit en MCAD en population générale

Efficacité du dépistage néonatal du déficit en MCAD sur la morbi-mortalité

Si les performances diagnostiques de la MS/MS sont excellentes, l'utilité d'un dépistage néonatal doit se mesurer en termes de bénéfices sur l'état de santé (balance entre les effets positifs et négatifs).

Il n'existe pas d'essais contrôlés randomisés sur le dépistage néonatal par MS/MS. L'évaluation de l'impact de ce dépistage repose sur la comparaison de l'évolution de l'état de santé des individus diagnostiqués suite à un dépistage néonatal à celle des individus diagnostiqués sur la base de symptômes cliniques. Cette évaluation est rendue difficile parce que le taux de diagnostics est environ deux fois plus élevé suite au dépistage et parce que la distribution des mutations diffère entre ces deux populations. Il n'existe que très peu de données de suivi systématique à long terme des enfants dépistés et encore moins de données comparant le suivi à long terme des enfants dépistés à celui des enfants diagnostiqués sur la base de symptômes cliniques.

Les données observationnelles, provenant notamment d'une étude importante menée en Australie, suggèrent cependant que le risque de décès dû à un déficit en MCAD est quatre fois moindre parmi les enfants dépistés.

Impacts psycho-sociaux du dépistage néonatal

Il existe peu d'études évaluant spécifiquement les impacts psycho-sociaux du dépistage du déficit en MCAD. De manière générale, les parents ignorent souvent pourquoi les nouveau-nés sont dépistés. Le niveau de connaissance des parents est lié à leur niveau socio-économique.

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

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

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

Un résultat faux positif entraîne une élévation du niveau de stress ou de dépression chez les parents. Une meilleure information et une meilleure communication, en particulier autour du suivi et des tests complémentaires, diminuent le risque d'anxiété des parents ayant reçu un résultat faux positif.

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

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

La méthodologie adoptée s'inscrit dans une démarche descriptive et non prescriptive. L'objectif est d'identifier les conflits éventuels entre les enjeux que soulève ce dépistage et entre les groupes d'acteurs susceptibles d'être affectés comme le traduit la littérature disponible.

En premier lieu, l'extension du dépistage peut être justifiée sur le fondement du principe de bienfaisance dans la mesure où il permet de diminuer la mortalité et la morbidité des enfants chez qui un déficit en MCAD est diagnostiqué. Néanmoins, on observe que le diagnostic précoce d'une EIM peut avoir des conséquences psychologiques pour l'enfant et pour son entourage (anxiété, perturbation de la dynamique familiale, sentiment de culpabilité, etc.). En outre, au même titre que toute anomalie génétique, la détection du déficit en MCAD peut s'accompagner d'un risque de stigmatisation de l'enfant qui se verrait donner un statut à part au sein du milieu dans lequel il évolue. Dans le cas de formes asymptomatiques ou paucisymptomatiques, de telles conséquences ne sont pas compensées par le bénéfice qu'apporte la détection précoce de ces anomalies, puisque ces patients ne présenteront finalement aucun symptôme de la maladie durant toute leur vie. La réorganisation des modes de vie de l'enfant et de sa famille autour du diagnostic serait *a posteriori* inutile. De même, les risques de faux positifs peuvent avoir des conséquences délétères sur la qualité de vie de l'enfant et de son entourage. Bien que le diagnostic initial soit infirmé au bout de quelques semaines, l'anxiété que suscite le résultat du test peut affecter la relation parent-enfant pendant les semaines qui précèdent l'infirmité du diagnostic, voire elle peut persister au-delà de cette période.

L'extension du dépistage au déficit en MCAD peut être justifiée sur le fondement du principe de bienfaisance indirecte dans la mesure où il permet d'identifier la présence de la maladie parmi la fratrie et de leur offrir une prise en charge le cas échéant (« dépistage en cascade »). En outre, le diagnostic d'une anomalie génétique chez un enfant peut conduire ses parents à modifier leurs projets parentaux. Le fait de qualifier cette conséquence du dépistage de positive ou de négative dépend des convictions religieuses et philosophiques de chacun et du point de vue adopté.

Enfin, l'extension du dépistage néonatal du déficit en MCAD favorise l'accumulation de connaissances sur l'histoire naturelle et l'épidémiologie de

la maladie grâce au recueil de données dans le cadre du programme de dépistage et de suivi des patients. Ces connaissances pourraient permettre le développement de nouveaux traitements. Néanmoins le recueil de ces données soulève des questions concernant le consentement des individus, en particulier concernant la conservation et l'utilisation des échantillons dans le cadre de la recherche biomédicale.

3. Impact organisationnel

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4. Impact économique

Plusieurs analyses économiques ont évalué le coût-efficacité du dépistage néonatal par spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) à l'étranger. Les

ratios coût-efficacité incrémentaux étaient généralement considérés comme favorables, bien que considérablement différents selon les études. Il existe cependant des différences méthodologiques importantes qui rendent les études difficilement comparables et les résultats transposables, y compris au contexte français.

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

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

La stratégie consistant à élargir le dépistage néonatal au déficit en MCAD est donc clairement dominée par celle consistant à élargir le dépistage néonatal au déficit en MCAD et à passer de manière concomitante à la MS/MS pour dépister la PCU.

² Le fait qu'éviter 5 décès chez des enfants de moins de 5 ans et le développement de séquelles neurologiques chez 2 autres enfants se traduit en un gain de « seulement » 128 années de vie ou de 138 QALY s'explique par le fait que les résultats (et les coûts) ont été actualisés (au taux de 4 % par an). Le gain exprimé en QALY est plus élevé que celui exprimé en années de vie car l'utilisation des QALY permet de prendre en compte l'amélioration de la qualité de vie des individus qui, en l'absence de dépistage, ne seraient pas décédés mais auraient développé des séquelles neurologiques.

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

S'il n'existe pas actuellement de seuil défini en France permettant de se prononcer sur le bien-fondé d'une dépense de santé, les ratio coût-efficacité obtenus dans le modèle peuvent néanmoins être considérés comme favorables au regard des seuils utilisés à l'étranger.

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

5. Évaluation programmatique à mettre en place

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

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

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

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

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

Un indicateur est un résumé d'informations complexes permettant de mesurer une situation ou une tendance, de façon relativement objective. Les indicateurs le plus fréquemment utilisés dans les programmes de dépistage néonatal comprennent :

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

Cette liste n'est pas exhaustive, d'autres indicateurs pouvant être définis en fonction des objectifs spécifiques du programme.

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

Recommandations

Les présentes recommandations pour l'extension du dépistage néonatal au déficit en MCAD s'inscrivent dans une perspective d'amélioration de l'état de santé de la population (diminution de la morbi-mortalité), de diminution des inégalités de santé, et de rationalisation de l'utilisation des ressources et d'amélioration des pratiques médicales.

Erreurs innées du métabolisme à dépister

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

Modalités de mise en œuvre

4. Dans un objectif d'acquisition et de maintien de l'expertise ainsi que d'efficacité, la HAS recommande que les laboratoires de biologie médicale équipés en MS/MS pour l'activité de dépistage néonatal réalisent un nombre minimum de tests de l'ordre de 50 000 par an.
5. Ce seuil minimum implique une diminution du nombre de laboratoires en charge du dépistage néonatal (actuellement au nombre de 22) qui devrait être compris entre 5 et 15 laboratoires équipés en MS/MS. La HAS indique qu'en toute logique, il n'apparaît pas efficient de maintenir en parallèle le réseau existant de 22 laboratoires en charge du dépistage des maladies faisant appel à des technologies autres que la MS/MS. En conséquence, la HAS recommande que tous les tests de dépistage soient effectués dans les 5 à 15 laboratoires équipés en MS/MS.
6. La HAS propose que le choix des laboratoires soit effectué en fonction :

- de critères démographiques ;
 - des compétences existantes ;
 - des réseaux de collaboration interrégionaux.
7. Compte tenu des effets potentiels d'une telle réorganisation, la HAS recommande que l'élargissement du dépistage néonatal au déficit en MCAD et le passage à la MS/MS pour dépister la PCU soient réalisés de façon progressive, en commençant par une ou deux interrégions, afin d'en assurer pas à pas la bonne mise en œuvre.
 8. La HAS recommande que soient utilisés un algorithme validé de dépistage du déficit en MCAD et de la PCU ainsi qu'un schéma de prise en charge standardisé des cas de déficit en MCAD dépistés.
 9. La mise en place de ce dépistage devra s'appuyer sur les structures existantes. La HAS recommande que soient élaborées des recommandations précises de prise en charge et de suivi des patients présentant un déficit en MCAD, en lien avec les centres de référence.
 10. La HAS recommande que la proposition d'élargissement du dépistage néonatal soit accompagnée d'une formation de l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans le dépistage néonatal. Cette formation devra porter tant sur les aspects techniques que sur les aspects relationnels, en particulier sur la délivrance de l'information.
 11. La HAS recommande qu'une première information sur le dépistage néonatal soit donnée aux parents pendant la grossesse, au cours des consultations prénatales du troisième trimestre.
 12. La HAS recommande que soit développé du matériel d'information adapté aux différents publics y compris les parents et les futurs parents, les professionnels de santé impliqués dans le dépistage néonatal et la prise en charge des malades dépistés, les patients et leurs familles ainsi que le public en général.

Suivi et évaluation

13. La HAS recommande que soit mis en place un système d'assurance qualité visant à évaluer les performances et à améliorer la qualité des différentes composantes du programme de dépistage néonatal (information, laboratoire, diagnostic, suivi et prise en charge).
14. La HAS recommande que soit mis en place un système de suivi et d'évaluation permettant d'évaluer la structure, les processus, les résultats et l'impact du programme de dépistage néonatal. La HAS

souligne en particulier l'importance de l'évaluation de l'impact à long terme du programme de dépistage néonatal.

15. La HAS recommande l'utilisation des indicateurs suivants (au minimum, liste non exhaustive) :
- taux de participation ;
 - taux de rappel pour résultat anormal ;
 - prévalence (et distribution des différentes mutations) ;
 - valeur prédictive positive ;
 - taux de faux négatifs ;
 - délai de prise en charge ;
 - taux de suivi ;
 - résultats cliniques (évolution clinique, complications, décès).
16. La HAS recommande qu'une réflexion sur l'archivage et l'utilisation possible ultérieure des échantillons (buvards) dans des conditions assurant la protection de la vie privée de l'individu et de la famille soit initiée.

Perspectives futures

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

Il existe une pression forte, en particulier outre-Atlantique, à l'utilisation en dépistage néonatal de méthodes basées sur l'analyse génétique et certains observateurs prévoient que dans un futur relativement proche, le dépistage néonatal aux États-Unis utilisera des techniques simples et bon marché basées sur l'analyse de l'ADN comme les puces à ADN qui permettent d'identifier des milliers de mutations sur des centaines de gènes différents...

Abréviations

AFDPHE	Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant
ARDPHE	Association régionale pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant
CCNE	Comité consultatif national d'éthique
CEESP	Commission évaluation économique et santé publique
Cnamts	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
DGS	Direction générale de la santé
EIM	Erreur innée du métabolisme
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
MCAD	acyl-Co-enzyme A déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne
MS/MS	Spectrométrie de masse en tandem
PCU	Phénylcétonurie
PNMR	Plan national Maladies rares
QALY	<i>Quality-adjusted life year</i> ; année de vie ajustée sur la qualité
SEESP	Service évaluation économique et santé publique
SeRC	Service rendu à la collectivité
SFBC	Société française de biologie clinique
SFEIM	Société française pour l'étude des erreurs innées du métabolisme

Participants

L'équipe

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

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

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

Le secrétariat a été assuré par Mme Aurore Tattou.

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

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

Sociétés savantes, associations et institutions

- Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE)
- Société française de biologie clinique (SFBC)
- Société française pour l'étude des erreurs innées du métabolisme (SFEIM)
- Société française de pédiatrie (SFP)
- Collège national des obstétriciens et gynécologues français (CNOGF)
- Société française de santé publique (SFSP)
- Association des épidémiologistes de langue française (ADELF)
- Collège des économistes de la santé (CES)
- Société française de génétique humaine (SFGH)
- Société française de médecine périnatale (SFMP)

- Collège national des sages-femmes (CNSF)
- Association des sages-femmes enseignantes françaises (ASFEF)
- *European Organisation for Rare Diseases* (EURORDIS)
- Alliance maladies rares
- Fédération des maladies orphelines (FMO)
- Association nationale des puéricultrices diplômées et des étudiantes
- *International Society for Neonatal Screening* (ISNS)
- Collectif interassociatif autour de la naissance (CIANE)
- Direction générale de la santé (DGS)
- Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS)
- Institut de veille sanitaire (InVS)
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)
- Cnamts – Cellule maladies rares
- Agence de la biomédecine
- Comité consultatif national d'éthique (CCNE)
- Inserm – Orphanet

Groupe de travail

Dr Ségolène Aymé, génétique –
épidémiologie, Inserm – Orphanet

Pr Claude Burlet, CCNE, Liverdun

Pr Brigitte Chabrol,
neuropédiatrie, Marseille

Dr David Cheillan, biochimie,
Bron

Pr François Feillet, pédiatrie,
Nancy

Dr Roselyne Garnotel, biochimie,
Reims et Nancy

Pr Didier Lacombe, génétique
médicale, Bordeaux

Dr Pascale Lévy, généticienne
biologiste, Agence de la
biomédecine

Dr Gerard Loeber, biochimie,
*International Society for Neonatal
Screening*, Bilthoven, Pays-Bas

Mme Cécile Loup, Collectif
interassociatif autour de la
naissance

Mme Anne Noëlle Machu, bureau
périnatalité, DHOS

Mme Valérie Seror, économie,
Marseille

Dr Florence Suzan,
épidémiologie, InVS

Mme Nathalie Triclin, présidente
de l'Association des patients de la
maladie de Fabry, Vendresse

Pr Patrick Truffert, néonatalogie,
Lille

Dr Toni Torresani, dépistage
néonatal, Zurich, Suisse

Mme Cécile Vaugelade, biologie,
Afssaps

Groupe de lecture

Mme Marie-Sylvie Alagama,
sage-femme enseignante, Saint-
Denis, La Réunion

Dr Antoine Bedu, néonatalogie,
Limoges

Pr Soumeiya Bekri, biochimie
médicale, Rouen

Dr Alexandra Benachi,
gynécologie-obstétrique, Paris

Dr Jean-François Benoist,
biochimie, Paris

Dr Juliette Bloch, épidémiologie,
Institut de veille sanitaire

Dr Gilbert Briand, biochimie, Lille

Dr Michèle Brivet, biochimie,
Le Kremlin-Bicêtre

Pr Pierre Broue, pédiatrie,
Toulouse

Dr Henri Bruel, néonatalogie,
Le Havre

Dr Catherine Caillaud, génétique
médicale, Paris

Dr Christine Cans, épidémiologie,
Grenoble

Professeur Pierre Carayon,
biochimie – biologie moléculaire,
Marseille

Dr Dominique Cholley, Cnamts,
Paris

Dr Christelle Corne, biochimie,
Grenoble

Pr Martina Cornel, épidémiologie,
Amsterdam, Pays-Bas

Pr Pascale de Lonlay, pédiatrie,
Paris

Professeur Loïc de Parscau,
pédiatrie, Brest

Mme Stéphanie Desbois, sage-
femme, Besançon

Dr Laurence Desplanques, santé
publique, Paris

Pr Jean-Louis Dhondt, biochimie,
Lomme

Mme Claude Doyen, sage-femme
enseignante, Schiltigheim

Dr Véronique Ducros, biochimie,
Grenoble

Pr Anne Fagot-Largeault,
philosophie des sciences, Paris

Dr Marguerite Gastaldi, biologie
cellulaire, Marseille

Mme Pierrette Grangé,
Association Les Feux Follets,
Roche-La-Molière

Dr Scott Grosse, économie et
santé publique, CDC, Atlanta,
États-Unis

Pr François Labarthe, pédiatrie,
Tours

Dr Catherine Lejeune, économie
de la santé, Dijon

Pr Gérard Lévy, gynécologie-
obstétrique, Aix-en-Provence

Dr Françoise Mambourg, santé
publique, KCE, Bruxelles,
Belgique

Dr Régine Minet-Quinard,
biochimie, Clermont-Ferrand

Pr Sylvie Odent, génétique
médicale, Rennes

M. Ashveen Peerbaye, sociologie,
Champs-sur-Marne

Dr Jean-Marc Perini, biologie,
Lille

Dr Marie-Hélène Read-Trotoux,
biochimie, Caen

Dr Isabelle Redonnet-Vernhet,
biochimie, Bordeaux

Pr Daniel Ricquier, biochimie,
Paris

Dr Odile Rigal, biologie, Paris

Dr Jacques Schirrer, pédiatrie,
Besançon

Dr Gilles Simard, biochimie –
biologie moléculaire, Angers

Dr Georges Travert, pédiatrie,
Caen

Dr Vassili Valayannopoulos,
pédiatrie, Paris

Dr Christine Vianey-Saban,
biochimie – biologie moléculaire,
Bron

Pr Michel Vidaud, biochimie –
génétique, Clichy

Remerciements

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

Fiche descriptive

TITRE	Évaluation <i>a priori</i> de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France. 1^{er} volet : dépistage du déficit en MCAD
Méthode de travail	Recommandations en santé publique
Date de mise en ligne	7 juillet 2011
Date d'édition	
Objectif(s)	L'objectif de l'évaluation est, à partir de l'analyse de la littérature et d'une modélisation économique, de proposer des recommandations concernant l'extension du dépistage néonatal au déficit en MCAD, ses modalités de mise en œuvre et son suivi et son évaluation.
Professionnel(s) concerné(s)	Tous les professionnels, ainsi que les associations de patients, impliqués dans le dépistage néonatal et la prise en charge des enfants dépistés positifs : gynécologues-obstétriciens, sages-femmes, puéricultrices, biologistes, pédiatres. Responsables locaux ou intervenants sur les questions de prévention et accès aux soins.
Demandeur(s)	Direction générale de la santé (DGS) 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)
Promoteur	Haute Autorité de Santé (HAS), service évaluation économique et santé publique (SEESP)
Pilotage du projet	Coordination : Dr Françoise F. Hamers, chef de projet au SEESP (chef de service : Catherine Rumeau-Pichon) Secrétariat : Aurore Tattou Recherche documentaire : Sophie Despeyroux, avec l'aide de Maud Lefèvre (chef de service : Frédérique Pagès)
Participants	Sociétés savantes, associations, institutions, groupe de travail, groupe de lecture, cf. liste de participants. Les participants au groupe de travail ont communiqué leur déclaration d'intérêts à la HAS.
Recherche documentaire	Janvier 2002 à juillet 2009 1 670 articles identifiés, 748 articles analysés dont 222 cités.

Extension du dépistage néonatal aux erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem

Auteurs de l'argumentaire	Dr Françoise F. Hamers, chef de projet HAS, Saint-Denis-La-Plaine
Validation	Avis de la commission évaluation économique et santé publique du 24 mai 2011. Validation par le Collège de la HAS le 8 juin 2011.
Autres formats	Argumentaire scientifique et fiche de synthèse. Téléchargeables gratuitement sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Note de cadrage de la recommandation en santé publique « Évaluation <i>a priori</i> 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 » (HAS 2009)



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr