



information



formation



recherche



coopération
internationale

RAPPORT D'ÉVALUATION DU PROGRAMME QUÉBÉCOIS DE DÉPISTAGE SANGUIN DES MALADIES GÉNÉTIQUES CHEZ LE NOUVEAU-NÉ

INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC

RAPPORT D'ÉVALUATION DU PROGRAMME
QUÉBÉCOIS DE DÉPISTAGE SANGUIN DES
MALADIES GÉNÉTIQUES
CHEZ LE NOUVEAU-NÉ

DIRECTION SYSTÈMES DE SOINS ET SERVICES

DÉCEMBRE 2005

AUTEURS

Nathalie Laflamme, Ph. D., épidémiologiste,
Direction des systèmes de soins et services, Institut national de santé publique du Québec

Marie Fortier, M. Sc. santé communautaire,
Direction des systèmes de soins et services, Institut national de santé publique du Québec

Carmen Lindsay, B. Sc., biochimiste,
Direction des systèmes de soins et services, Institut national de santé publique du Québec

Jean Turgeon, Ph. D., professeur titulaire,
Coordonnateur des travaux d'évaluation et direction du comité consultatif,
École nationale d'administration publique, Université du Québec

AVEC LA COLLABORATION DE

Robert Jacob, M. Sc., analyste,
Direction des systèmes de soins et services, Institut national de santé publique du Québec

Yvon Tremblay, M. Sc., consultant,
École nationale d'administration publique, Université du Québec

Thuy-Lan Lam, étudiante à la maîtrise,
École nationale d'administration publique, Université du Québec

Ce rapport a été réalisé à la demande de la Direction générale de santé publique du ministère de la Santé et des Services sociaux qui en a assumé le financement.

Ce document est disponible en version intégrale sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec : <http://www.inspq.qc.ca>. Reproduction autorisée à des fins non commerciales à la condition d'en mentionner la source.

CONCEPTION GRAPHIQUE
MARIE PIER ROY

DOCUMENT DÉPOSÉ À SANTÉCOM ([HTTP://WWW.SANTECOM.QC.CA](http://www.santecom.qc.ca))
COTE : INSPQ-2006-034

DÉPÔT LÉGAL – 2^E TRIMESTRE 2006
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU CANADA
ISBN 2-550-47124-5 (VERSION IMPRIMÉE)
ISBN 2-550-47125-3 (PDF)

©Institut national de santé publique du Québec (2006)

REMERCIEMENTS

L'INSPQ tient à remercier de nombreuses personnes qui ont contribué à la réalisation de cette évaluation par leurs précieuses informations et conseils, par le partage de leurs points de vue et soutien, que ce soit à l'une ou l'autre des étapes de l'évaluation ou tout au long de la démarche. Il s'agit des membres du comité consultatif qui se sont réunis à cinq reprises entre octobre 2004 et décembre 2005, des personnes qui ont collaboré à la rédaction de ce rapport et des personnes qui ont fait la lecture du rapport final dans sa version préliminaire. Finalement, l'INSPQ remercie particulièrement les nombreuses personnes qui ont participé aux entrevues et aux entretiens téléphoniques pour documenter les différents aspects de fonctionnement du programme. La grande participation de ces acteurs fut déterminante pour l'évaluation du programme de dépistage sanguin des maladies génétiques chez le nouveau-né. Les acteurs interrogés provenaient du *Programme québécois de dépistage sanguin* au CHUQ (11 personnes interrogées), de la Direction des services professionnels du CHUQ (3), du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (3), des Centres de référence (prises en charge et traitements) (8), d'associations médicales (6), du ministère de la Santé et des Services sociaux (2), des centres hospitaliers (27) et des maisons de naissances (7).

COMITÉ CONSULTATIF

Pierre Allard, Ph. D., biochimiste,
CHU Sainte-Justine

Denise Avard, Ph. D., chercheuse,
Centre de recherche en droit public, Université de Montréal

Ingeborg Blanquaert, M.D., Ph. D., chercheuse,
Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

Régen Drouin, M.D., médecin généticien,
Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

Yves Giguère, M.D., médecin biochimiste,
Centre hospitalier universitaire de Québec

Claude Laberge, M.D., médecin généticien,
Centre hospitalier universitaire de Québec

Grant Mitchell, M.D., médecin généticien,
CHU Sainte-Justine

Denis Ouellet, M. Sc.,
Direction générale des services de santé et médecine universitaire,
ministère de la Santé et des Services sociaux

Constantin Polychronacos, M.D., pédiatre endocrinologue,
Centre universitaire de santé McGill

LECTEURS DE LA VERSION PRÉLIMINAIRE DU RAPPORT FINAL

Anne Anderman, M.D., médecin résidente en santé publique,
Université McGill

Pranesh Chakraborty, M.D., généticien,
Children's Hospital of Eastern Ontario

Jean-Louis Dhondt, M.D.,
Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant
(AFDPHE), Hôpital St-Philibert, France

Scott Grosse, Ph. D., économiste de la santé,
National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities,
Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis

Diane Major, coordonnatrice à la recherche,
Direction des systèmes de soins et services,
Institut national de santé publique du Québec

ACCÈS AUX DONNÉES ET SOUTIEN AUX TRAVAUX D'ÉVALUATION

Nicole Bélanger, analyste en informatique,
Programme québécois de dépistage sanguin des maladies génétiques chez le nouveau-né,
Pavillon du Centre hospitalier de l'Université Laval,
Centre hospitalier universitaire de Québec

SECRÉTARIAT

Marie-France Richard et Isabelle Cliche, Institut national de santé publique du Québec

RÉSUMÉ

Depuis plus de 30 ans, un ensemble de ressources et d'activités sont déployées pour dépister et prendre en charge, le plus tôt possible, tous les nouveau-nés québécois atteints de phénylcétonurie, d'hypothyroïdie congénitale ou de tyrosinémie de type I. La Direction générale de santé publique au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a donné le mandat à la Direction des systèmes de soins et services, à l'Institut national de santé publique du Québec, d'évaluer le *Programme québécois de dépistage sanguin des maladies génétiques chez le nouveau-né* sous les aspects de pertinence, de performance et de viabilité du programme.

Au terme de cette évaluation, il apparaît que les dépistages actuellement réalisés sont pertinents mais il y aurait lieu de mieux documenter les résultats de santé obtenus suite au traitement des enfants atteints de tyrosinémie en poursuivant la recherche. Pour l'essentiel, la performance du programme est bonne car il permet d'identifier et de traiter rapidement tous les enfants atteints tout en minimisant les effets négatifs du dépistage. Les arrangements actuels n'assurent toutefois pas que cette bonne performance se maintiendra et il y aurait des améliorations à apporter à certains éléments comme l'information aux parents et le système d'information. La viabilité est l'élément le plus fragile de ce programme et en particulier ses arrangements de gouvernance. Au moment où de nouvelles connaissances et technologies forcent à examiner l'opportunité d'ouvrir le programme de dépistage à d'autres maladies, il est prioritaire de définir les arrangements de gestion, d'assurance qualité et d'imputabilité qui permettront d'assurer la pertinence et la qualité des activités du programme.

En réponse à cette évaluation du programme québécois de dépistage sanguin, nous formulons deux recommandations générales :

1. Que le MSSS dote le programme d'un cadre de référence complet qui lui confère officiellement le statut de programme de santé publique.
Ce cadre de référence doit préciser l'ensemble des paramètres du programme : but et objectifs, population cible, maladies à dépister, lignes directrices et mécanismes de contrôle concernant toutes les composantes et activités du programme, indicateurs de résultats, cibles à atteindre, normes à rencontrer, modalités de financement, cadre de gestion des ressources, environnement organisationnel et description des rôles et responsabilités des instances créées, clarifiant l'imputabilité et la reddition de compte, mécanismes d'évaluation et d'amélioration continues du programme, activités pour le développement futur du programme et activités de recherche scientifique et technologique.
2. Que le MSSS initie une démarche pour faire évaluer la pertinence d'ajouter d'autres maladies à dépister chez le nouveau-né.

Nous formulons également des recommandations plus spécifiques qui pourraient servir à l'élaboration du cadre de référence. Les recommandations de la Section A peuvent être qualifiées de transitoires en ce sens qu'elles peuvent être appliquées au programme assez rapidement et sans grands investissements supplémentaires de ressources.

SOMMAIRE ET RECOMMANDATIONS

L'évaluation du *Programme québécois de dépistage sanguin des maladies génétiques chez le nouveau-né* a pour but d'informer les autorités concernées, principalement le ministère de la Santé et des Services sociaux qui en a financé la réalisation, sur la valeur de ce programme et les principaux enjeux qui le confrontent. En effet, un premier état de situation produit en 2002, par la docteure Louise Charest de la Direction des systèmes de soins et services de l'Institut national de santé publique du Québec, a fait ressortir la précarité des arrangements de ce programme, en termes de viabilité et de pérennité, et identifié des enjeux tels que la capacité d'adaptation du programme à l'évolution scientifique et technologique très rapide que l'on connaît en génétique.

Depuis plus de 30 ans, un ensemble de ressources et d'activités sont déployées pour dépister et prendre en charge le plus tôt possible tous les nouveau-nés atteints de certaines maladies génétiques et métaboliques. C'est sous forme de projet pilote qu'en 1969, des médecins et chercheurs universitaires mettent en place des activités de dépistage de la phénylcétonurie pour tous les nouveau-nés du Québec. En 1970 est ajouté le dépistage sanguin de la tyrosinémie héréditaire car l'incidence de cette maladie est particulièrement élevée dans la population québécoise. En 1974, la mise au point d'une méthode de mesure de l'hormone thyroxine T₄ par une équipe du CHUL permet d'ajouter aux activités de dépistage sanguin celle de l'hypothyroïdie congénitale. Le besoin de structurer et de coordonner les activités de dépistage et de prise en charge des nouveau-nés atteints entraîne, dès 1972, la création du Réseau de médecine génétique du Québec qui sera toutefois dissout en 1993. Depuis ce temps, le programme a peu évolué dans ses arrangements et son fonctionnement de sorte qu'aujourd'hui, il apparaît important de le questionner quant à la pertinence actuelle des maladies dépistées et à la performance des activités associées, de même que d'identifier les conditions nécessaires pour en maintenir la viabilité et en assurer la pérennité.

L'évaluation de pertinence examine les justifications de l'existence du programme et des activités de dépistage. Cette appréciation est faite à partir des critères proposés par le *National Screening Committee* du Royaume-Uni et relatifs à l'importance de la maladie dépistée, aux tests de dépistage disponibles, à la possibilité de traitements efficaces, à l'acceptabilité des interventions ainsi qu'à l'équilibre des bienfaits, risques et coûts attachés à l'ensemble du programme. L'évaluation de performance examine les résultats réels atteints par le programme. La principale source de données utilisée est le système d'information conçu pour les activités de dépistage. Les résultats observés sont comparés à des normes et recommandations formulées par des organismes reconnus sur les plans national et international. Les données quantitatives sont complétées d'une information qualitative extraite d'entrevues téléphoniques réalisés dans les centres d'accouchements (hôpitaux, maisons de naissances) et les centres de référence (hôpitaux qui assurent la prise en charge et le suivi des enfants atteints). L'évaluation de viabilité examine la capacité du programme à assurer, de façon constante, une performance adéquate et à s'adapter aux changements des connaissances, de la technologie et de son environnement. L'analyse des mécanismes d'assurance qualité et des arrangements actuels du programme dans ses cadres de gestion et d'imputabilité découle des entrevues réalisées auprès des acteurs clés du programme,

des entretiens téléphoniques réalisés dans les centres d'accouchements et les centres de référence, de l'analyse comparée de la situation québécoise avec d'autres situations retrouvées ailleurs dans le monde, de même que de l'appréciation du programme québécois à partir de critères et recommandations relatifs aux programmes de dépistage néonatal et formulés par des organismes reconnus sur les plans national et international.

L'évaluation de pertinence a démontré que le choix de dépister la phénylcétonurie et l'hypothyroïdie congénitale est bien appuyé par la documentation scientifique disponible. Ces deux maladies constituent une affection grave et représentent un problème de santé important. Au Québec, depuis le début du dépistage de la phénylcétonurie en 1969 jusqu'en avril 2004, l'incidence moyenne est de 1:24 767 naissances et de 1:25 436 pour les cas d'hyperphénylalaninémie (forme moins sévère de la maladie). L'incidence de l'hypothyroïdie congénitale est approximativement de 1:3 500 naissances. Sans un diagnostic et un traitement précoce, presque tous les enfants atteints de phénylcétonurie présenteront un retard mental sévère irréversible et des troubles neurologiques importants, tandis que la plupart des enfants atteints d'hypothyroïdie développeront graduellement un retard de croissance, un retard mental irréversible et des dommages neurologiques et moteurs. L'analyse de la phénylcétonurie par fluorimétrie est précise, le test est simple à effectuer et le prélèvement sanguin séché sur papier buvard est sans conséquence ou effet néfaste pour le nouveau-né. Le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale repose sur le dosage d'hormones impliquées dans la fonction thyroïdienne contenues dans un échantillon sanguin séché sur papier buvard. Pour ces deux maladies, il existe des guides reconnus pour l'investigation diagnostique des personnes dont le test de dépistage est positif, de même que sur les choix à offrir à ces personnes. L'efficacité du dépistage et du traitement précoce de ces deux maladies à réduire la morbidité associée a été démontrée. Lorsque les enfants atteints sont traités dès la naissance, leur capacité intellectuelle est préservée. Bien qu'il n'y ait pas de grande étude clinique randomisée permettant de comparer les effets sur la santé des enfants dépistés précocement, dû au programme de dépistage, par rapport aux enfants diagnostiqués suite à l'apparition de symptômes cliniques, les études sur l'efficacité du traitement selon l'âge au début du traitement démontrent un effet important du diagnostic précoce, donc du dépistage avant l'apparition des symptômes. De plus, les observations contrastantes entre le développement des enfants suivant un traitement et, historiquement, les enfants n'ayant pas de traitement constituent des données probantes importantes qui appuient l'efficacité du programme. Enfin, les avantages cliniques, sociaux, économiques du dépistage de ces deux maladies sont jugés supérieurs aux torts, tant physiques que psychologiques, qui découlent des tests, des examens diagnostiques et des traitements.

Pour ce qui est de la tyrosinémie, l'appréciation des critères de pertinence proposés par le *National Screening Committee* amène à des conclusions plus nuancées. Il s'agit d'une maladie métabolique à transmission autosomique récessive, fréquente au Québec (1:17 788 naissances) et plus particulièrement dans la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean (1:1 846 naissances). Selon l'évolution de la maladie, le nouveau-né atteint aura progressivement de l'insuffisance hépatique et/ou rénale, un carcinome hépatocellulaire et des crises. La survie des enfants atteints est réduite et dépend de l'âge d'apparition des symptômes. Le dépistage de la tyrosinémie repose principalement sur le dosage biochimique de marqueurs contenus dans un échantillon sanguin séché sur papier buvard. Le type et la combinaison des tests

utilisés pour le dépistage de la maladie ont évolué depuis le début de ces activités et la méthode actuelle est très performante. Le dépistage de la maladie ayant été spécifique au Québec pendant longtemps, aucun guide spécifique au diagnostic de la tyrosinémie n'est publié par des organismes reconnus. Par contre, en raison d'une incidence plus élevée de cette maladie dans la population, le Québec a développé une grande expertise concernant la tyrosinémie et élaboré des guides concernant le diagnostic et les choix à offrir aux enfants atteints. En matière de traitement, les résultats d'une étude pan-québécoise en cours sur l'utilisation de NTBC suite au dépistage précoce sont très significatifs en ce qui a trait à la réduction de la morbidité et de la mortalité des enfants tyrosinémiques. Le traitement au NTBC a grandement amélioré la survie des patients atteints de tyrosinémie aiguë et a réduit le besoin de transplantation hépatique et/ou rénale chez les jeunes enfants. Toutefois, les données sont limitées pour les effets à long terme de ce traitement, de même que les données relatives au rapport coûts/bénéfices d'un tel programme de dépistage, que ce soit au Québec ou ailleurs dans le monde.

L'évaluation de performance révèle que dans l'ensemble, les activités de dépistage permettent l'atteinte des buts visés, c'est-à-dire identifier précocement les nouveau-nés atteints de l'une ou l'autre des maladies, tout en minimisant les effets néfastes des tests de dépistage, et de s'assurer que ces enfants sont pris en charge et traités le plus rapidement possible. Toutefois, lorsqu'on regarde plus en détail les objectifs informels du programme, concernant certaines lignes directrices ou normes à respecter dans tout le processus de dépistage, des lacunes sont observées.

Notamment, les nouveau-nés québécois nés dans un établissement où il se pratique des accouchements ont facilement accès au programme de dépistage sanguin néonatal; le pourcentage de couverture des dernières années est généralement de 99 % ou plus. Cependant, l'accessibilité est moins évidente pour les nouveau-nés nés à domicile ou dans un hôpital ontarien mais résidents du Québec, les enfants de l'adoption internationale et les enfants de parents immigrants. Également, pour les différents intervenants des centres d'accouchements, la compréhension de la raison d'être et de l'utilité des activités de dépistage n'est pas uniforme. Les parents sont informés du programme de diverses manières, en l'absence de lignes directrices claires quant au contenu à transmettre, à la façon d'approcher les parents ni égard au moment où aura lieu le prélèvement sanguin. Le consentement des parents aux tests de dépistage est considéré comme implicite. Le droit de s'opposer aux tests est plus ou moins reconnu, à l'exception des situations où il y a présence d'une sage-femme et où la philosophie généralement préconisée respecte le libre arbitre des parents.

La performance des tests de dépistage est excellente, avec une sensibilité de 100 % pour les trois maladies dans les cinq dernières années et une spécificité presque aussi parfaite. Les activités de dépistage contribuent à minimiser le nombre de faux positifs pour les trois maladies et les résultats se comparent avantageusement à ceux d'autres pays, malgré l'absence de mécanismes de contrôle de qualité devant minimiser la nécessité de reprise des prélèvements. Les traitements sont reconnus efficaces et leur instauration est précoce; le délai global compris entre la naissance et l'identification des nouveau-nés atteints d'une maladie, puis pris en charge et traités, est inférieur à 21 jours pour les enfants n'ayant

nécessité qu'un seul prélèvement; ce qui rejoint les délais recommandés. D'après les médecins responsables des centres de référence, le succès thérapeutique est évident et concerne pratiquement tous les enfants atteints de phénylcétonurie ou d'hypothyroïdie congénitale. Toutefois, ces résultats ne reposent sur aucune donnée colligée de façon systématique dans le système d'information du programme de dépistage.

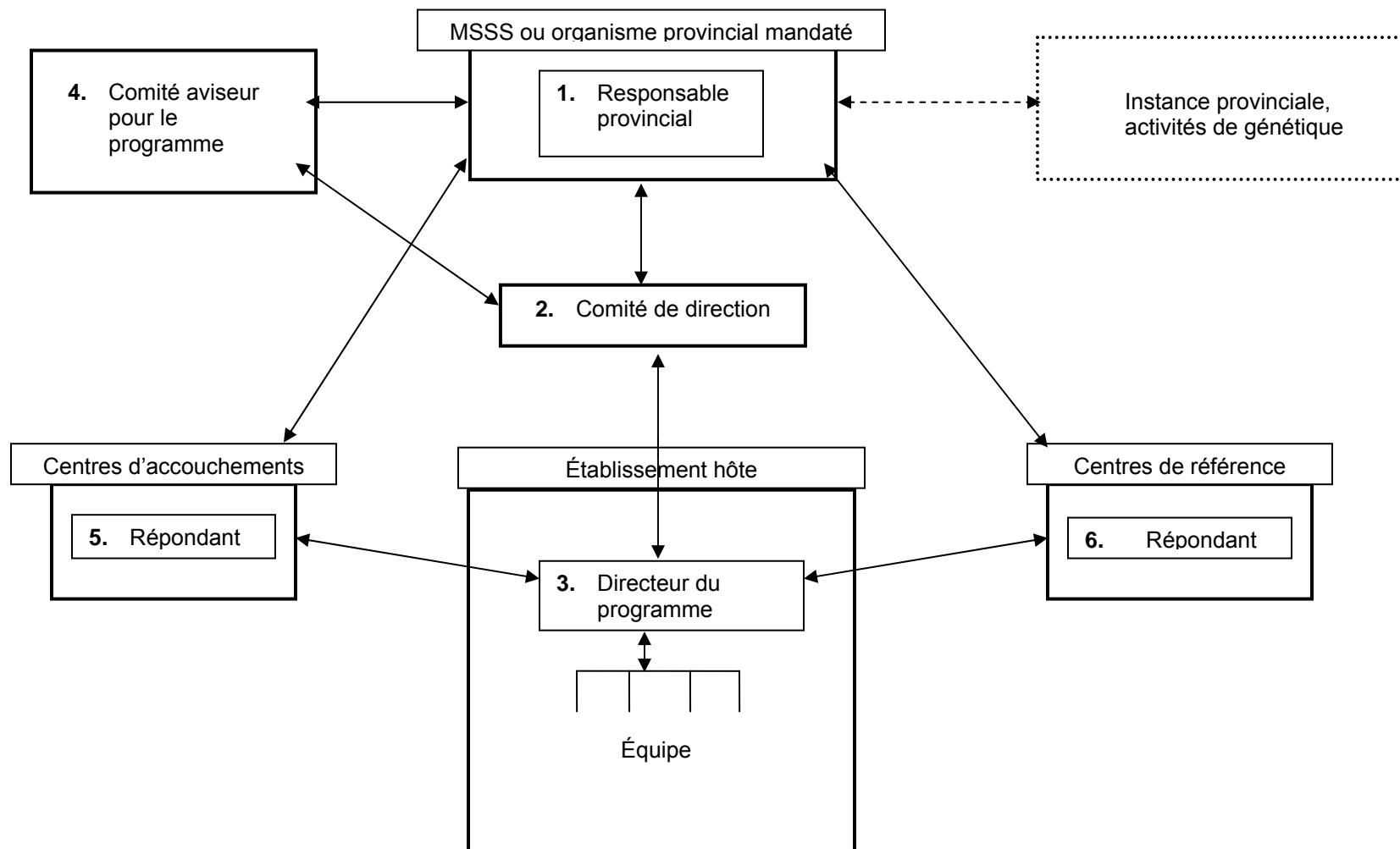
Le système d'information présente des lacunes importantes au niveau de la définition et de la précision de plusieurs variables qui y sont enregistrées, de même que concernant la faible documentation s'y rattachant. Les faiblesses du système d'information sont connues du personnel informatique depuis longtemps mais, faute de temps et de ressources, les améliorations souhaitées n'ont pu être apportées.

L'évaluation de viabilité a mis en évidence que le programme de dépistage ne dispose d'aucun cadre de gestion de ses ressources ni d'aucune structure externe pour la prise de décision des grands paramètres. Nous sommes en présence d'un programme orphelin qui ne fait que se maintenir depuis la dissolution du Réseau de médecine génétique en 1993 et son non-remplacement par un comité composé d'experts multidisciplinaires; cette situation influence l'ensemble des mécanismes de prise de décision. Les responsabilités des diverses personnes et instances impliquées n'étant pas clairement déterminées, cela rend quasi impossible l'exercice d'une imputabilité réelle sur les objectifs, la bonne marche, l'optimisation de la performance et le développement du programme de dépistage. Le financement accordé pour les activités de dépistage sanguin suffit tout juste au maintien précaire des modalités de fonctionnement actuelles. L'absence d'ajustements budgétaires devant correspondre aux besoins de développement et d'adaptation à leur environnement des activités de dépistage mises en place depuis plus de 35 ans a nui à l'amélioration des composantes, des outils de travail et a contribué à réduire le caractère de précurseur qui pouvait faire la fierté des acteurs au départ. Toutefois, des gains substantiels peuvent être réalisés sans un trop grand investissement de ressources.

Malgré ce qui précède, le programme de dépistage fait bonne figure en matière d'assurance qualité, particulièrement en ce qui a trait à l'existence de lignes directrices et de mécanismes de contrôle entourant l'analyse des échantillons reçus. Beaucoup reste à faire, cependant, pour rendre explicites bien des éléments de directives déjà implicites au niveau de l'ensemble des activités entourant le dépistage, la référence des enfants dépistés positifs et la prise en charge des enfants atteints. Également, dans l'éventualité où le programme québécois serait appelé à ajouter des maladies à dépister, toute la procédure actuelle entourant les façons de faire au regard des trois maladies dépistées, incluant tout l'aspect information du public, des parents concernés par le dépistage, des partenaires impliqués dans l'une ou l'autre des étapes du programme, de même que l'obtention d'un consentement résultant d'un choix éclairé et la reconnaissance du droit des parents de s'opposer à la procédure est à bonifier. En effet, dans l'éventualité d'ajouter au programme des maladies à dépister ou d'en modifier des composantes, tous ces éléments devront être réexaminés à la lumière des enjeux légaux et éthiques de nouveau soulevés. À cet égard, la pertinence de chacune des maladies à ajouter devra être évaluée en profondeur avant d'envisager toute extension du programme.

Sans aucun doute, la recommandation la plus importante que nous pouvons faire pour le programme de dépistage sanguin consiste à le doter d'un cadre de référence qui en précise les grands paramètres. Également, l'absence de cadres de gestion et d'imputabilité pour le programme nous amène à proposer un environnement organisationnel (voir la page suivante) dans lequel sont identifiées des instances décisionnelles et où les rôles et responsabilités des différentes parties impliquées dans le programme sont clarifiées (chapitre 5, évaluation de viabilité). Enfin, plusieurs recommandations spécifiques concernant des éléments du cadre de référence sont formulées en fonction de cet environnement organisationnel proposé pour le programme.

Proposition d'un environnement organisationnel pour le programme québécois de dépistage sanguin



Au terme de cette évaluation globale du programme québécois de dépistage sanguin néonatal, dans ses volets de pertinence des maladies dépistées, de performance et de viabilité du programme lui-même, nous formulons deux recommandations générales:

1. Que le MSSS dote le programme d'un cadre de référence complet qui lui confère officiellement le statut de programme de santé publique. Ce cadre de référence devrait être développé en collaboration avec les parents, les professionnels de santé et un comité aviseur composé d'experts de toutes les disciplines concernées.
2. Que le MSSS initie une démarche pour faire évaluer la pertinence d'ajouter d'autres maladies à dépister chez le nouveau-né.

Le cadre de référence doit préciser les grands paramètres du programme :

- but et objectifs visés
- population cible
- maladies à dépister
- lignes directrices et mécanismes de contrôle concernant toutes les composantes et activités du programme : accès au dépistage, information aux parents et consentement, tests de dépistage à utiliser, système d'information permettant le monitoring adéquat des activités, durée et conditions de conservation des échantillons sanguins, utilisation secondaire de ces échantillons, protocoles de référence, de diagnostic, de prise en charge et de suivi des enfants atteints
- indicateurs de résultats, cibles à atteindre, normes à rencontrer
- modalités de financement
- cadre de gestion des ressources
- environnement organisationnel et description des rôles et responsabilités des instances créées, clarifiant l'imputabilité et la reddition de compte
- mécanismes d'évaluation et d'amélioration continues du programme
- activités pour le développement futur du programme
- activités de recherche scientifique et technologique

En vue de faciliter les travaux entourant l'élaboration du cadre de référence pour le programme, nous formulons des recommandations spécifiques qui portent sur les éléments du programme devant être corrigés ou pouvant être améliorés. Les recommandations de la Section A sont qualifiées de transitoires à l'élaboration complète du cadre de référence en ce sens qu'elles peuvent être appliquées au programme de dépistage sanguin assez rapidement et sans grands investissements supplémentaires de ressources. Bien que les autres recommandations nous apparaissent toutes aussi importantes, leur mise en œuvre requiert des investissements que notre travail n'a pas permis de déterminer. Toutefois, l'évaluation a mis au jour un montant d'argent identifié et réservé pour le dépistage génétique, non dépensé et accumulé en fiducie depuis une dizaine d'années, qui pourrait éventuellement servir pour les besoins de développement ponctuels du programme de dépistage.

SECTION A – RECOMMANDATIONS TRANSITOIRES

Concernant les activités de dépistage actuelles

3. Poursuivre le dépistage néonatal sanguin pour les trois maladies présentement dépistées (PCU, HC et TYR). Toutefois, les activités concernant le dépistage de la TYR devraient être appuyées par des recherches visant à fournir l'information manquante pour juger, en toute connaissance de cause, de la pertinence des activités de dépistage.

À propos des tests ou méthodes de dépistage

4. Conserver les méthodes actuelles qui sont simples, valides et précises.
5. Poursuivre la recherche, ou du moins la veille technologique, pour s'assurer de l'utilisation des méthodes de dépistage optimales.

À propos des traitements utilisés

6. Poursuivre la recherche, ou du moins la veille technologique, pour s'assurer de l'utilisation des traitements optimaux, particulièrement au niveau de la tyrosinémie où il y a place à l'amélioration.

Concernant les grands paramètres du programme

7. Que la vocation provinciale du programme soit maintenue et que son caractère de santé publique soit officiellement reconnu.

À propos des processus décisionnels

8. Que le responsable provincial conçoive un environnement organisationnel pour le programme qui clarifie le partage des responsabilités, les fonctions de gestion, les lignes d'imputabilité et de reddition de compte de chacune des instances et partenaires impliqués dans le processus entier de dépistage, de référence et de traitement (voir l'environnement organisationnel suggéré).
9. Qu'une personne au niveau provincial soit responsable et imputable de l'ensemble du programme (raison d'être, vision, financement, performance globale, responsabilités des établissements, visibilité auprès du public, évaluation). Le responsable provincial pourra en référer au comité aviseur.
10. Que les grands paramètres professionnels reliés au programme (ajout de maladies, technologies à utiliser, etc.) soient proposés aux autorités compétentes par un comité aviseur à créer et dont les membres sont retenus pour leur expertise professionnelle (généticiens, épidémiologistes, médecins biochimistes, pédiatres, éthiciens, experts de la santé publique, etc.), de même que de représentants de la population et d'un représentant du MSSS. Ce comité pourrait éventuellement coordonner ses activités, au niveau national, à celles concernant la génétique.
11. Que le programme soit administré par un comité de direction à mettre en place et qui sera responsable de l'ensemble des décisions de gestion et du suivi à effectuer auprès des nouveau-nés dépistés positifs. Ce comité devrait être composé du directeur du programme et de membres ayant une connaissance pour chaque étape

du programme tels que des représentants des centres d'accouchements, du laboratoire central et des centres de référence. Il est essentiel d'inclure, dans ce comité, à la fois des personnes impliquées dans le développement et l'utilisation des technologies de dépistage et des experts dans la prise en charge des conditions dépistées.

12. Que le comité de direction élabore, en collaboration avec le comité aviseur et les principaux intervenants du programme, un plan de développement à moyen terme, afin d'offrir des services adaptés aux nouvelles réalités de l'environnement et de se doter d'une vision cohérente et attirante de l'avenir du programme.

Concernant l'imputabilité et la reddition de compte

13. Que le responsable provincial du programme définisse les rôles et les responsabilités de l'ensemble des organismes et comités impliqués dans le programme : MSSS, établissement hôte, centres d'accouchements, centres de référence, comité de direction, comité aviseur.
14. Que le comité de direction s'assure qu'une définition des rôles et des responsabilités existe et représente la réalité pour l'ensemble des intervenants au programme, soit le personnel du programme, de l'établissement hôte impliqué dans le programme, les répondants des centres d'accouchements et des centres de référence, etc.
15. Que le comité de direction élabore les mécanismes nécessaires (responsabilité établie, objectifs, suivi, appréciation, rétroaction) à la pratique de l'imputabilité, sans trop alourdir ou bureaucratiser le programme pour le personnel et les répondants régionaux dans les établissements.

À propos des mécanismes de financement et du cadre budgétaire

16. Que les responsabilités reliées au financement soient clairement déterminées par le responsable provincial du programme, et ce, pour l'ensemble des intervenants concernés par le programme.
17. Que le financement actuel soit révisé en fonction des nouveaux paramètres définis pour le programme, qu'il soit dédié et acheminé directement au comité de direction du programme.
18. Que le budget alloué au programme demeure suivi à l'intérieur d'un poste budgétaire unique.
19. Que le comité de direction consulte le personnel du programme et les partenaires impliqués sur les besoins réels et sur les améliorations à apporter au financement du programme.

Concernant le cadre de gestion des ressources

20. Que le comité de direction vérifie que les fonctions de travail et les responsabilités soient clairement définies pour l'ensemble des intervenants impliqués dans le programme, soit l'équipe du programme, les répondants des centres d'accouchements et des centres de référence.

21. Que le comité de direction implante progressivement un mode de gestion axé sur les résultats : établissement d'objectifs annuels, d'attentes signifiées, de mécanismes de suivi et de mobilisation, d'une reddition de compte et d'une valorisation du personnel.
22. À l'étape du dépistage, que les opérations du programme demeurent centralisées dans un établissement universitaire.

SECTION B – AUTRES RECOMMANDATIONS SPÉCIFIQUES POUR LE CADRE DE RÉFÉRENCE

Concernant les composantes du programme

À propos de la clientèle ciblée par le programme

23. Clarifier la population cible, en particulier en ce qui concerne les enfants arrivant au Québec via l'adoption internationale, les immigrants et les enfants nés en Ontario de parents résidents québécois. Le responsable provincial pourra en référer au comité aviseur.
24. Concevoir une procédure standard concernant les nouveau-nés nés à domicile, dont la mère n'aurait pas été suivie par une sage-femme, ainsi que pour les autres groupes particuliers que l'on désire inclure dans la population cible (c'est-à-dire les nouveau-nés qui ne passent pas par les mécanismes habituels de dépistage). Ce qui impliquera, éventuellement, de former le personnel qui aura à rencontrer ces groupes de population pour les informer et les orienter vers le programme de dépistage.
25. Mettre en place un mécanisme dans chaque établissement de naissances pour être en mesure de connaître le nombre exact de nouveau-nés qui y naissent et de connaître leur statut de « participation » au programme, c'est-à-dire différencier les nouveau-nés testés, non testés pour cause de refus, décédés, transférés dans un autre établissement, avec départ précoce ou autre, afin de permettre d'identifier les nouveau-nés « manqués » par le dépistage et de les relancer le plus rapidement possible.

À propos de l'information aux parents/consentement

26. Établir une politique claire concernant l'information aux parents et le consentement, comprenant :
 - La détermination d'une « procédure » et la définition de « lignes directrices » claires quant au contenu et à la diffusion de cette information de façon systématique (verbale et écrite).
 - L'assurance que l'information pertinente, de qualité et accessible à la population ciblée est transmise aux parents au moment opportun, afin qu'ils puissent exprimer, s'ils le désirent, leur opposition à la procédure. Ce moment opportun, dans un contexte optimal, se situe pendant la grossesse (généralement au 3^e trimestre). Dans un contexte minimal à respecter, il nous semble essentiel que l'information soit transmise avant de procéder au prélèvement.
 - La mise à jour régulière du dépliant portant sur les activités de dépistage du programme.

- L'assurance que l'ensemble des professionnels de santé concernés ont une formation appropriée et suffisante pour informer les parents et leur permettre de faire un choix éclairé.
- 27. En ce sens, que le comité de direction s'assure de la mise en place et du fonctionnement des mécanismes nécessaires à une formation de qualité des répondants des centres d'accouchements et des centres de référence.
- 28. Que le comité de direction identifie, à l'intérieur du programme de dépistage, une personne responsable de l'information aux usagers et aux partenaires du programme, afin d'assurer une standardisation des procédures de traitement de l'information, de vérifier la qualité des informations transmises et le degré de satisfaction des usagers au regard des mécanismes existants.
- 29. Que le comité de direction rende explicite la politique actuelle du programme concernant le consentement implicite pour les tests de dépistage. Advenant l'utilisation possible des informations conservées pour des fins de recherche et advenant l'ajout de maladies au programme de dépistage sanguin, cette politique devra être révisée.
- 30. Mettre en place dans les centres d'accouchements un mécanisme pour la transmission de l'information au laboratoire central concernant les nombres exacts de naissances, de prélèvements et de refus de la part des parents.

À propos du système d'information du programme

- 31. S'assurer que le choix et la définition des variables prévues dans le système d'information réfèrent à des catégories exhaustives et mutuellement exclusives.
- 32. Mettre en place un mécanisme pour identifier correctement, dans le système d'information du programme, les différentes clientèles rejointes. Par exemple, les bébés qui ne sont pas nés dans un centre d'accouchements du Québec et qui sont néanmoins dépistés par le programme.
- 33. S'assurer de pouvoir identifier facilement, dans le système d'information, un enfant atteint qui serait diagnostiqué en centre de référence suite à l'apparition de symptômes plutôt que par un dépistage au préalable par le programme.
- 34. Mieux documenter dans le système d'information les raisons de non-conformité des prélèvements.
- 35. Être capable de différencier facilement les prélèvements non conformes devenus conformes en raison des renseignements complétés, des prélèvements non conformes pour lesquels un 2^e prélèvement est requis.
- 36. Le programme de dépistage doit prévoir des mécanismes de suivi pour tout service ou test requis pour les nouveau-nés participant au dépistage et prévoir en conséquence les données à entrer dans le système d'information.
- 37. Clarifier et mettre par écrit la définition de toutes les variables retenues pour le système d'information et la façon de colliger dans le système.
- 38. Faciliter l'utilisation, dans le système d'information, de données telles que les « dates et heures » lors de la naissance de l'enfant et lors du prélèvement, de façon à pouvoir faire des calculs et statistiques plus précises lorsque nécessaire.

39. Que l'on révise les variables existantes de la banque de données en fonction des besoins de suivi, de l'évaluation de la performance du programme et de l'information nécessaire à l'élaboration d'indicateurs d'effets et d'impacts du programme.
40. Que la banque de données utilisée pour le traitement de l'information soit revue et adaptée en fonction d'une plus grande convivialité technique de son utilisation.

À propos des prélèvements sanguins

41. Que le comité aviseur examine la possibilité d'élargir les critères d'utilisation secondaire des échantillons sanguins à des fins de diagnostic, de recherche et/ou de surveillance, le cas échéant.
42. Que le comité de direction révise la politique de conservation des échantillons (durée, raisons et conditions de conservation), de même que l'utilisation secondaire des informations en fonction des recommandations proposées par le comité aviseur.
43. Que le comité de direction rende explicite la directive du programme retenue et entourant les modalités d'entreposage, de conservation et d'utilisation secondaire des échantillons sanguins.

À propos des délais

Le comité de direction doit :

44. Établir des normes pour les délais pour lesquels il n'y a pas de directives et de normes prévues.
45. Clarifier la directive à suivre pour l'âge au prélèvement, tant pour les prélèvements faits en maison de naissances qu'en milieu hospitalier.
46. Revoir avec les différents établissements leur façon de procéder pour l'envoi des prélèvements, de manière à mieux définir et à mettre en place des procédures qui permettront de diminuer le temps entre la prise de l'échantillon et la réception au laboratoire.
47. Identifier un répondant dans chacun des centres d'accouchements qui sera responsable de transmettre l'information échangée avec l'équipe de dépistage du programme et qui aura l'autorité nécessaire pour s'assurer du respect des directives et procédures émises par le programme.

À propos du diagnostic, du suivi et du traitement des enfants atteints

48. Que le comité de direction assume la responsabilité, dans le cas des enfants dépistés positivement, non seulement de référer l'enfant, mais également de vérifier que le suivi effectué par les centres de référence produit les résultats escomptés.
49. Que le comité de direction s'assure de la mise en place d'une standardisation de la procédure de diagnostic, de suivi et de traitement des enfants dépistés positifs, dans les centres de référence, afin de permettre au programme de répondre, à partir d'indicateurs d'effets et d'impacts, de sa raison d'être.
50. Que le comité de direction mette sur pied un mécanisme (ex. grille standardisée de collecte de données) pour faire le suivi des enfants traités/pris en charge afin d'évaluer l'observance des traitements et le succès thérapeutique.
51. Que le comité aviseur se penche sur la possibilité de déterminer les valeurs seuils de diagnostic et les protocoles à suivre à l'endroit des femmes en âge de procréer avec hyperphénylalaninémie.

52. Que le comité de direction mette sur pied un mécanisme pour s'assurer que les femmes enceintes avec hyperphénylalaninémie sont effectivement suivies pour les taux de PHE durant leur grossesse.
53. Que le comité de direction s'assure de l'identification, à l'intérieur des centres de référence, d'un(e) répondant(e) responsable de l'application adéquate des éléments du programme de dépistage.

Concernant l'amélioration continue du programme

Le comité de direction doit :

54. Mettre en place un mécanisme pour assurer une formation pertinente du personnel, tant au niveau des centres d'accouchements qu'au niveau du laboratoire central.
55. S'assurer de la formation continue du personnel du laboratoire, afin de répondre aux normes de qualité du dépistage et d'améliorer la qualité de leurs interventions.
56. Maintenir la production d'un rapport annuel en y ajoutant des paramètres identifiés importants (ex. : délai entre le prélèvement et l'envoi, délai entre l'envoi et la réception au laboratoire), s'assurer que tous les centres le reçoivent et que l'information est transmise aux personnes concernées en vue d'optimiser la performance du programme de dépistage.
57. Se doter de mécanismes et d'un système d'information et de monitoring efficace pour mesurer la performance du programme et la comparer avec les normes québécoises qui auront été déterminées. L'information devrait être précise et objective et doit être recueillie et calculée de façon consistante, dans un but d'optimisation des processus et de l'atteinte des objectifs. Le système d'information et de monitoring doit être en mesure d'identifier les problèmes potentiels pour permettre d'y remédier dans les plus brefs délais.
58. Élaborer des mécanismes continus d'échange et de rétroaction avec ses partenaires.

Concernant la recherche et les développements futurs pour le programme

59. Que le MSSS mette en place des mécanismes pour juger de la pertinence d'ajouter d'autres maladies au programme de dépistage sanguin. Pour ce faire, un comité *ad hoc* ou un organisme conseil pourrait être mandaté, et la réalisation de cette évaluation devrait être basée sur une liste de critères acceptés par la communauté scientifique tels que les critères utilisés dans la présente évaluation.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX	XXI
LISTE DES FIGURES	XXIII
LISTE DES GRAPHIQUES	XXV
LISTE DES ABRÉVIATIONS	XXVII
INTRODUCTION	1
1 DESCRIPTION DU PROGRAMME QUÉBÉCOIS DE DÉPISTAGE SANGUIN NÉONATAL	4
1.1 Historique et évolution du programme.....	4
1.2 Description du programme de dépistage sanguin	9
1.2.1 Problématique.....	10
1.2.2 Raison d'être et objectifs poursuivis	10
1.2.3 Activités	11
1.2.4 Ressources.....	14
1.2.5 Résultats.....	16
1.2.6 Impacts	16
RÉFÉRENCES	18
2 MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE	21
2.1 Concepts de l'évaluation	21
2.1.1 Le programme	21
2.1.2 Les maladies dépistées	21
2.1.3 Les volets de l'évaluation.....	21
2.2 Collecte et analyse des données.....	22
2.2.1 Documentation à partir de la littérature.....	22
2.2.2 Sources de données complémentaires	24
RÉFÉRENCES	27
3 ÉVALUATION DE PERTINENCE DES MALADIES DÉPISTÉES DANS LE CADRE DU PROGRAMME QUÉBÉCOIS DE DÉPISTAGE SANGUIN NÉONATAL	29
3.1 Cadre conceptuel de l'évaluation de pertinence.....	29
3.1.1 Critères d'évaluation du <i>National Screening Committee</i>	29
3.1.2 Documentation des critères	31
3.2 Résultats de l'évaluation de pertinence.....	31
3.2.1 La Phénylcétonurie	31
3.2.2 L'Hypothyroïdie congénitale	43
3.2.3 La Tyrosinémie	53

3.3 Synthèse	67
RÉFÉRENCES	73
4 ÉVALUATION DE PERFORMANCE DU PROGRAMME QUÉBÉCOIS DE DÉPISTAGE SANGUIN NÉONATAL	83
4.1 Cadre conceptuel de l'évaluation de performance	83
4.1.1 Documentation des critères et indicateurs	83
4.1.2 Critères, indicateurs et descripteurs pour l'évaluation de performance.....	85
4.2 Résultats de l'évaluation de performance	95
4.2.1 Clientèle cible du programme de dépistage	95
4.2.2 Performance au niveau des prélèvements sanguins.....	105
4.2.3 Performance des tests de dépistage sanguin	109
4.2.4 Suivi des résultats anormaux et diagnostic	112
4.2.5 Délais.....	120
4.2.6 Traitement / suivi des enfants atteints	133
4.2.7 Amélioration continue du programme de dépistage sanguin	135
4.3 Synthèse	137
RÉFÉRENCES	141
5 ÉVALUATION DE LA VIABILITÉ DU PROGRAMME QUÉBÉCOIS DE DÉPISTAGE SANGUIN NÉONATAL	143
5.1 Cadre conceptuel de l'évaluation de viabilité	143
5.2 Résultats de l'évaluation de viabilité	147
5.2.1 À propos du cadre de gestion.....	147
5.2.2 À propos des mécanismes d'assurance qualité	162
5.2.3 À propos de l'imputabilité et de la reddition de compte	186
5.3 Synthèse	191
RÉFÉRENCES	197
CONCLUSION.....	201
RECOMMANDATIONS	205
ANNEXE 1 – QUESTIONNAIRES UTILISÉS POUR L'ÉVALUATION	213
ANNEXE 2 – LISTE DES CRITÈRES ÉNONCÉS PAR LES ORGANISMES INTERNATIONAUX.....	237

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 – Répartition des centres hospitaliers et des maisons de naissances joints, selon le volume d'accouchements et selon la région sociosanitaire d'appartenance	26
Tableau 2 – Critères d'évaluation proposés par le <i>National Screening Committee</i> et retenus pour l'évaluation de pertinence de chacune des trois maladies dépistées dans le cadre du PQDSNN	30
Tableau 3 – Synthèse du degré de documentation des critères d'évaluation proposés par le <i>National Screening Committee</i> retenus pour l'évaluation de pertinence de chacune des trois maladies dépistées dans le cadre du PQDSNN.....	71
Tableau 4 – Cibles, normes et recommandations fournies par la littérature et associées aux Critères (ou Objectifs à respecter), Indicateurs et descripteurs de résultats pour la mesure de performance du programme	88
Tableau 5 – Réponses des centres hospitaliers et des maisons de naissances quant aux modes de pratique entourant l'information aux parents pour le dépistage, 2005	97
Tableau 6 – Couverture (%) du programme de dépistage néonatal, 1984-2003	101
Tableau 7 – Pourcentage (%) de couverture selon les régions, année 1999-2000.....	103
Tableau 8 – Raisons de non-conformité des prélèvements du PQDSNN et procédures requises, pour l'année financière du 1 ^{er} avril 2003 au 31 mars 2004.....	107
Tableau 9 – Caractéristiques des prélèvements du PQDSNN dans les cinq dernières années financières disponibles, soit du 1 ^{er} avril 1999 au 31 mars 2004.....	108
Tableau 10 – Pour chacune des maladies dépistées dans le programme, nombre cumulé de nouveau-nés selon les résultats finaux des tests de dépistage et selon le vrai statut de maladie (atteint/non atteint) pour les cinq dernières années disponibles (avril 1999-mars 2004).....	109
Tableau 11 – Répartition (nombre et %) des dossiers fermés selon l'indication, 2003.....	114
Tableau 12 – Taux annuel moyen des enfants dépistés positifs (référés) (nombre/100 000) et intervalle de confiance à 95 %, avril 1988-mars 2004	119
Tableau 13 – Distribution de fréquence (nombre, % et % cumulé) de l'âge des nouveau-nés au 1 ^{er} prélèvement, année 2003-2004	122

Tableau 14 – Distribution de fréquence (nombre, % et % cumulé) du délai (jours) entre la prise du 1 ^{er} prélèvement et sa réception au laboratoire central, année 2003-2004	124
Tableau 15 – Distribution de fréquence (nombre, %, % cumulé) des délais (jours) entre la réception du 1 ^{er} prélèvement au laboratoire central et la référence au médecin, année 2003-2004	126
Tableau 16 – Délai entre la référence du bébé et la prise en charge/traitement chez les enfants confirmés positifs, année 2003-2004	128
Tableau 17 – Délai total entre la naissance du bébé et la prise en charge/traitement pour les bébés vrais positifs, année 2003-2004	129
Tableau 18 – Critères d'appréciation retenus pour l'évaluation de la viabilité du programme québécois de dépistage sanguin néonatal	144
Tableau 19 – Évolution du financement alloué au programme de dépistage sanguin	150
Tableau 20 – Évolution des dépenses du programme de dépistage sanguin	151

LISTE DES FIGURES

Figure 1 – Composantes du programme de dépistage sanguin néonatal	10
Figure 2 – Algorithme du processus de dépistage sanguin	17
Figure 3 – Algorithme : Tests et valeurs seuils pour le dépistage de la phénylcétonurie	42
Figure 4 – Algorithme : Tests et valeurs seuils pour le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale	52
Figure 5 – Catabolisme de la tyrosine et synthèse de l'hème	65
Figure 6 – Algorithme : Tests et valeurs seuils pour le dépistage de la tyrosinémie	66
Figure 7 – Délais à partir de la naissance jusqu'à la prise en charge/traitement de l'enfant par le centre de référence	121
Figure 8 – Résumé des délais, résultats, comparaison	131
Figure 9 – Proposition d'un environnement organisationnel pour le programme québécois de dépistage sanguin	194

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1 – Pourcentage (%) de 1 ^{ers} prélèvements non conformes, 1984-2003	105
Graphique 2 – Pourcentage (%) de 1 ^{ers} prélèvements non conformes selon les régions, du 1 ^{er} avril 1999 au 31 mars 2004	106
Graphique 3 – Pourcentage (%) de résultats initiaux anormaux, du 1 ^{er} avril 1984 au 31 mars 2004	113
Graphique 4 – Parmi les résultats anormaux, proportion (%) de nouveau-nés dépistés positifs et de nouveau-nés diagnostiqués positifs (3 maladies réunies), du 1 ^{er} avril 1984 au 31 mars 2004	114
Graphique 5 – Taux (nombre/100 000) de nouveau-nés référés (dépistés positifs) et de nouveau-nés diagnostiqués positifs (confirmés) pour la phénylcétonurie (incluant l'hyperphénylalaninémie), du 1 ^{er} avril 1984 au 31 mars 2004	116
Graphique 6 – Taux (nombre/100 000) de nouveau-nés référés (dépistés positifs) et de nouveau-nés diagnostiqués positifs (confirmés) pour l'hypothyroïdie congénitale, du 1 ^{er} avril 1984 au 31 mars 2004	117
Graphique 7 – Taux (nombre/100 000) de nouveau-nés référés (dépistés positifs) et de nouveau-nés diagnostiqués positifs (confirmés) pour la tyrosinémie, du 1 ^{er} avril 1984 au 31 mars 2004	118

LISTE DES ABRÉVIATIONS

4HPPD	4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase
AAP	<i>American Academy of Pediatrics</i>
ACMG	<i>American College of Medical Genetics</i>
ADN	Acide désoxyribonucléique
AETMIS	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
AFP	α -foetoprotéine
ALA	α -aminolévulinate
ALA-D	α -aminolévulinate déshydratase
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
AWHONN	<i>Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses</i>
BH ₄	Cofacteur tétrahydrobioptérine
CA	Canadien (dollars \$)
CAI	Commission d'accès à l'information
CAP	<i>College of American Pathologists</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CHUL	Centre hospitalier de l'Université Laval
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CHUQ	Centre hospitalier universitaire de Québec
CHUS	Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
CLSC	Centre local de services communautaires
CMQ	Collège des médecins du Québec
CPMQ	Corporation professionnelle des médecins du Québec
CSSS	Centre de santé et de services sociaux
CUSE	Centre universitaire de santé de l'Estrie
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
DGSP	Direction générale de santé publique
DSP	Direction des services professionnels
E357X	Mutation non-sens, codon E (acide glutamique) à la position 357 est changé pour un codon d'arrêt. La base guanine à la position 1069 est changée par thymine (G1069T).
E364X	Mutation non-sens, codon E (acide glutamique) à la position 364 est changé pour un codon d'arrêt. La base guanine à la position 1090 est changée par thymine (G1090T).
E381G	Mutation faux-sens, codon E (acide glutamique) à la position 381 est changé pour le codon G (glycine) soit le changement de la base adénine à la position 1141 en guanine (A1141G).
EEG	Électroencéphalogramme
ELISA	Analyse immunoréactive « <i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i> »
ÉNAP	École nationale d'administration publique
Eu	Europium
FAA	Fumarylacétoacétate

LISTE DES ABRÉVIATIONS (SUITE)

FAH	Fumarylacétoacétate hydrolase
FRSQ	Fonds de recherche en santé du Québec
HC	Hypothyroïdie congénitale
HEC	(École) des Hautes études commerciales
HGSA	<i>Human Genetics Society of Australasia</i>
I	lode
IC	Intervalle de confiance
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
ISNS	<i>International Society for Neonatal Screening</i>
IVS12+5g→a	Mutation d'épissage de l'intron 12
MAA	Maléylacétoacétate
MCAD	Acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
N16I	Mutation faux-sens, codon N (asparagine) à la position 16 est changé pour le codon I (isoleucine) soit le changement de la base adénine à la position 47 en thymine (A47T).
NSC	<i>National Screening Committee</i>
NIH	<i>Nuffield Institute for Health</i>
NSQAP	<i>Newborn Screening Quality Assurance Program</i>
NTBC	2-(2-nitro-4-trifluorométhylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione
OMS	Organisation mondiale de la santé
PAH	Phénylalanine hydroxylase
PAX8	Facteur de transcription de la famille des protéines Pax
PCU	Phénylcétonurie
PHE	Phénylalanine
PQDSNN	Programme québécois de dépistage sanguin chez le nouveau-né
QI	Quotient intellectuel
RC	Rapport de cotes
RMGQ	Réseau de médecine génétique du Québec
SAA	Succinylacétoacétate
SAC	Succinylacétone
SLSJ	Saguenay-Lac-Saint-Jean
SOGC	Société des obstétriciens et gynécologues du Canada
SM/SM	Spectrométrie de masse en tandem
T ₄	Thyroxine totale
Tc	Technétium
TR-FIA	<i>Time-resolved fluoroimmunoassay</i>
TSH	Hormone thyroïdienne hypophysaire
TTF1	Facteur 1 de transcription thyroïdienne
TTF2	Facteur 2 de transcription thyroïdienne
TYR	Tyrosinémie héréditaire de type I
UK NSPC	<i>United Kingdom, Newborn Screening Programme Centre</i>

LISTE DES ABRÉVIATIONS (SUITE)

VPP	Valeur prédictive positive
W262X	Mutation non-sens, codon W (tryptophane) à la position 262 est changé pour un codon d'arrêt. La base guanine à la position 786 est changée par adénine (G786A).
WHO	<i>World Health Organization</i>

INTRODUCTION

Actuellement, le dépistage populationnel chez le nouveau-né est l'une des applications de la génétique les plus répandues en santé publique, et les bénéfices pour certaines maladies ont été documentés. En effet, la plupart des pays développés ont leur programme de dépistage sanguin de maladies génétiques et métaboliques chez les nouveau-nés. Toutefois, le nombre et le choix des maladies dépistées peuvent différer entre les pays, les régions, les États, ce qu'on observe même entre les provinces canadiennes. Depuis quelques années, plusieurs organismes ou groupes scientifiques aviseurs ont procédé à l'évaluation de la pertinence d'ajouter certaines maladies à leur programme de dépistage, étant donné l'avancement des connaissances et l'utilisation possible de nouvelles technologies. Plusieurs pays, particulièrement au niveau de l'Europe, les États-Unis et certaines provinces canadiennes en ont profité pour optimiser les performances de leur programme, entre autres, au niveau de l'utilisation de nouvelles technologies (par exemple, la spectrométrie de masse en tandem) ou encore par une optimisation des mécanismes d'assurance qualité.

Au Québec, le *Programme québécois de dépistage sanguin des maladies génétiques chez le nouveau-né* permet le dépistage de trois maladies graves que sont la phénylcétonurie (depuis 1969), la tyrosinémie (1970) et l'hypothyroïdie congénitale (1974). Sans dépistage et traitement précoce, la plupart des enfants atteints de phénylcétonurie ou d'hypothyroïdie congénitale présenteront un retard mental irréversible et des troubles neurologiques importants, tandis que selon l'évolution de la maladie, un enfant atteint de tyrosinémie aura progressivement de l'insuffisance hépatique et/ou rénale, un carcinome hépatocellulaire et des crises neurologiques. Le traitement précoce de ces maladies permet un développement mental normal pour les deux premières maladies et la diminution de la morbidité et l'augmentation de l'espérance de vie pour les enfants atteints de tyrosinémie. Bien que la pertinence de dépister ces maladies ne semble pas remise en question par les différents intervenants (public, professionnels de la santé, équipe du programme de dépistage, MSSS, etc.), l'évaluation du programme québécois de dépistage sanguin ne saurait être complète sans valider le choix historique des maladies dépistées par le programme.

Depuis l'abolition du Réseau de médecine génétique du Québec (RMGQ) en 1993, et en l'absence de budget consacré à la recherche et au développement, il n'y a pas eu de grand processus d'évaluation, d'importantes mises à jour (particulièrement au niveau des maladies à dépister) ni d'amélioration significative du programme québécois qui, somme toute, semble fonctionner assez bien dans ces conditions.

Le programme québécois de dépistage sanguin a toujours exercé ses activités de laboratoire à l'intérieur des laboratoires du Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUL), lui-même intégré au Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ). Or, depuis le début des années 2000, le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS) incite les laboratoires publics à se conformer à des normes internationales en matière d'assurance qualité, en vue de leur accréditation. Le directeur du programme à l'époque étant soucieux de minimiser les effets sur le programme d'une réorganisation des laboratoires du CHUL, il s'est adressé à l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) pour obtenir son

soutien. C'est dans ce contexte qu'à l'automne 2002, un premier état de situation du programme de dépistage sanguin a été réalisé par la docteure Louise Charest, médecin conseil à la Direction des systèmes de soins et services de l'INSPQ. Ce premier rapport a fait ressortir le caractère unique et précurseur de ce programme et sensibilisé le MSSS à la nécessité de procéder à une évaluation plus approfondie. À cet égard, on retrouve la nécessité d'évaluer le programme québécois de dépistage à la fois dans le document daté d'avril 2005 et intitulé « *L'organisation des services de génétique au Québec, Plan d'action 2005-2008* » du MSSS et dans le document intitulé « *Plan d'action ministériel de santé publique 2004-2007* » préparé par la Direction générale de santé publique (DGSP).

En 2004, suite à la présentation d'un devis d'évaluation au MSSS, la Direction des systèmes de soins et services de l'INSPQ reçoit donc de la DGSP du MSSS le mandat d'évaluation du *Programme québécois de dépistage sanguin des maladies génétiques chez le nouveau-né*. Le mandat d'évaluation comporte trois volets : une évaluation de la pertinence des maladies dépistées, une évaluation de la performance et une évaluation de la viabilité du programme québécois de dépistage sanguin.

Concernant la pertinence d'inclure ou non des maladies à dépister dans un programme, plusieurs éléments entrent dans la prise de décision. Les critères utilisés, leur importance relative et les processus décisionnels eux-mêmes peuvent différer d'une juridiction à l'autre, ce qui se reflète dans la variation des différents programmes de dépistage existants, tant dans les provinces canadiennes, les États américains que dans les autres pays. Récemment, un groupe d'experts américains a procédé à la priorisation de maladies à dépister à partir de critères de pertinence définis. Les résultats de l'étude ont accordé une place plus grande au jugement des experts qu'aux données probantes concernant le dépistage de ces maladies. Une évaluation approfondie a également eu lieu du côté du Royaume-Uni et le nombre de maladies recommandées pour le dépistage est plus restreint. Plus près de nous, un groupe d'experts ontariens vient de statuer sur les maladies à ajouter à leur programme de dépistage néonatal et sur la technologie à utiliser.

Ainsi, bien qu'il y ait un intérêt certain à l'évaluation de la pertinence de dépister d'autres maladies métaboliques dans le cadre du dépistage néonatal, ainsi que la pertinence de l'utilisation de la spectrométrie de masse en tandem (SM/SM), ces deux thèmes ne font pas partie de la présente évaluation. En effet, la pertinence de chacune des maladies à ajouter nécessite une évaluation en profondeur avant d'envisager toute extension du programme. La pertinence de l'utilisation de la SM/SM doit également être parfaitement évaluée et cette dernière fait déjà l'objet d'un mandat d'évaluation indépendant confié à l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS).

Par ailleurs, non seulement la décision de mettre en place un programme de dépistage systématique doit-elle être justifiée mais il faut aussi, dans la pratique, qu'il atteigne des résultats satisfaisants. Compte tenu de l'importance du programme de dépistage de maladies génétiques pour tous les nouveau-nés au Québec, de même que de l'ampleur des efforts consentis pour contrer les maladies dépistées actuellement, il apparaît important de dresser un portrait de la performance du programme actuel qui pourra éventuellement servir de base au développement d'un plan complet d'évaluation/surveillance du programme de

dépistage sanguin néonatal. Cette évaluation devrait permettre de savoir si les actions considérées comme efficaces sont posées et si les buts visés lors de l'élaboration du programme sont atteints.

Enfin, l'évaluation de viabilité devrait pouvoir informer quant aux arrangements actuels du programme en matière de mécanismes d'assurance qualité, de cadre de gestion, d'imputabilité et de reddition de compte, quant aux enjeux qui le confrontent et quant aux capacités du programme d'assurer une performance adéquate et de s'adapter aux changements des connaissances, de la technologie et de son environnement.

Le premier chapitre présente le programme de dépistage sanguin et sa raison d'être, selon la lecture que nous en faisons à cette étape-ci, de même que les événements ayant marqué son évolution depuis son implantation au Québec en 1969. Le second chapitre présente la méthodologie générale utilisée pour la réalisation de ce rapport tandis que la méthodologie spécifique à l'évaluation de chacun des volets du programme de dépistage est présentée dans les chapitres d'évaluation respectifs. Le troisième chapitre présente les résultats de l'évaluation de la pertinence des maladies dépistées par le programme québécois de dépistage sanguin. L'évaluation de la pertinence est évaluée à partir de la littérature scientifique, principalement à partir de synthèses, de même qu'à partir de l'appréciation des critères de pertinence d'un programme de dépistage formulés par le *National Screening Committee* du Royaume-Uni. Le quatrième chapitre présente les résultats de l'évaluation de la performance du *Programme québécois de dépistage sanguin des maladies génétiques chez le nouveau-né*. Les résultats observés pour le programme sont comparés à des lignes directrices et/ou des recommandations disponibles, de même qu'à des normes établies par d'autres organismes reconnus sur les plans national et international pour les programmes de dépistage néonatal. Le cinquième chapitre présente les résultats de l'évaluation de la viabilité du programme québécois de dépistage sanguin sous trois angles : 1) le cadre de gestion et des ressources, 2) l'assurance qualité et 3) l'imputabilité et la reddition de compte. Les modalités de fonctionnement du programme québécois sont comparées à des programmes de dépistage similaires, de même qu'à des lignes directrices, recommandations et critères formulés par des organismes nationaux et internationaux au sujet des façons de faire qui se veulent les plus efficaces pour les programmes de dépistage.

Ce rapport d'évaluation est complété de nos conclusions et recommandations relatives au programme considéré dans son ensemble, aux grands paramètres, à ses composantes actuelles, au cadre de gestion des ressources, à l'amélioration continue du programme de dépistage, à l'imputabilité et à la reddition de compte, à la recherche et aux développements futurs pour le programme.

1 DESCRIPTION DU PROGRAMME QUÉBÉCOIS DE DÉPISTAGE SANGUIN NÉONATAL

Le *Programme québécois de dépistage sanguin des maladies génétiques chez le nouveau-né* a vu le jour en 1969. Au fil des années, des événements majeurs ont caractérisé son évolution et ont probablement influencé, de près ou de loin, son développement. Voici donc les principaux événements qui ont marqué l'histoire du programme et qui nous fournissent certains éclairages quant à la situation observée pour le programme en 2005.

1.1 HISTORIQUE ET ÉVOLUTION DU PROGRAMME

Dans la foulée d'initiatives semblables aux États-Unis et au Royaume-Uni pour le dépistage de la phénylcétonurie (PCU), un premier comité composé de deux représentants de chacune des universités du Québec dotées d'une faculté de médecine et de représentants du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) met sur pied un projet pilote de dépistage de maladies génétiques chez les nouveau-nés en **1969**. Des activités de dépistage voient le jour à Québec, sous la direction du docteur Claude Laberge, généticien au Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUL), maintenant intégré dans le Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ). Essentiellement, il s'agit de l'analyse en laboratoire d'échantillons de sang prélevés chez les nouveau-nés nés en milieu hospitalier, afin de dépister la phénylcétonurie.

Dès **1970** est ajouté le dépistage sanguin de la tyrosinémie héréditaire (TYR) car la maladie est particulièrement fréquente chez les Canadiens français. Le programme de dépistage est alors financé par le MSSS à titre de projet de recherche.

En **1971**, le programme québécois de dépistage urinaire voit le jour au Centre universitaire de santé de l'Estrie (CUSE) à Sherbrooke – maintenant intégré dans le Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS) – sous la direction du docteur Bernard Lemieux, généticien. Au cours de la même période, le dépistage de certaines maladies, dont le Tay-Sachs chez les groupes à risque, est réalisé sous la responsabilité du docteur Charles Scriver, généticien à l'Hôpital de Montréal pour enfants, intégré au Centre universitaire de santé McGill (CUSM). Une Banque d'aliments associée au programme de dépistage des maladies génétiques et métaboliques chez le nouveau-né est aussi logée dans cet hôpital.

En **1972**, on crée le Réseau de médecine génétique du Québec (RMGQ) auquel s'associe le MSSS,

« ... Afin de coordonner les activités de la médecine génétique au Québec. Six des douze membres du comité du RMGQ sont des généticiens pratiquant à l'intérieur des ... centres hospitaliers universitaires du Québec. Ces centres offrent aussi des services de suivi, de counselling et de traitement. Le RMGQ dispose d'un budget de recherche et de développement fourni par le MSSS et dont le CHUL est fiduciaire [pour le programme de dépistage sanguin].» (Charest, Sept. 2002, p. 15) (1)

Précisons qu'avec la mise en place du Réseau, les grands paramètres du programme sont dorénavant définis par le comité d'experts constitué.

En **1974**, la mise au point d'une méthode de mesure de l'hormone thyroxine (T_4) par un généticien du CHUL, le docteur Jean H. Dussault, permet d'ajouter au programme québécois un test de dépistage sanguin de l'hypothyroïdie congénitale (HC) et place les travaux québécois à l'avant-scène internationale. Dès lors les États-Unis, l'Europe et bien d'autres pays reconnaissent la forte influence et la collaboration des généticiens du Québec au développement de programmes similaires de dépistage des maladies génétiques et métaboliques.

Le dépistage sanguin étant effectué de façon systématique en milieu hospitalier, en **février 1974** le Bureau de la Corporation professionnelle des médecins du Québec – maintenant appelée Collège des médecins du Québec (CMQ) – publie dans son *Bulletin* aux membres (2) que le test d'élimination de la PCU chez le nouveau-né, par épreuve sanguine ou autre méthode reconnue, est considéré comme un examen de laboratoire minimal exigible lorsqu'une personne admise dans un centre hospitalier de soins de courte durée nécessite un séjour de plus de 24 heures. Il s'agit d'une norme de pratique qui sert de cadre légal pour l'activité de dépistage effectuée de routine chez les nouveau-nés, dans les centres hospitaliers du Québec, considérant le consentement des parents aux tests comme implicite.

En **1980**, le MSSS crée le Fonds de recherche en santé du Québec (FRSQ) et y transfère le budget prévu pour le programme de dépistage antérieurement alloué au RMGQ. Le programme, dorénavant identifié comme un programme de santé communautaire, entre en compétition avec d'autres projets de recherche en santé pour obtenir du financement du FRSQ.

En **1981**, une étude menée par l'École des Hautes Études Commerciales (HEC) de Montréal, dont les résultats préliminaires sont présentés dans *La Presse* (3), confirme la performance économique du programme québécois de dépistage sanguin pour le dépistage de la PCU.

En **juin 1982**, le Bureau du CMQ adopte une résolution spécifiant la liste des examens à effectuer de routine lors de l'admission d'une personne dans un établissement hospitalier; pour le nouveau-né, la liste prévoit le test d'élimination de la PCU.

En **1986**, on commence à dépister les déficiences en biotinidase pour cesser en **1988**, en raison de la rareté des cas mais également en raison du fait que les effets du traitement disponible ne sont pas différents selon qu'on intervient avant ou après l'apparition des symptômes chez l'enfant (1).

En **1991**, le MSSS mandate et soutient matériellement un comité consultatif provisoire, le Comité consultatif de génétique humaine, qui doit se pencher sur les activités de la génétique au Québec. Ce comité rend son rapport, le « Rapport Pinsky », en **1992** et y fait quelques recommandations qui auront des effets sur le fonctionnement futur du programme de dépistage sanguin dont :

- le démantèlement du RMGQ et son remplacement par un comité multidisciplinaire permanent pour la génétique;
- le maintien de l'expertise des centres de dépistage déjà intégrés dans les centres hospitaliers (CHUL et CUSE);
- l'attribution du contrôle de qualité externe des laboratoires de dépistage au Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ);
- la responsabilité au MSSS d'assurer le financement nécessaire aux activités de dépistage, au développement du programme, ainsi qu'à la formation continue du personnel associé au programme de dépistage néonatal.

En **1992**, un comité *ad hoc* formé à la demande du Bureau du CMQ révisé les normes établies et datant de 1982, relatives aux examens de laboratoire à effectuer de routine lors de l'admission de malades en centre hospitalier. Un nouveau document est proposé (4), dans lequel on maintient l'épreuve de dépistage de la PCU parmi les examens de routine et ajoute l'épreuve de dépistage de l'HC chez les nouveau-nés. Ce document est soumis aux diverses associations médicales existantes qui ne sont pas unanimes à maintenir le caractère systématique des deux tests de dépistage néonatal (5) (6) (7).

Dans la même période, des membres de l'exécutif du RMGQ, du Comité consultatif de génétique humaine présidé par le docteur Léonard Pinsky et du CMQ s'interrogent, chacun pour leurs fins, sur la nécessité d'obtenir un consentement libre et éclairé du titulaire de l'autorité parentale (dans le cas d'un mineur âgé de moins de 14 ans) avant d'entreprendre une investigation, un traitement ou une recherche, considérant que le test de dépistage effectué de routine chez les nouveau-nés entre dans ces catégories.

En **janvier 1993**, le Bureau du CMQ adopte une résolution qui consiste à,

« Adopter le document préparé par le Comité de travail [comité ad hoc] du Service d'inspection professionnelle sur les examens de dépistage chez certains patients hospitalisés... pour qu'il remplace éventuellement le document de 1982 sur les examens de laboratoire de routine, lorsque le gouvernement apportera les modifications nécessaires au Règlement sur l'organisation et l'administration des établissements, ou le remplacera par un nouveau règlement. » (Résolution B-93-03)

Au mois de **mai 1993**, à la demande du RMGQ, le Bureau du CMQ adopte une autre résolution à l'effet de,

« ... Modifier les normes relatives aux examens de dépistage chez certains patients hospitalisés adoptées par le Bureau le 17 janvier 1993 (B-93-03) en ajoutant l'épreuve de dépistage de la tyrosinémie héréditaire de type I, au paragraphe b) concernant les nouveau-nés. ». (Résolution B-93-20)

Pour sa part, en **1993**, le comité consultatif provisoire en génétique poursuit ses interrogations relatives au consentement des parents et sollicite un avis juridique du contentieux du MSSS à cet effet. Il semble que certains membres du comité souhaitent que le consentement des parents soit obtenu avant la participation de l'enfant au dépistage tandis que d'autres membres du même comité, également membres du RMGQ, seraient enclins à ne pas apporter de modifications au programme de dépistage, de crainte d'en compromettre le fonctionnement. L'avis du contentieux (8) stipulera que la norme établie par le CMQ n'est pas un cas d'exception au sens de la loi (*Code civil, Loi sur la protection de la sécurité publique*) et qu'en conséquence, il est légalement obligatoire d'obtenir le consentement des personnes intéressées. Le CMQ demande, lui aussi, un avis juridique sur la question.

Parallèlement à tout ce débat juridique, dès **1993** le MSSS va de l'avant pour certaines recommandations émises par le comité consultatif provisoire, dont celle de la dissolution du RMGQ. Toutefois, l'appellation de Réseau de médecine génétique du Québec et le sigle RMGQ demeurent utilisés dans les documents, lettres et dépliant publiés par le programme québécois de dépistage sanguin néonatal, considérant que les établissements du réseau de la santé le connaissent sous cette appellation depuis plus de deux décennies. Par ailleurs, le comité permanent multidisciplinaire qui devait succéder au RMGQ ne voit pas le jour.

Parmi les autres recommandations retenues par le MSSS, notons que les programmes de dépistage à vocation « provinciale » tels que les programmes de dépistage sanguin et urinaire chez le nouveau-né sont maintenus dans les établissements respectifs (CHUL et CUSE), tandis que les autres activités du RMGQ et les budgets correspondants sont intégrés dans les différents centres hospitaliers universitaires du Québec. À la suite du démantèlement du RMGQ, le MSSS nomme le CHUS fiduciaire des programmes de dépistage sanguin et urinaire.

Au mois d'**avril 1994**, le CMQ reçoit la réponse de son cabinet juridique (9) quant à la nécessité d'obtenir un consentement explicite des parents pour le dépistage néonatal de maladies génétiques et métaboliques chez les nouveau-nés. Le cabinet considère que ce consentement est implicitement contenu au contrat de soins qui intervient entre la parturiente et l'établissement hospitalier lors de son admission.

En **janvier 1995**, le CMQ entend publier (10) dans son prochain bulletin *Le Collège* la liste mise à jour des examens à réaliser de routine à l'admission d'un usager en milieu hospitalier. Dans cette liste on peut lire : dépistage de la PCU, dépistage de l'hypothyroïdie, dépistage de la tyrosinémie héréditaire de type I.

En **décembre 1995**, en l'absence de la mise en place d'un comité multidisciplinaire pour remplacer le RMGQ, tel que recommandé dans le « Rapport Pinsky », les anciens membres du Réseau conviennent de se rencontrer et réalisent leur propre bilan. Ils indiquent au MSSS la nécessité de travailler à maintenir la qualité des appareils, de coordonner et de soutenir les responsables des programmes de dépistage et de nommer une personne répondante de ces programmes au MSSS. Ces demandes restent sans réponse et les membres du Réseau ne se sont jamais réunis depuis.

Le **8 mai 1996**, le gouvernement édicte un décret concernant le *Règlement sur la détermination des examens de dépistage exigés lors de l'admission ou de l'inscription de certains patients* (cité dans *Le Collège*, Vol. xxxvi, No 3, octobre 1996, p. 29). Le nouveau règlement stipule que, dorénavant, tout centre hospitalier doit édicter son propre règlement sur la détermination des examens de dépistage exigés lors de l'admission ou de l'inscription de certains patients, conformément aux normes établies par le Bureau du CMQ. Un rappel de ces normes publié dans *Le Collège* d'**octobre 1996** (11) précise que pour les nouveau-nés, il s'agit des épreuves de dépistage de la phénylcétonurie, de l'hypothyroïdie et de la tyrosinémie héréditaire de type I.

En **1997**, la génétique est reconnue comme spécialité médicale et l'Association des médecins généticiens du Québec (AMGQ) voit le jour.

En **juillet 2000**, le CHUQ s'engage à répondre aux conditions fixées par la Régie régionale de la santé et des services sociaux de Québec – maintenant appelée Agence de développement de réseaux locaux de services de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale, également appelée Agence de santé et de services sociaux – pour la réorganisation de ses services de laboratoire.

« L'objectif est une économie de 3 M\$ qui pourrait se faire par le regroupement d'analyses, la rationalisation des équipements et les coupures de personnel. Les membres du comité [de réorganisation des services de laboratoire du CHUQ] incluent le programme de dépistage sanguin néonatal... » (Charest, 2002, p. 17) dans cet exercice, l'essentiel des activités du programme étant centralisé au CHUL.

Par contre, une rencontre tenue le **25 octobre 2001** au CHUQ (12) spécifie que le projet de réorganisation des laboratoires exclut les analyses effectuées pour le dépistage des maladies métaboliques, telles que celles réalisées dans le programme de dépistage sanguin; le but de l'informatisation des analyses de génétique avec le système des laboratoires du CHUQ étant de traiter toutes les analyses prescrites pour des activités cliniques.

En **2002**, le CHUQ poursuit sa réflexion quant à la réorganisation des services de laboratoire, souhaitant ainsi répondre aux normes d'accréditation imposées par le MSSS. La réorganisation des services vise une automatisation et une robotisation maximales des laboratoires. Un plan final est déposé au comité de régie du CHUQ au mois de **mars 2002** et les travaux de réorganisation doivent débuter en **octobre** de la même année. Le directeur du programme de dépistage sanguin anticipe des impacts pour le fonctionnement de son

programme et demande à l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) d'intervenir. Un état de situation est produit en **septembre 2002** (1) dont le contenu intéresse et sensibilise les responsables du dossier génétique du MSSS. La réorganisation des laboratoires du CHUQ continue à subir plusieurs reports et modifications. Deux nouveaux scénarios seront présentés aux personnes impliquées, pour commentaires, à la **fin décembre 2004**. La mise en oeuvre doit s'opérer à partir du printemps **2005**.

En **2004**, le MSSS accepte le devis d'évaluation du programme de dépistage sanguin proposé par l'INSPQ (13) et en finance la réalisation. Un comité consultatif *ad hoc* est mis en place à l'automne de la même année, en vue de soutenir les travaux de l'évaluation. Ce comité est composé de représentants du programme québécois de dépistage néonatal, de chercheurs et généticiens concernés par la démarche, de représentants du MSSS, de l'École nationale d'administration publique (ÉNAP), de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) et de l'INSPQ.

En janvier **2004**, le docteur Yves Giguère, qui est médecin biochimiste au CHUQ et impliqué dans le programme depuis 2002, s'investit davantage en tant que co-directeur du programme tandis que son fondateur, le docteur Claude Laberge, devient consultant en génétique pour le MSSS. Toujours en **2004**, un biochimiste clinique est engagé en remplacement d'une personne partie à la retraite depuis 10 mois, pour superviser l'ensemble des activités de laboratoire associées au programme.

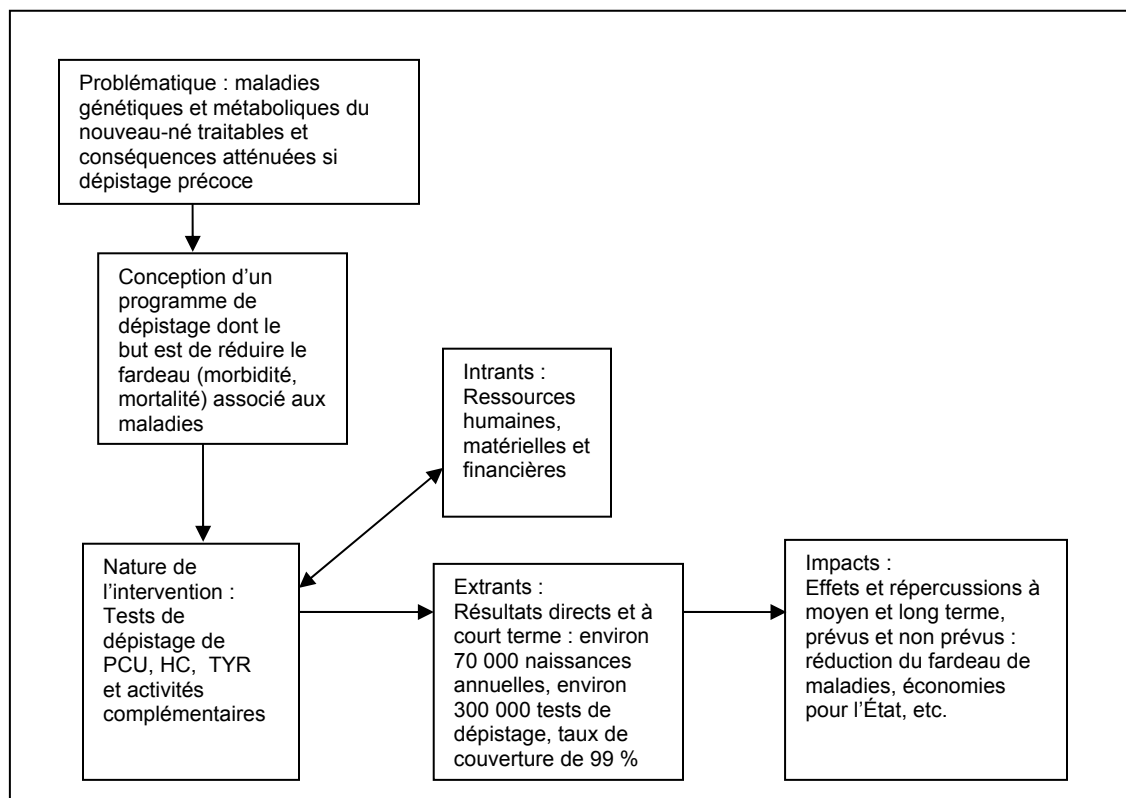
Les travaux d'évaluation du programme de dépistage sanguin débutent officiellement à l'**automne 2004**.

1.2 DESCRIPTION DU PROGRAMME DE DÉPISTAGE SANGUIN

Cette section emprunte des éléments d'informations tirés de quelques documents de référence (1) (13) et d'échanges avec les principaux acteurs du programme ou concernés par celui-ci effectués dans le cadre de la présente évaluation.

La figure 1 illustre notre compréhension du programme québécois de dépistage sanguin et de ses composantes en 2005.

Figure 1 – Composantes du programme de dépistage sanguin néonatal



1.2.1 Problématique

Dans les années '60, l'évolution des connaissances médicales favorise le dépistage précoce de certaines maladies métaboliques chez les nouveau-nés. Ce dépistage permet l'identification et le traitement précoce des enfants atteints de phénylcétonurie (PCU) (et hyperphénylalaninémie, une forme moins sévère de la maladie), de l'hypothyroïdie congénitale (HC) et de la tyrosinémie (TYR) atténuant, voire même, empêchant les effets néfastes de la maladie qui seraient autrement irréversibles dans le cas de la PCU et de l'HC.

1.2.2 Raison d'être et objectifs poursuivis

Le dynamisme de médecins spécialisés en génétique et de chercheurs universitaires entraîne la conception d'un programme de dépistage néonatal universel qui verra le jour sous forme de projet pilote en 1969. Le programme québécois de dépistage sanguin a été créé en vue de contribuer à réduire le fardeau (morbidité, mortalité) associé à des maladies génétiques et métaboliques détectables et traitables chez le nouveau-né. Pour ce faire, le programme mise sur la détection et l'intervention précoces pour tous les cas de maladie, tout en minimisant ses inconvénients (principalement les dérangements et l'anxiété liés aux tests). La clientèle cible du programme est définie comme étant tous les nouveau-nés nés au

Québec au cours d'une année; ce qui inclurait tous les nouveau-nés nés dans les centres hospitaliers, les maisons de naissances et à domicile.

Pour atteindre ce but, les principaux objectifs implicites du programme sont :

- de dépister tous les nouveau-nés à l'âge approprié
- d'utiliser des tests valides pour le dépistage, afin de permettre la détection de tous les enfants atteints de l'une ou l'autre des trois maladies dépistées
- de minimiser les inconvénients pour les parents (principalement les dérangements et l'anxiété liés aux tests)
- de s'assurer que les enfants atteints sont diagnostiqués et traités dans les plus brefs délais

1.2.3 Activités

Les activités du programme de dépistage sanguin sont diverses et débutent avec la conception de quelques documents d'information concernant le programme, destinés aux parents et aux intervenantes¹ dans les centres d'accouchements (hôpitaux, maisons de naissances), pour se terminer avec la consignation dans un système d'information de la confirmation qu'un nouveau-né dépisté positif est diagnostiqué et pris en charge par un centre de référence, pour l'une ou l'autre des maladies. Le suivi et les traitements des enfants atteints sont importants pour atteindre le but ultime du programme mais sont sous la responsabilité des centres de référence existants au Québec; la gestion et l'administration de ces activités du programme de dépistage ne sont pas sous la responsabilité de l'équipe du programme logée physiquement au CHUL.

1.2.3.1 Conception et distribution de l'information relative au programme

Peu de documentation écrite existe sur le programme de dépistage. Un dépliant (14) destiné aux futurs parents décrit, de façon succincte, le RMGQ, ce qu'est le programme de dépistage sanguin néonatal, les maladies visées et la procédure employée. Ce dépliant est disponible dans les centres d'accouchements québécois (hôpitaux et maisons de naissances). Pour leur part, les intervenantes qui procèdent aux prélèvements sanguins disposent de directives (15) (16) relatant la procédure à suivre pour réaliser adéquatement ce prélèvement. Les prélèvements sont réalisés en considérant comme implicite le consentement des parents aux tests.

1.2.3.2 Formation des intervenantes qui effectuent les prélèvements

Généralement, dans les centres hospitaliers québécois, ce sont des infirmières qui effectuent le prélèvement sanguin chez le nouveau-né, avant le départ de celui-ci pour le domicile; dans quelques centres hospitaliers, ce sont des techniciennes de laboratoire qui effectuent les prélèvements. La réalisation du prélèvement sanguin fait partie du programme

1. Le personnel entourant les activités de périnatalité étant majoritairement composé de femmes, l'utilisation du féminin prédominera dans ce rapport, lorsque pertinent.

« d'orientation » pratique suivi par toute infirmière appelée à travailler auprès des nouveau-nés. Pour ce qui est des sages-femmes, l'information entourant le programme de dépistage néonatal, les maladies et les complications, est incluse dans le contenu de formation de la pratique clinique de ces dernières.

1.2.3.3 Prélèvement sanguin

Un seul prélèvement de quelques gouttes de sang sur le talon du nouveau-né (5 médaillons à couvrir et à faire sécher sur papier buvard) est requis dans les premiers jours suivant la naissance pour le dépistage des trois maladies.

L'équipe de dépistage fournit aux établissements tout le matériel nécessaire au dépistage : formulaires accompagnant les prélèvements et à compléter pour fins d'identification des spécimens, matériel pour les prélèvements et pour le retour des échantillons au laboratoire central.

1.2.3.4 Envois des échantillons sanguins au laboratoire central

La directive établie par le programme consiste à ne pas excéder 24 heures après le prélèvement pour son envoi au laboratoire central (17). Toutefois, la fréquence d'envoi des échantillons sanguins au laboratoire central du programme, situé au CHUL, varie d'un établissement à l'autre.

1.2.3.5 Réception et analyse des échantillons, tests de dépistage

À la réception des échantillons sanguins, on attribue un numéro de laboratoire identique à chacun des formulaires de réquisition des analyses et de papier buvard correspondant; ce numéro est séquentiel et est généré manuellement par un tampon. Après identification, le papier buvard est séparé du formulaire. Tous les échantillons sont poinçonnés dans une plaque à 96 puits. Pour chaque échantillon, on assigne une position de la plaque et des contrôles et normes sont inclus dans chaque plaque de travail.

Tous les jours, les techniciens de laboratoire rattachés au programme de dépistage procèdent à l'analyse de tous les échantillons reçus. Un échantillon jugé de qualité insuffisante ou non conforme (souillé) implique automatiquement un deuxième prélèvement (reprise bleue) demandé par la réceptionniste de l'équipe centrale de dépistage alors que pour un échantillon mal identifié (également considéré non conforme), on essaie de clarifier la situation avec l'établissement avant de demander une reprise bleue. Un test qui se révèle anormal (résultats dans des zones grises, valeurs aberrantes) entraîne automatiquement un nouveau prélèvement et une reprise rouge. Un test en duplicata (sur le même échantillon) est toujours requis pour confirmer un dépistage positif, qu'il s'agisse du prélèvement initial ou d'une reprise bleue ou rouge et c'est le biochimiste clinique ou une personne autorisée qui contacte directement les parents pour les informer d'un résultat positif ou anormal, requérant de faire reprendre le prélèvement généralement à l'endroit de l'accouchement ou en CLSC (structure de services communautaires maintenant intégrée dans les Centres de santé et de services sociaux – CSSS). Depuis quelques mois, le biochimiste est en mesure de fournir à

ces parents les coordonnées de sites pouvant effectuer ce deuxième prélèvement, à proximité de leur lieu de résidence. Tous les rappels de prélèvements sont faits par téléphone et par écrit.

Les tests sont pratiqués sur un fragment du papier buvard. La qualité et la quantité du prélèvement peuvent influencer le résultat (faux négatif). Théoriquement, un fragment de 3,2 ou 4,8 mm de l'échantillon de sang séché, dont l'hématocrite est de 55 %, contient environ 3,4 et 7,6 µL de sang respectivement. Au Québec, le même échantillon sur papier buvard sert à plus d'un test de dépistage (ex. : PCU, HC et TYR) et permet d'éviter la multiplication des prélèvements chez le nouveau-né. Deux poinçons de 3,2 mm sont utilisés pour le dosage de la TSH et de la succinylacétone (SAC) et un fragment de 4,8 mm sert à doser la phénylalanine et la tyrosine. Dans le cas de reprise de la TSH et dosage de la T₄, deux poinçons de 3,2 mm seront utilisés (18). Les résultats sont imprimés sur une feuille selon le numéro d'essai, la position de la plaque et le numéro séquentiel de laboratoire.

1.2.3.6 Système d'information et modalités de conservation des données

Tous les jours, du personnel affecté au système d'information du programme de dépistage fait la saisie des données relatives aux enfants dépistés (coordonnées d'identification et résultats des tests). Il est souvent nécessaire de faire un rappel à quelques centres d'accouchements lorsque les renseignements accompagnant les échantillons sanguins sont incomplets ou absents.

La mise à jour des données du système d'information est effectuée environ une fois par mois et des échanges réguliers avec le CHUS (qui est responsable du programme de dépistage urinaire néonatal) permettent de corriger, de part et d'autre, les renseignements entourant l'identification des nouveau-nés dépistés.

Le système d'information conçu pour les besoins du programme répond aux règles d'accès, de protection et de sécurité exigées par la Commission d'accès à l'information du Québec (CAI). Ce système d'information a servi de modèle à certains États américains dont la Californie. Une bonne partie des informations est conservée à vie dans le système d'information de sorte que la reconstitution électronique de la feuille des résultats est possible en cas de besoin. Seuls les documents papier des résultats normaux sont éliminés par déchiquetage après la sortie du rapport annuel.

Les résultats des différents tests biochimiques de chaque nouveau-né sont inscrits sur un formulaire individuel dans lequel on retrouve également les valeurs de référence (seuil) des tests. Tous les formulaires sont classés selon le numéro de laboratoire attribué et les résultats sont inscrits directement dans le système d'information. Tous les résultats anormaux sont également consignés dans un registre spécifique, complétés des numéros de laboratoire attribués, des tests à reprendre et des résultats correspondants.

Pour ce qui est des règles de conservation des échantillons sanguins, les échantillons dont le résultat est normal sont conservés à la température de la pièce sur une période de 12 à 24 mois, le temps de valider les statistiques annuelles. Avec les années, les dirigeants du programme ont pris la décision de conserver ces échantillons aux seules fins du dépistage. Pour ce qui est des échantillons dont le résultat est anormal, ils sont conservés indéfiniment à une température de -80°C .

1.2.3.7 Suivi des résultats, fin de l'intervention pour l'équipe du programme de dépistage

Lorsque le résultat d'un test s'avère positif, le biochimiste clinique du programme de dépistage communique par téléphone et par écrit avec les parents pour les informer et référer rapidement l'enfant à un médecin oeuvrant dans un centre de référence; un contact par téléphone et par écrit est aussi fait en parallèle auprès du centre de référence identifié. Quelques semaines plus tard, une relance est faite auprès de ce centre de référence en vue de confirmer le diagnostic et la prise en charge de l'enfant s'il y a lieu. Le diagnostic est enregistré dans le système d'information conçu pour le programme.

1.2.3.8 Traitement et suivi de l'enfant par un centre de référence

Les enfants diagnostiqués positifs pour l'une ou l'autre des maladies sont suivis et traités par des médecins des cinq centres de référence existant au Québec, soit des médecins généticiens pour la PCU et la tyrosinémie, de même que des pédiatres-endocrinologues pour l'HC aux CHUQ (Pavillon CHUL), CHUS (Hôpital Fleurimont), CHU Sainte-Justine et au CUSM (Hôpital de Montréal pour enfants). Par ailleurs, au Centre de santé et de services sociaux de Chicoutimi (Pavillon Saint-Vallier), ce sont des pédiatres qui assurent le suivi et la prise en charge des enfants malades.

1.2.4 Ressources

Pour réaliser sa mission, le programme de dépistage sanguin dispose de ressources humaines, matérielles et financières.

1.2.4.1 Ressources humaines

La direction du programme de dépistage est encore assurée partiellement (moins de 15 % de son temps) par le fondateur du programme, un généticien du CHUL. Depuis janvier 2004, un médecin biochimiste du CHUQ assume la co-direction du programme (25 % à 30 % de son temps) et, en remplacement d'une personne partie à la retraite, l'équipe a recruté un biochimiste à temps complet pour les activités courantes du laboratoire.

En 2005, le personnel de l'équipe du programme se compose de :

- 1 biochimiste clinique
- 2 techniciennes de laboratoire
- 1 technologiste médicale (demi-temps)

- 1 analyste en informatique
- 1 préposée en informatique
- 1 commis intermédiaire (demi-temps)

L'équipe de dépistage (personnel de laboratoire, clérical, de l'informatique) relève, administrativement, du biochimiste clinique, du service de génétique de laboratoire au CHUQ. Pour ce qui est du biochimiste et des co-directeurs du programme, du point de vue clinique, ils sont sous l'autorité du Directeur des services professionnels (DSP) du CHUQ.

L'équipe du programme peut également compter sur des collaborateurs oeuvrant dans les centres d'accouchements (infirmières, techniciennes de laboratoire, sages-femmes qui réalisent les prélèvements, commis et secrétaires qui les vérifient et/ou les mettent à la poste, infirmières-chefs et assistantes qui encadrent l'orientation des nouvelles infirmières, médecins, gestionnaires, etc.) et dans les centres de référence (équipes de travail, médecins, gestionnaires, etc.).

1.2.4.2 Ressources matérielles

L'équipe du programme de dépistage est logée physiquement au CHUL et dispose d'un espace d'environ 430 m² pour les activités reliées au dépistage et de 140 m² pour les activités reliées à l'informatique.

L'équipe possède un analyseur VICTOR pour réaliser les tests et un système informatique relativement à jour d'un point de vue technologique mais doté d'un programme de saisie des données développé dès les débuts du programme de dépistage il y a 35 ans.

Enfin, l'équipe fournit à tous les centres d'accouchements le matériel nécessaire (dépliants, directives, papiers buvards, formulaires d'identification des prélèvements, etc.) pour réaliser les tests. Chaque endroit dispose de matériel pour fonctionner pendant une période d'environ trois mois. Dans certains centres à faible volume de naissances, le matériel est fourni en début d'année, à partir du volume de prélèvements sanguins effectués dans l'établissement l'année précédente.

1.2.4.3 Ressources financières

Le programme de dépistage sanguin a disposé d'un budget d'environ 532 000 \$ pour l'année financière 2004-2005. Le financement provient du MSSS qui l'achemine à l'Agence régionale de santé et de services sociaux de l'Estrie laquelle transmet au CHUS, fiduciaire, le budget annuel réservé aux programmes de dépistage sanguin et urinaire, sous l'appellation « médecine génétique en fiducie » (19). À son tour, le CHUS transfère annuellement au CHUQ la part du budget qui revient au programme de dépistage sanguin pour son administration. Le CHUQ paie les salaires et les factures relatives aux commandes de matériel effectuées par l'équipe de dépistage. Le cas échéant, le CHUQ assume le déficit budgétaire encouru par la gestion et les opérations de l'équipe de dépistage. Celle-ci génère quelques revenus minimes, à chaque mois, pour des analyses de la tyrosinémie demandées

par des établissements hors Québec. Ces revenus, comme l'ensemble du budget alloué au programme de dépistage, sont intégrés au budget du laboratoire du service de génétique, lui-même intégré au département de biologie médicale du CHUQ.

1.2.5 Résultats

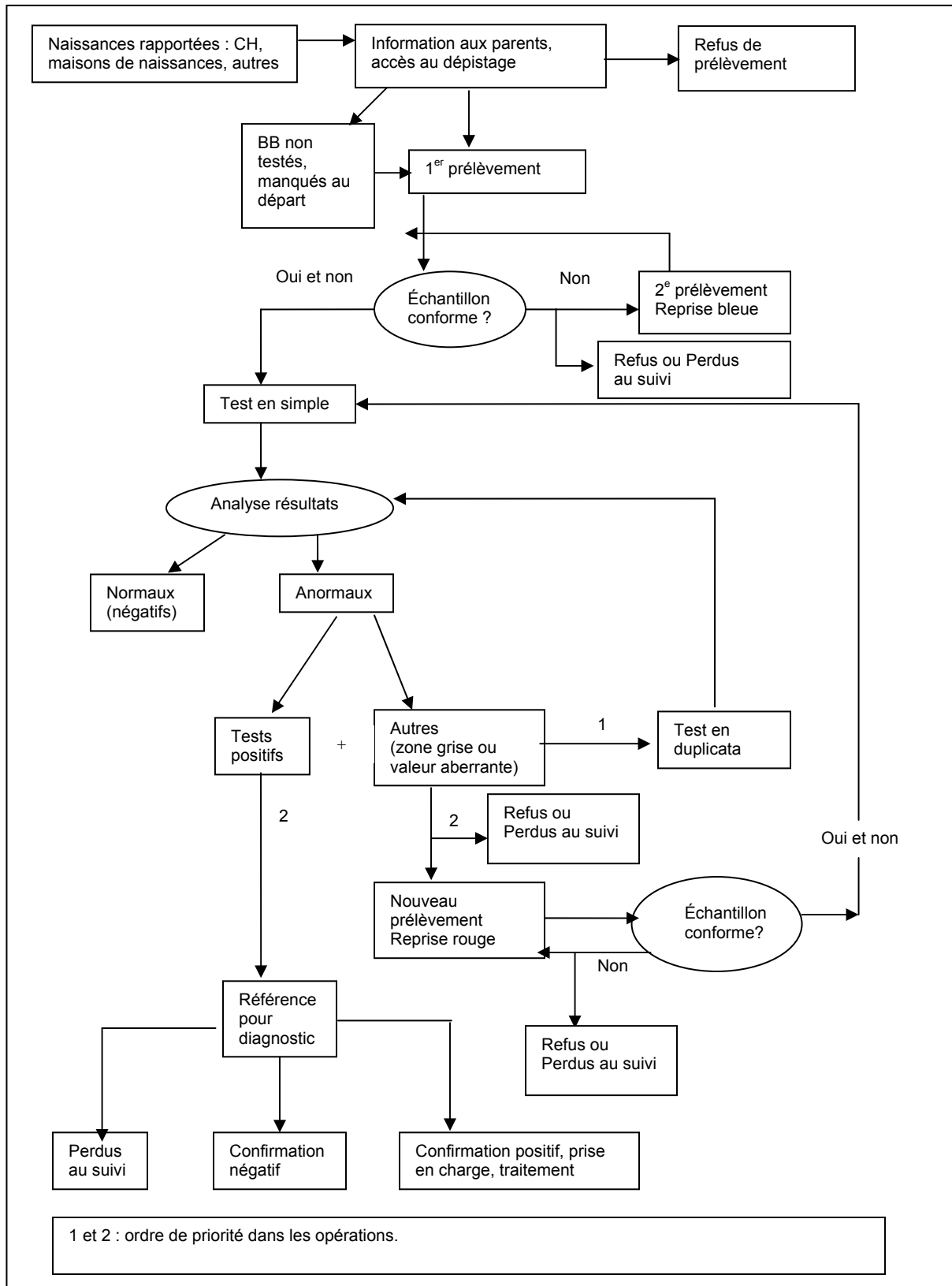
Tous les centres d'accouchements participant au programme reçoivent un rapport annuel succinct dans lequel on retrouve quelques données pour le Québec et des données propres à l'établissement concerné : nombre de prélèvements sanguins effectués, âge moyen des prélèvements, nombre d'échantillons reçus et analysés, nombre de prélèvements repris, nombre de références pour diagnostic et prises en charge.

1.2.6 Impacts

L'intervention du programme québécois de dépistage se termine avec la confirmation de la prise en charge d'un enfant diagnostiqué positif pour l'une ou l'autre des maladies par un centre de référence. Dans ce contexte, le programme peut difficilement mesurer concrètement la portée de son intervention à moyen et long terme, c'est-à-dire sa contribution à la réduction de la morbidité et de la mortalité des enfants atteints.

La figure 2 de la page suivante illustre l'algorithme du processus de dépistage sanguin suivi par le programme, depuis la naissance des nouveau-nés jusqu'à la prise en charge, par un centre de référence, de ceux qui sont diagnostiqués positifs pour l'une ou l'autre des maladies métaboliques dépistées.

Figure 2 – Algorithme du processus de dépistage sanguin



RÉFÉRENCES

- (1) Charest L. État de situation concernant le *Programme québécois de dépistage génétique sanguin chez les nouveau-nés*. Direction Systèmes de soins et services, Institut national de santé publique du Québec; septembre 2002, 27 p.
- (2) CPMQ. Extrait du Bulletin, Vol. xiv, No 1, Février 1974, p. 9-10.
- (3) Dion D. Pour la période allant de 1969 à 1985, le dépistage des maladies génétiques a épargné 73 \$ millions aux Québécois. La Presse, Montréal, Samedi 26 septembre. 1981, B:6.
- (4) Bourbeau D. Normes relatives aux examens de dépistage chez certains patients hospitalisés (parturientes, nouveau-nés, malades devant subir une anesthésie générale, épidurale, rachidienne ou causale). Comité ad hoc composé des Docteurs D Bourbeau, F Turcotte, M-C Lemonnier, A Papageorgiou et L Perreault pour le Comité d'inspection professionnelle de la Corporation professionnelle des médecins du Québec, Montréal, 1^{er} juin 1992, 2 p.
- (5) Lettre de l'Association des pédiatres du Québec adressée au docteur A Lapierre, Secrétaire général adjoint, Corporation professionnelle des médecins du Québec, signée par le docteur M Guay, Président, 25 septembre 1992.
- (6) Lettre de la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec adressée au docteur A Lapierre, Secrétaire général adjoint, Corporation professionnelle des médecins du Québec, signée par le docteur G des Rosiers, Directeur de la formation professionnelle, 6 octobre 1992.
- (7) Lettre de l'Association des anesthésistes-réanimateurs du Québec adressée au docteur A Lapierre, Secrétaire général adjoint, Corporation professionnelle des médecins du Québec, signée par le docteur J Demers, président, 11 septembre 1992.
- (8) Lettre de la Direction des affaires juridiques, Santé et Services sociaux, Direction générale des affaires juridiques, ministère de la Justice adressée à monsieur É Laplante, Secrétaire, Comité consultatif en médecine génétique, signée par M^e S Ouellet, avocate, 14 juillet 1993.
- (9) Lettre de Pouliot, Caron, Prévost, Bélisle, Galarnau, avocats, adressée au docteur J Brière, Secrétaire général adjoint, Corporation professionnelle des médecins du Québec, signée par M^e G Pouliot, avocat, 5 avril 1994.
- (10) Note de service adressée à Mme B Junius, Directrice, Service des communications, Collège des médecins du Québec, ayant pour objet : Normes relatives aux examens de dépistage chez certains patients hospitalisés, signée par le docteur J Brière, Secrétaire général adjoint, Collège des médecins du Québec, 31 janvier 1995.

- (11) CPMQ. Extrait de *Le Collège*, Vol. xxxvi, No 3, octobre 1996, p. 29.
- (12) Compte rendu de la rencontre pour la Génétique de laboratoire. Projet Implantation TDLims dans les laboratoires du CHUQ, 25 octobre 2001, 11 h, CHUQ, Québec, 1 p.
- (13) Jacob R, Laflamme N. *Programme québécois de dépistage sanguin des maladies génétiques du nouveau-né*, Devis d'évaluation, version révisée. Direction Systèmes de soins et services, Institut national de santé publique du Québec, Québec, 27 octobre 2004, 11 p.
- (14) RMGQ. L'hérédité et votre bébé. Dépliant rédigé en français et en anglais en mode recto-verso. RPD-98.
- (15) RMGQ. Dépistage de maladies métaboliques héréditaires, Instructions au médecin pour le prélèvement de sang. Carton rédigé en français et en anglais en mode recto-verso, non daté. RPC-11-12-13-14 (12).
- (16) RMGQ. Le prélèvement de sang sur papier buvard (2 heures ou plus après un boire). Document non daté, 2 p.
- (17) RMGQ. Mémorandum ayant pour sujet : Prélèvements sanguins sur papier buvard pour le dépistage néonatal, signé par le docteur Claude Laberge, Responsable, Programme de dépistage sanguin, 4 juin 2003.
- (18) Communication personnelle avec le docteur Yves Giguère, *Programme québécois de dépistage sanguin des maladies génétiques chez le nouveau-né*, juin 2005.
- (19) Communication personnelle avec madame Linda Vallée, chef du Service des opérations comptables au CHUS, novembre 2005.

2 MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE

Les éléments qui suivent sont en partie extraits du devis d'évaluation (1) proposé par l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) et accepté par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) à l'automne 2004, d'un rapport de stage (2) réalisé à l'INSPQ par une étudiante de l'École nationale d'administration publique (ÉNAP) à Montréal, au cours de l'automne 2004 et du printemps 2005, et sont complétés d'éléments puisés dans la littérature scientifique pour l'évaluation de la pertinence des maladies dépistées, de la performance et de la viabilité de ce programme. À noter que les éléments de cadre conceptuel spécifiques à chacun des trois volets de l'évaluation sont présentés respectivement dans les chapitres 3 (Évaluation de pertinence), 4 (Évaluation de performance) et 5 (Évaluation de viabilité).

2.1 CONCEPTS DE L'ÉVALUATION

2.1.1 Le programme

Cette évaluation porte sur le *Programme québécois de dépistage sanguin des maladies génétiques chez le nouveau-né* (PQDSNN). Le but de ce programme est de réduire la morbidité et la mortalité associées à certaines maladies où l'intervention dans les premiers jours suivant la naissance peut faire une grande différence pour le pronostic. L'atteinte de ce but passe par l'accès, pour tous les nouveau-nés, à des services de dépistage et une prise en charge de qualité.

2.1.2 Les maladies dépistées

Depuis les premières années du programme, les trois maladies dépistées sont la phénylcétonurie (et l'hyperphénylalaninémie, variante un peu moins sévère de la phénylcétonurie mais nécessitant un suivi) (1969), la tyrosinémie (1970) et l'hypothyroïdie congénitale (1974). Bien que la pertinence de procéder à ces dépistages ne semble pas remise en question par les différents acteurs concernés (incluant la clientèle), sa documentation est nécessaire pour permettre une évaluation complète du programme de dépistage.

2.1.3 Les volets de l'évaluation

2.1.3.1 Évaluation de pertinence

L'évaluation de pertinence examine les justifications de l'existence du programme de dépistage. La pertinence peut être appréciée à partir d'un ensemble de critères relatifs au problème de santé dépisté, aux tests disponibles, aux traitements applicables, à l'acceptabilité des interventions ainsi qu'à l'équilibre des bienfaits, risques et coûts attachés à l'ensemble du programme.

2.1.3.2 Évaluation de performance

Non seulement la décision de mettre en place un programme de dépistage systématique doit-elle être justifiée mais il faut aussi, dans la pratique, qu'il atteigne des résultats satisfaisants. Compte tenu de l'importance du programme de dépistage de maladies génétiques pour tous les nouveau-nés au Québec et de l'ampleur des efforts consentis pour contrer les maladies dépistées actuellement, il apparaît important de dresser un portrait de la performance du programme actuel qui pourra éventuellement servir de base au développement d'un plan complet d'évaluation/surveillance du programme de dépistage sanguin néonatal. Cette évaluation devrait permettre de savoir si les actions considérées comme efficaces sont posées et si les buts visés lors de l'élaboration du programme sont atteints. L'évaluation devrait aussi permettre de suivre les progrès faits ou à faire à tous les niveaux d'intervention et profiter à tous les intervenants engagés dans ce programme, incluant les nouveau-nés et les parents. Enfin, l'évaluation devrait permettre de consigner de façon régulière les progrès réalisés aux niveaux provincial, régional et local.

2.1.3.3 Évaluation de viabilité

L'évaluation de viabilité examine la capacité du programme de dépistage à assurer de façon constante une performance adéquate et à s'adapter aux changements des connaissances, de la technologie et de son environnement. La viabilité peut être appréciée par l'examen des arrangements actuels du programme en matière de cadre de gestion, d'imputabilité et de reddition de compte, l'examen des mécanismes d'assurance qualité mis en place, de même que l'analyse des enjeux qui confrontent le programme au regard de sa pérennité.

2.2 COLLECTE ET ANALYSE DES DONNÉES

2.2.1 Documentation à partir de la littérature

La méthode suivie pour évaluer la pertinence du programme de dépistage comprend trois démarches : 1) le choix de critères d'analyse; 2) la documentation des différents aspects de la maladie, des tests de dépistage et tests diagnostiques, ainsi que des traitements disponibles, ce qui permettra l'application des critères d'évaluation pour chacune des maladies dépistées par le programme; et 3) la revue des recommandations et politiques existantes sur ces dépistages. Ainsi, bien que les trois maladies soient dépistées à partir du même prélèvement et des mêmes ressources, la pertinence du dépistage de chacune d'elles constitue une question distincte.

Depuis plus de 30 ans, les principes de Wilson et Junger (3) sont utilisés pour analyser la pertinence d'un programme de dépistage systématique. Ces principes ont récemment été mis à jour par le *National Screening Committee (NSC)*. Ce comité qui regroupe de nombreux experts et les *Chief Medical Officers* des quatre juridictions composant le Royaume-Uni a pour mandat principal de conseiller les responsables politiques sur l'utilisation du dépistage dans le *NHS* britannique (voir le mandat à l'adresse suivante : <http://www.doh.gov.uk/nsc>).

La sélection des critères pour l'évaluation des trois volets du programme a aussi fait l'objet d'une validation par un comité d'experts (voir la composition du comité consultatif à la page II).

Quatorze critères d'analyse proposés par le NSC sont retenus pour le volet **pertinence**. Ces critères concernent à la fois le problème de santé, le test de dépistage, le traitement et le programme lui-même. Plusieurs des critères sélectionnés pour la pertinence seront également appliqués dans l'évaluation du volet **performance**, mais en les appliquant sur les résultats obtenus à partir des données du programme québécois. Enfin, les critères non retenus pour l'évaluation du volet pertinence concernent le programme lui-même, en ce qui a trait à son assurance qualité, sa gestion et son développement, et sont appliqués dans le cadre du troisième volet, soit la partie **viabilité** de l'évaluation du programme.

L'objectif de la recherche documentaire est de réunir l'ensemble de la littérature pertinente qui permettra d'apprécier si le programme répond aux critères d'évaluation sélectionnés pour chacune des trois maladies et dans chacune de ses dimensions évaluées. Tel que mentionné antérieurement, la documentation a été réalisée selon les différents aspects : la maladie, les tests disponibles, les traitements et le programme. Une revue des synthèses de littérature existantes utilisant des approches d'examen des données probantes a été effectuée pour documenter l'application des critères.

L'examen des politiques appliquées ailleurs et des recommandations concernant le dépistage néonatal est aussi utile pour juger de la pertinence, de la performance et de la viabilité du programme. Leur comparaison permet de faire émerger les points de consensus et de divergence.

La recherche de la littérature grise (non indexée dans les bases de données d'articles scientifiques) sur les programmes québécois et d'ailleurs, est très importante. Les sites Internet des différents gouvernements ont été consultés, ainsi que différentes associations médicales qui ont fait des recommandations et établi des normes à ce sujet. Les sites gouvernementaux ont également été consultés en vue de réaliser la documentation portant sur les politiques et les pratiques actuelles de dépistage universel néonatal concernant ces maladies, surtout au Canada, aux États-Unis et au Royaume-Uni (Santé Canada, *UK Department of Health*, *US Department of Health & Human Services*, *NHS and Department of Public Health Sciences*, etc.), mais aussi en d'autres pays développés.

Les critères et les indicateurs sélectionnés pour l'évaluation de performance du programme de dépistage s'inspirent de d'autres initiatives comparables prises dans d'autres domaines ou dans d'autres endroits et des différentes recommandations et lignes directrices sur le dépistage néonatal. La communauté internationale (*World Health Organization* (4), *International Society for Neonatal Screening* (5)) a établi des lignes directrices concernant le dépistage néonatal sur les plans de l'organisation, de l'éthique et de la recherche. D'autres associations et pays se sont également penchés sur les différentes activités du dépistage néonatal et ont émis des recommandations et des standards pour s'assurer de l'atteinte des buts du dépistage (*Canadian Task Force* (6) (7), *US Preventive Task Force* (8) (9), *National Screening Committee* du Royaume-Uni (10), *Association of Women's Health, Obstetric and*

Neonatal Nurses, (AWHONN) (11) et l'Australie (12). Enfin, les soins/traitements et suivi des patients atteints sont également au coeur des préoccupations de notre système de santé.

Pour l'évaluation de viabilité du programme de dépistage sanguin, la référence principale pour l'identification des critères d'appréciation est le *National Screening Committee (NSC)* du Royaume-Uni (10). Ces travaux sont complétés de recommandations formulées par d'autres organismes nationaux et internationaux tels que le *Nuffield Institute for Health* (13), l'*International Society for Neonatal Screening* (5), l'*Human Genetics Society of Australasia* (12) et un groupe d'experts américains qui a fait un travail similaire à celui du Royaume-Uni au printemps 2005, soit celui de mettre à jour des recommandations en matière de programmes de dépistage pour l'*American College of Medical Genetics* (14).

2.2.2 Sources de données complémentaires

Pour l'évaluation de performance du programme, outre la littérature, deux sources de données sont utilisées. Il s'agit de :

1. données extraites de la base de données créée pour les fins du programme de dépistage sanguin; ces données sont transmises à l'équipe d'évaluation sous forme de tableaux agrégés, à l'aide du logiciel Excel. Bien que le dépistage québécois pour les trois maladies ait débuté, respectivement, en 1969, 1970 et 1974, il est important de mentionner que les données plus détaillées requises pour le calcul des indicateurs ne sont disponibles que d'avril 1984 à mars 2004, les données antérieures à 1984 n'étant pas accessibles dans la base actuelle des données du programme;
2. données recueillies par entretiens téléphoniques auprès d'un échantillon des centres hospitaliers, de la totalité des maisons de naissances et des centres de référence, pour pallier à certains indicateurs ne pouvant être calculés, faute de données dans le système d'information du programme de dépistage sanguin.

Cette série d'entretiens a été réalisée au cours de l'été 2005. Pour les centres hospitaliers, il a été convenu de communiquer avec les six établissements dont le volume d'accouchements était, en 2000-2001², de 3 000 et plus; sept centres dont le volume d'accouchements se situait entre 1 000 et 2 999 (dont 3 centres entre 2 000 et 2 999 accouchements et 4 centres entre 1 000 et 1 999 accouchements) et sept centres dont le volume d'accouchements était de moins de 1 000 par année (dont 4 centres entre 500 et 999 accouchements et 3 centres dont le volume était de moins de 500 accouchements par année); tout en ayant le souci de couvrir l'ensemble des régions du Québec. Tous ces critères ont été respectés à l'exception de la région sociosanitaire 18 (Terres-Cries-de-la-Baie-James) où aucun établissement n'a été contacté³. Également, nous avons communiqué avec les sept maisons de naissances du Québec qui participent toutes au programme de dépistage sanguin. Enfin, les cinq centres de référence du Québec (2 à Montréal, 1 à Sherbrooke, 1 à Québec et 1 à

2. Données disponibles sur le site web du ministère de la Santé et des Services sociaux, Québec, à l'onglet Statistiques/Accouchements et naissances, section G- Accouchements selon l'établissement et la région où la femme a accouché, Québec, 2000-2001.

3. En 2000-2001, un seul établissement dans cette région rapportait un total de 28 accouchements.

Chicoutimi) ont également été rejoints. Les questionnaires détaillés (voir l'Annexe 1) ont permis de compléter les informations entourant le programme de dépistage sanguin, à la fois pour l'évaluation de performance et pour l'évaluation de viabilité du programme.

Le tableau 1 de la page suivante illustre la répartition des centres d'accouchements du Québec qui ont été rejoints au cours de l'été, selon le volume d'accouchements (pour les centres hospitaliers) et selon la région sociosanitaire couverte.

Pour l'évaluation de viabilité du programme, outre l'identification de critères à partir de la littérature, quatre sources ont été utilisées pour recueillir des données de nature qualitative :

1. première série d'entrevues (voir le questionnaire détaillé à l'Annexe 1) réalisées auprès d'acteurs clés entourant le programme : équipe de dépistage, représentants de la Direction des services professionnels (DSP) et de l'administration du Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), représentants de l'organisme fiduciaire soit le Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS), représentants du Collège des médecins du Québec (CMQ) et du MSSS, médecins spécialistes des centres de référence. Cette première série d'entrevues, semi-dirigées, a été réalisée en « face-à-face » au cours de l'automne 2004 et de l'hiver 2005. Les entrevues, d'une durée moyenne de deux heures, ont été enregistrées et retranscrites sous forme résumée pour les fins de l'analyse. Toutes les personnes rencontrées ont été informées avant la rencontre du but et de la durée approximative de l'entrevue, des sujets abordés, de la confidentialité assurée de l'information enregistrée;
2. deuxième série d'entrevues téléphoniques auprès des infirmières-chefs et assistantes-infirmières-chefs en périnatalité dans les hôpitaux, auprès des responsables des maisons de naissances et auprès des médecins spécialistes des centres de référence pour le programme (même source de données que pour l'évaluation de performance);
3. observations sur le terrain (au centre de dépistage au CHUQ);
4. prise de connaissance de documents et notes complémentaires portant sur l'un ou l'autre des éléments du programme.

Tableau 1 – Répartition des centres hospitaliers et des maisons de naissances rejoints, selon le volume d'accouchements et selon la région sociosanitaire d'appartenance

Volume d'accouchements	3 000 et plus	1 000 – 2 999		Moins de 1 000		Maisons de naissances
		2 000 à 2 999	1 000 à 1 999	500 à 999	< 500	
Région						
01 : Bas-Saint-Laurent				X		X
02 : Saguenay-Lac-Saint-Jean			X			
03 : Capitale-Nationale	X					
04 : Mauricie et Centre-du-Québec				X		X
05 : Estrie		X				X
06 : Montréal	X X X X					X X
07 : Outaouais		X				X
08 : Abitibi-Témiscamingue				X		
09 : Côte-Nord				X		
10 : Nord-du-Québec					X	
11 : Gaspésie-Iles-de-la-Madeleine					X	
12 : Chaudière-Appalaches			X			X
13 : Laval	X					
14 : Lanaudière			X			
15 : Laurentides			X			
16 : Montérégie		X				
17 : Nunavik					X*	
18 : Terres-Cries-de-la-Baie-James						
Total	6	3	4	4	3	7

* Offre les services médicaux, infirmiers et de sages-femmes dans l'établissement.

RÉFÉRENCES

- (1) Jacob R, Laflamme, N. *Programme québécois de dépistage sanguin des maladies génétiques du nouveau-né*, Devis d'évaluation, version révisée. Direction Systèmes de soins et services, Institut national de santé publique du Québec, Québec, 27 octobre 2004, 11 p.
- (2) Lam TL. Évaluation de la viabilité du *Programme québécois de dépistage sanguin des maladies génétiques du nouveau-né*. Enquête auprès des personnes impliquées dans la genèse et la mise en oeuvre du programme. Rapport présenté dans le cadre d'un stage à l'Institut national de santé publique du Québec (ENP 7968), Université du Québec, École nationale d'administration publique, Montréal, mars 2005, 56 p.
- (3) Wilson JM, Junger YG. Principles and practice of screening for disease. WHO, Geneva. Public Health Paper 1968;34.
- (4) WHO, Proposed International Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetics and Genetic Service, 2004, 15 p.
- (5) International Society for Neonatal Screening, ISNS General Guidelines for Neonatal Screening. <http://isns-neoscreening.org/FactSheets/Guidelines.htm>, 2005, 4 p.
- (6) Feldman W. Screening for phenylketonuria. In: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care, Health Canada, Ottawa, 1994;17:180-8.
- (7) Beaulieu M. Screening for congenital hypothyroidism. In: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care, Health Canada, Ottawa, 1994;18:190-4.
- (8) U.S.Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services: Second Edition. Screening for Phenylketonuria, 1996;44:8 p.
- (9) U.S.Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services: Second Edition. Screening for Congenital Hypothyroidism, 1996;45:5 p.
- (10) National Screening Committee, The NSC Criteria, The criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme, 2004; 2 p. http://www.doh.gov.uk/nsc/library/lib_ind.htm
- (11) Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses (AWHONN), National Standards for Newborn Screening, Policy Position Statement, 2005.

- (12) The Human Genetics Society of Australasia - The Royal Australasian College of Physicians (HGSA-RACP) Newborn Screening Policy, 2004; 5 p.
<http://www.hgsa.com.au/Word/HGSApolicyStatementNewbornScreening0204-18.03.04.doc>
- (13) Nuffield Institute for Health, Quality management for screening : Report to the National Screening Committee, University of Leeds, UK, 1999;133 p.
- (14) American College of Medical Genetics. Newborn screening : toward a uniform screening panel and system, 2005, 329 p. www.mchb.hrsa.gov/screening/

3 ÉVALUATION DE PERTINENCE DES MALADIES DÉPISTÉES DANS LE CADRE DU PROGRAMME QUÉBÉCOIS DE DÉPISTAGE SANGUIN NÉONATAL

3.1 CADRE CONCEPTUEL DE L'ÉVALUATION DE PERTINENCE

La méthodologie générale suivie pour l'évaluation du programme québécois de dépistage sanguin est présentée au chapitre 2. Elle reprend les concepts de l'évaluation dans son ensemble, ainsi que la collecte et les différentes sources de données pour chacun des volets de l'évaluation. Ci-dessous, on retrouve les différents éléments du cadre conceptuel spécifique au premier volet de l'évaluation, soit l'évaluation de pertinence.

3.1.1 Critères d'évaluation du *National Screening Committee*

Le tableau 2 présente les 14 critères d'analyse retenus pour l'évaluation du **volet pertinence**. Ces critères, extraits de la liste des critères d'appréciation proposés par le *National Screening Committee (NSC)* (1) concernent à la fois le problème de santé (1.1 à 1.3), le test de dépistage (2.1 à 2.4), le traitement (3.1 à 3.3) et le programme lui-même (4.1 à 4.4).

Tableau 2 – Critères d'évaluation proposés par le *National Screening Committee* et retenus pour l'évaluation de pertinence de chacune des trois maladies dépistées dans le cadre du PQDSNN

N°	Critères
1	Le problème de santé
1.1	La maladie à dépister doit être un problème de santé important.
1.2	L'épidémiologie et l'histoire naturelle du problème de santé, incluant le développement de l'état latent au stade déclaré, sont comprises adéquatement et il existe un facteur de risque, un marqueur de la maladie, un état latent ou un stade symptomatique précoce qui le rendent détectable.
1.3	Toutes les interventions préventives primaires praticables et efficaces ont été mises sur pied.
2	Le test de dépistage
2.1	Le test de dépistage doit être simple, sécuritaire, précis et valide (sensible et spécifique à l'anomalie recherchée, test applicable à des grands nombres).
2.2	Les fréquences d'apparition des différentes valeurs du test pour la population cible doivent être connues et une valeur seuil pour déterminer un résultat positif doit être définie et acceptée.
2.3	Le test est acceptable par la population.
2.4	Il existe un guide convenu sur l'investigation clinique additionnelle pour les individus dont le résultat du dépistage est positif et sur les options offertes à ces individus.
3	Le traitement
3.1	Il existe un traitement ou une intervention efficace pour les patients dépistés, avec preuves à l'appui que le traitement précoce procure de meilleurs résultats que celui tardif.
3.2	Des lignes directrices fondées sur les données probantes existent pour déterminer les patients à traiter et les traitements qui leur sont appropriés.
3.3	La gestion clinique relativement au problème de santé et les résultats de la prise en charge du patient doivent être optimaux avant la participation au programme (afin d'assurer que le dépistage et son suivi sont effectués dans les meilleures conditions cliniques et administratives).
4	Le programme
4.1	L'efficacité du programme de dépistage à réduire la mortalité et/ou la morbidité a été démontrée par des études de grande qualité.
4.2	Il a été prouvé que l'ensemble du programme (test, procédures cliniques, traitement/intervention) est cliniquement, socialement et éthiquement acceptable pour les professionnels de la santé et le public.
4.3	Les avantages du programme sont jugés supérieurs à des dommages physiques et psychologiques causés par des tests, procédures cliniques et traitements.
4.4	Le coût d'opportunité du programme entier (incluant test, diagnostic, traitement, gestion, formation et assurance de la qualité) doit être jugé raisonnable par rapport aux dépenses globales pour les soins de santé requis (i.e. valeur économique du programme).

3.1.2 Documentation des critères

Une revue des synthèses de littérature existantes utilisant des approches d'examen des données probantes a été effectuée pour documenter l'application des critères. Cette documentation a été réalisée séparément pour chacune des trois maladies dépistées. Les synthèses suivantes ont été prises en compte : celles produites par le *Health Technology Assessment Programme du NHS R&D* (2) (3) (4), le *U.S. Preventive Services Task Force* (<http://www.ahcpr.gov/clinic/cpsix.htm>), chapitres 44 et 45 (5) (6), le Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (7) (8) et celle récente (2005) d'un groupe d'experts américains (9). Les articles mentionnés dans ces synthèses ont également été revus lorsque plus de détails étaient nécessaires. Les articles récents (2004, 2005) ont également été consultés.

Pour la tyrosinémie, la documentation des critères a été réalisée de façon plus approfondie. Une recherche électronique de la littérature scientifique effectuée à l'aide de *PubMed* (*MEDLINE, National Library of Medicine*) concernant les critères de pertinence, incluant les résultats de recherche sur le traitement NTBC et le succès thérapeutique, a été effectuée afin de compléter le rapport publié par l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) (10). De plus, des informations provenant de sources de littérature non indexée sur les bases de données ont été utilisées (ex. : communication personnelle, information provenant de groupes de travail ou de sociétés spécialisées). La recherche couvre la période de janvier 1998 à janvier 2005. Pour la recherche électronique, nous avons utilisé en différentes combinaisons les termes suivants: *tyrosinemia/ screening/ prevalence/ incidence/ treatment/ cost/* se limitant au genre humain et aux publications en anglais et français.

La synthèse et l'analyse portant sur l'application des critères retenus, en se basant sur cette documentation, est présentée en fin de section pour chacune des trois maladies évaluées. Concernant l'application des critères d'évaluation, il faut mentionner le cas particulier du critère 1.3 « Toutes les interventions préventives primaires praticables et efficaces ont été mises sur pied ». En effet, comme ces critères proviennent d'une grille de critères adaptée pour le dépistage populationnel en général, certains critères peuvent être plus difficiles d'application dans le présent contexte. Des précisions concernant l'application et l'interprétation du critère 1.3 seront donc ajoutées dans le texte lorsque nécessaire.

3.2 RÉSULTATS DE L'ÉVALUATION DE PERTINENCE

3.2.1 La Phénylcétonurie

Dans cette section, les résultats concernant la documentation des critères d'évaluation pour la phénylcétonurie sont présentés, ainsi que les recommandations émanant d'autres sources et les politiques actuelles concernant ce dépistage. Cette documentation est suivie d'une synthèse et analyse portant sur l'application des critères pour cette maladie.

3.2.1.1 Documentation des critères

Problème de santé

La maladie

La phénylcétonurie (PCU) est une maladie métabolique caractérisée par une élévation de la concentration de la phénylalanine (PHE) dans le sang et d'autres tissus. En l'absence de traitement précoce, presque tous les enfants atteints présenteront un retard mental sévère irréversible et des troubles neurologiques importants (5). Cette anomalie est héréditaire à transmission autosomique récessive, c'est-à-dire que les parents biologiques d'un enfant atteint sont porteurs sains d'une copie (hétérozygote) du gène muté. L'enfant PCU a hérité des deux copies mutées (homozygote) provenant de ses parents (11). La mutation cause un déficit en l'activité de la phénylalanine hydroxylase (PAH) hépatique. Cette enzyme catalyse l'hydroxylation de la phénylalanine en tyrosine. Le gène humain PAH couvre 100 kb de l'ADN génomique sur le chromosome 12 (q22-q24.1) (11). Plus de 400 mutations ont été identifiées dans différentes populations de 28 pays (12). Les mutations du gène PAH expliquent la plupart des cas (environ 98 %) où l'activité enzymatique est altérée (11).

La forme classique PCU est considérée à une concentration plasmatique de PHE supérieure à 1 000 µM et une tolérance à une diète en PHE de moins de 500 mg/jour pour le maintien d'une concentration plasmatique de PHE de moins de 300 µM. La forme non classique PCU (hyperphénylalaninémie) correspond à une concentration plasmatique de PHE inférieure à 1 000 µM et une tolérance à une diète en PHE de plus de 500 mg/jour (11). La définition utilisée au niveau du dépistage et même du diagnostic peut toutefois varier quelque peu selon les différents programmes de dépistage.

Épidémiologie

Selon le *National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement* de 2000, l'incidence de la PCU entre les années 1980 et 2000 aux États-Unis est approximativement de 1 enfant atteint pour 15 000 naissances, variant entre 1:13 500 et 1:19 000 selon l'ethnie (12). Du côté du *National Newborn Screening and Genetics Resource Center*, on fait état de 193 cas de PCU classique sur 4 033 301 naissances en 2001, soit une incidence de 1 pour 20 898 naissances (13). À cet égard, on note une incidence plus importante chez les Caucasiens et les Autochtones par rapport à celle observée chez les Noirs, les Hispaniques et les Asiatiques vivant aux États-Unis. Pour ce qui est de l'hyperphénylalaninémie, l'incidence est de 1:48 000 (12).

Au Canada, l'incidence est de 1 cas PCU pour 22 200 naissances (incidence moyenne de huit provinces du Canada pour une cohorte annuelle d'environ 400 000 naissances) (14).

Au Québec, l'incidence est semblable à la moyenne canadienne, soit 1:24 767 naissances depuis le début du programme (1969) jusqu'en avril 2004 (données non publiées du programme québécois de dépistage sanguin) et on compte pour la même période un nombre

comparable d'hyperphénylalaninémie (1:25 436 naissances), une condition moins à risque de conséquences graves mais nécessitant un suivi.

Aspects cliniques

Selon une classification proposée par Gulberg et ses collaborateurs (15) (16), la forme classique PCU (PHE plasmatique > 1 000 μM) a été subdivisée selon la tolérance à la diète pour le maintien d'une concentration plasmatique de moins de 300 μM : forme classique (tolérance à une diète en PHE de moins de 250-350 mg/jour), forme modérée (tolérance à une diète en PHE entre 350 et 400 mg/jour) et forme légère (tolérance à une diète en PHE entre 400 et 600 mg/jour). Selon cette classification, la forme classique PCU est la plus sévère des conditions associées à un déficit de l'activité de l'enzyme PAH. Lorsque non traitée, cette maladie grave s'associe cliniquement à une encéphalopathie sévère avec retard mental et des troubles neurologiques variés (ex.: épilepsie, comportement agité), un EEG anormal, de l'hypertonie musculaire ainsi qu'un défaut de pigmentation de la peau (3). Le patient ayant la forme modérée présentera un risque d'avoir les mêmes symptômes que la forme PCU classique mais à différents niveaux. De son côté, le patient atteint de la forme non PCU, c'est-à-dire une PHE plasmatique < 1000 μM (également appelée « hyperphénylalaninémie »), aurait un risque réduit et si cette concentration de PHE plasmatique est inférieure à 600 μM , le patient, même en l'absence d'une diète restrictive, aurait un développement cognitif neuropsychologique et moteur normal (17).

Habituellement, un enfant PCU non traité semble normal les premiers mois de sa vie mais montre des signes de retard mental dès l'âge de 6-12 mois et des troubles profonds vers l'âge de 2 ans. Généralement, lorsque des troubles profonds sont déjà présents en bas âge, il ne semble pas y avoir d'autres pertes de capacité dans la vie adulte, tel qu'observé par le suivi sur 20 ans de 51 patients adultes (3) (18).

Test de dépistage (méthodes d'analyse et performance)

Le dépistage s'effectue en dosant la quantité de PHE contenue dans un échantillon sanguin séché sur un papier buvard. Des standards pour des prélèvements adéquats sur papier buvard dans le cadre de programmes de dépistage néonatal ont été publiés (19). Dans les premières années des programmes de dépistage, la plupart des laboratoires de dépistage néonatal de PCU ont utilisé le test de l'inhibition bactérienne de Guthrie. Ce test est simple et peu coûteux. L'excès de PHE contenu dans l'échantillon du patient PCU renverse l'inhibition de la croissance microbienne dans le milieu de culture. Ce dosage est semi-quantitatif. La sensibilité du test peut être influencée par la prise d'antibiotiques et l'âge du nouveau-né au moment du prélèvement (l'enfant doit déjà être alimenté pour que le test soit valable). Le pourcentage de faux négatifs s'étend de 2 % à 31 % pour le premier jour de vie, de 0,6 % à 2 % au second jour et est de 0,3 % au troisième jour de vie (7).

L'analyse par fluorimétrie est maintenant la méthode la plus répandue. Elle est basée sur la réaction PHE (éluat sur un fragment de papier buvard) et la ninhydrine formant un complexe fluorescent dont la réponse fluorimétrique est augmentée par la présence du dipeptide L-leucyl-L-alanine. Le dosage est quantitatif et la prise d'antibiotiques n'interfère pas avec la

réaction. Ce test est disponible en trousse commerciale (ex.: ANILabsystems : www.anilabsystems.com). Des calibrateurs et des contrôles sont également disponibles afin d'évaluer la performance de ce test.

L'analyse par fluorimétrie est reconnue plus sensible que le test de Guthrie par son taux de faux négatifs presque nul (5). En effet, les résultats des études portant sur la performance de cette méthode démontrent une excellente sensibilité et spécificité. Généralement, les variations inter-analyse et intra-analyse sont de moins de 10 %. Dans les articles consultés (20) (21) (22) (23) (24) (25), le pourcentage de faux positifs varie entre 0,04 % et 1,4 %, tandis qu'aucun faux négatif n'est rapporté. Les cas de faux négatifs sont très rares et habituellement dus à des erreurs humaines ou techniques (26). Selon Zaffarello (27), le risque de faux positifs augmente de 48 % chez les filles, de 39 % chez les nouveau-nés prématurés et également chez les nouveau-nés de petit poids (de 4,2 % par tranche de 100 g de moins).

Au Québec, depuis le début du programme en 1969, la phénylalanine est dosée par fluorimétrie au laboratoire central (méthode maison développée au Centre hospitalier universitaire de Québec, pavillon CHUL) (14). L'échantillon à analyser est poinçonné (fragment standardisé) et placé automatiquement dans la plaque de 96 puits. En plus des échantillons, des standards et des contrôles sont intégrés à chaque analyse (contrôle de qualité interne). La fluorescence émise lors de la réaction est mesurée par le multi-détecteur « VICTOR » distribué par PerkinElmer. Au Québec, les valeurs seuils pour le diagnostic provisoire de PCU ont été publiées en 1987. Des valeurs de PHE > 212 μM (3,5 mg/dL) pour un prélèvement fait à 1 ou 2 jours de vie et de PHE > 242 μM (4,0 mg/dL) après le 2^e jour de vie étaient utilisés dans le dépistage de la PCU (14). La valeur seuil utilisée aujourd'hui par le programme de dépistage néonatal du Québec, pour la référence à un médecin, est 220 μM pour un pourcentage de faux positifs de 0,02 % (en 2002-2003, 15 faux positifs/ 71 151 enfants testés, sensibilité de 100 %, spécificité de 99,98 % et VPP de 11,8 %). Le ratio est de 8 faux positifs par vrai positif (28). L'algorithme des analyses dans le dépistage de la PHE est présenté à la figure 3 (voir la page 42).

Le diagnostic PCU s'effectue par le dosage de la phénylalanine dans le sang, tout comme pour le test de dépistage. Le nouveau-né atteint de PCU ne présente pas de signes physiques particuliers avant quelques mois de vie (16). Par contre, l'enfant présentant des niveaux de PHE élevés, même sous diète réduite en PHE (moins de 2 % des cas PCU), aura besoin de tests supplémentaires (ex.: déficit du cofacteur tétrahydrobioptérine, BH₄) pour un diagnostic différentiel (3) (11).

Au cours des années '90, la spectrométrie de masse en tandem (SM/SM) est devenue une nouvelle alternative d'analyse pour plusieurs maladies métaboliques et est maintenant utilisée dans quelques provinces canadiennes, plusieurs États américains et d'autres pays pour le dépistage sanguin chez le nouveau-né. Cette méthode permet d'isoler les molécules selon leur poids moléculaire et de les quantifier sur la base de fragments ioniques caractéristiques avec une grande sensibilité, exactitude (standard interne approprié) et précision. La spectrométrie de masse se définit comme l'étude d'ions à l'état gazeux (ionisation par gradient de champ électrique). Le système informatisé permet d'obtenir

rapidement les résultats (1 à 2 minutes par échantillon). L'avantage de cette méthode est de pouvoir analyser plusieurs métabolites sur le même échantillon et en même temps. Tout comme pour la fluorimétrie, plusieurs facteurs peuvent influencer l'interprétation des résultats obtenus par SM/SM dont les plus importants sont la méthode utilisée pour préparer les échantillons, l'âge de l'enfant lors du prélèvement et la qualité de l'échantillon séché (29).

La méthode SM/SM a une sensibilité de 100 % et une spécificité de 99,9 % (27) très élevées pour la détection d'une maladie dont la fréquence est élevée comme la PCU. Chace (29) rapporte également un pourcentage de faux positifs < 0,05 %. Dans l'ensemble, le nombre de faux positifs est diminué lorsque la méthode SM/SM est utilisée. Dans une autre étude, Chace (31) rapporte 91 faux positifs détectés par fluorimétrie et seulement 3 faux positifs par la méthode SM/SM. Lorsque le rapport PHE/Tyrosine est utilisé, un seul faux positif est détecté. Eastman (21) démontre également que le nombre de faux positifs diminue en utilisant le rapport PHE/Tyrosine, soit 12 faux positifs par vrai positif (12:1), tandis que la concentration de PHE seule détecte 48 faux positifs par cas PCU vrai positif (48:1). Il est important de noter ici qu'au Québec, tel que mentionné précédemment, le dépistage actuel de la PCU par fluorimétrie démontre un nombre de faux positifs comparable et même moindre que celui de la SM/SM, soit 8 faux positifs par vrai positif (28). Finalement, Ceglarek (20) rapporte également une diminution du nombre de faux positifs (5 fois moins) en utilisant l'analyse par SM/SM (141 faux positifs par fluorimétrie et 27 par SM/SM).

Traitement (et prise en charge médicale)

Il est primordial d'instaurer rapidement une diète pauvre en PHE (réduite en protéines) chez le nouveau-né afin d'éviter les dommages neuropsychologiques irréversibles dus à la PCU. En effet, des études démontrent qu'une intervention précoce dans les premiers jours de vie (avant 30 jours de vie) prévient les risques de dommages neurologiques qui passeront d'environ 80-90 % à 6-8 % (risque dans la population générale de 2 %) (4), tandis qu'un traitement débuté après 2 mois de vie montre une issue défavorable (3). Le traitement optimal implique donc une intervention précoce (avant 30 jours de vie) et un traitement continu tout au cours de l'enfance, de l'adolescence et même durant toute la vie du patient (les opinions varient sur ce dernier point) (11). L'allaitement maternel sera privilégié, étant moins riche en PHE (12 à 14 mg PHE par once) comparativement au lait artificiel (24 à 28 mg PHE par once) (22). Une enquête réalisée auprès de 111 centres de traitement (intervention alimentaire) des États-Unis et du Canada rapporte que 87 % des centres favorisent une diète sans PHE pour toute la vie mais que seulement le tiers des cliniciens traitent les patients au-delà de 18 ans (32). De façon générale, il est recommandé de maintenir la concentration PHE le plus près possible de la valeur normale recommandée pour le bien-être général du patient PCU, par une diète stricte sans PHE et l'utilisation de formules alimentaires médicales sans PHE (16).

La fréquence du suivi et le niveau sérique de PHE recommandés varient selon l'âge du patient. Selon les déclarations émanant de la conférence-consensus du *National Institutes of Health* de 2000 (12), il est recommandé un suivi une fois par semaine durant la première année de vie de l'enfant PCU, 2 fois par mois entre 1 et 12 ans, et une fois par mois après 12 ans. La femme PCU enceinte sera suivie 2 fois par semaine durant sa grossesse. Selon

le même consensus, il est recommandé le maintien des niveaux sériques de PHE entre 121 et 363 μM (2 et 6 mg/dL) chez le nouveau-né jusqu'à l'âge de 12 ans, afin d'assurer une issue favorable. Comme il a été démontré que le niveau de PHE est en relation avec la fonction cognitive chez l'adolescent et l'adulte, il est recommandé de maintenir ce niveau entre 121 et 908 μM (2 et 15 mg/dL) lorsque l'enfant a 12 ans. Étant donné le peu d'information sur la fonction cérébrale et le niveau de PHE après l'âge de 12 ans et du fait que le développement cérébral se poursuit à l'adolescence, il est même fortement encouragé de maintenir le niveau de PHE entre 121 et 605 μM (2 et 10 mg/dL) durant cette période (12).

Il est démontré dans la littérature que le niveau de conformité à la diète stricte sans PHE diminue avec l'âge (33) (34). Les adolescents et les adultes ont de la difficulté à maintenir une concentration sérique de PHE sous le niveau recommandé. Walter et al. (35) rapportent qu'environ 80 % des adolescents PCU entre 15 et 19 ans ont un résultat de PHE au-dessus du niveau recommandé. Des revues de littérature (7) (11) (16) rapportent que le relâchement ou l'arrêt de la diète pauvre en PHE après l'enfance peut être associé à un affaiblissement cognitif subtil (déficit de la fonction frontale, anomalies neurologiques ou déficits non marqués du QI). Par contre, le rapport du *National Health Service (NHS)* au Royaume-Uni (2) propose que l'arrêt de la diète pauvre en PHE après l'âge de 10 ans est suffisant pour empêcher une réduction substantielle des capacités cognitives et motrices.

Concernant les femmes PCU ou avec hyperphénylalaninémie, il est recommandé que ces femmes soient suivies avant conception et durant la grossesse (5) (36). Ceci ne consiste pas en une intervention « primaire », c'est-à-dire visant à prévenir des cas de PCU, mais plutôt en une intervention visant à protéger les fœtus des femmes avec PCU ou avec une hyperphénylalaninémie, en suivant et contrôlant les niveaux de PHE sanguin. Il est effectivement reconnu que des concentrations élevées de PHE chez ces femmes peuvent avoir un effet tératogène, même chez les fœtus normaux (non PCU) (37). Si la femme PCU ne suit pas une diète restrictive en PHE durant la grossesse, la concentration élevée de PHE affecte directement le fœtus (retard mental) et de façon irréversible. Dans une revue américaine des données probantes sur ce sujet (5), on rapporte que parmi les enfants nés de mère PCU n'ayant pas suivi de diète restrictive pendant leur grossesse, 90 % ont un retard mental, 75 % ont une microcéphalie, 40 à 50 % ont un retard de croissance intra-utérin et 10 à 25 % ont d'autres problèmes à la naissance. Selon les résultats d'une autre étude sur la PCU maternelle publiée en 2000 (38), les auteurs observent également un retard mental chez 47 % des enfants dont la mère avec PCU n'aurait pas atteint un contrôle métabolique de la PHE avant la 20^e semaine de grossesse. La sévérité du retard mental peut être réduite en débutant une diète pauvre en PHE lors de la grossesse (2). Toutefois, il demeure une incertitude concernant l'ampleur de la prévention de ces problèmes par la diète restrictive lors de la grossesse. En effet, certains chercheurs ont observé que cette diète ne préviendrait pas les problèmes chez tous les fœtus (39) (40) (41) (42) (43). Cependant, la prévention des problèmes liés à une grossesse PCU serait plus importante si le contrôle de la concentration de PHE était atteint avant la 10^e semaine de grossesse (44).

Programme (partie du programme concernant la PCU)

L'efficacité de l'intervention précoce, c'est-à-dire la diète réduite en PHE, sur le QI du patient PCU est démontrée. Avant que le traitement des enfants PCU par une diète réduite en phénylalanine soit recommandé au début des années '60, la plupart de ces enfants avaient un retard mental important. En 1953, une revue de la littérature rapporte que 85 % des patients PCU avaient un QI inférieur à 40 et 37 %, un QI inférieur à 10 (45). Depuis que la diète est instaurée comme traitement privilégié après la naissance, différentes études soutiennent l'efficacité du programme de dépistage de la PCU (3) (4) (5), surtout lorsque la diète est débutée rapidement. Dans une étude ayant évalué 111 enfants de 4 ans (46), les auteurs ont observé un QI moyen de 95 chez les enfants pour lesquels la diète a débuté durant le premier mois de vie, comparativement à un QI de 85 chez ceux dont le traitement a débuté entre le 31^e et le 65^e jour. Même si l'efficacité du traitement par diète n'a jamais été prouvée par de grandes études cliniques contrôlées, les observations contrastantes entre le développement des enfants suivant un traitement par diète et, historiquement, les enfants n'ayant pas de traitement constituent des données probantes importantes (5).

Le dépistage de la PCU fait partie du programme québécois de dépistage sanguin chez le nouveau-né depuis 1969. Idéalement, l'échantillon de sang sera pris de 24 à 36 heures après l'ingestion de protéines et au plus tard à 48 heures de vie. Dans les cas de congé précoce, de transfert ou de transfusion sanguine, un échantillon devrait toujours être fait avant le départ ou la transfusion du nouveau-né. L'échantillon ne répondant pas aux critères devrait être répété (47).

Concernant l'acceptabilité du programme de dépistage de la PCU par les professionnels de la santé, on note qu'au Québec, le Collège des médecins du Québec (CMQ) appuie le programme de dépistage génétique sanguin chez les nouveau-nés. Cet appui se manifeste de deux façons : 1) le test pour le dépistage de la PCU est accepté comme test de routine chez le nouveau-né; il ne nécessite pas de consentement écrit des parents bien qu'ils conservent leur droit de s'opposer à ce test; 2) le CMQ autorise le personnel de l'équipe de dépistage à contacter directement les parents sans l'intermédiaire du médecin traitant lors d'un résultat positif (référence au spécialiste ou prise en charge du nouveau-né) ou lors de la reprise du test (48). Par cette approche, le délai entre le test et la prise en charge (début du traitement) est réduit. En effet, les parents d'un nouveau-né identifié positif au dépistage sont immédiatement rejoints et référés à un centre de médecine génétique (centre de référence).

Au niveau de la population québécoise, le dépistage de maladies métaboliques / génétiques semble bien accepté. En effet, deux éléments nous permettent de conclure que le programme de dépistage néonatal sanguin semble bien accepté par la population, soit : 1) bien que les parents n'ont peut-être pas tous l'information concernant le PQDSNN en temps opportun, bien peu de gens se sont prévalus de leur droit d'opposition (99 % de couverture) et 2) en comparaison, il y a une très bonne participation (90 %) des parents au programme de dépistage génétique urinaire pour lequel le consentement est explicite et l'implication des parents, plus grande (à 3 semaines de vie du nouveau-né, les parents doivent prendre le prélèvement urinaire eux-mêmes et l'envoyer par la poste pour que les tests soient complétés).

Toutefois, bien que le dépistage ait des effets bénéfiques importants et semble généralement bien accepté, il peut entraîner des problèmes psychologiques et d'anxiété chez les parents. Ceux-ci seront exposés à une période de stress entre le résultat du premier test positif (ou faux positif) et le second test de confirmation, même si le délai est court. Il a été également suggéré que les faux négatifs réduisent le niveau d'alerte des parents pour les symptômes de la maladie en question. Par contre, une revue des recherches touchant l'impact psychologique d'un dépistage néonatal indique que les bénéfices psychologiques d'un dépistage sont supérieurs aux coûts rencontrés (2) (3).

Les différentes publications concernant le rapport coûts/bénéfices du programme de dépistage pour la PCU (et la PCU combinée à l'HC) soulignent que les bénéfices sont supérieurs aux coûts associés au programme. Le *Health Technology Assessment (HTA)* du Royaume-Uni a évalué le coût/bénéfice du dépistage néonatal de la phénylcétonurie (3). Dans ce dernier rapport, il est conclu que le programme de dépistage combiné PCU et HC a largement atteint les objectifs fixés et est rentable. De plus, dans une revue de 13 études portant sur les coûts et bénéfices d'un dépistage néonatal de la PCU, Lord et ses collaborateurs (49) concluent qu'il est valable au point de vue financier de faire le dépistage de la PCU au Royaume-Uni. Toutefois, les auteurs soulignent que l'étude n'est pas nécessairement généralisable à d'autres pays.

Au Québec, les résultats d'une analyse coûts/bénéfices du programme de dépistage sanguin néonatal ont été publiés en 1985 (50). Selon les estimations utilisées, les auteurs rapportent qu'environ 30 millions \$ CA ont été économisés (bénéfices économiques nets incluant la réassurance, c'est-à-dire assurance du risque par un tiers) de 1969 à 1985 par le programme de dépistage pour la phénylcétonurie et l'hypothyroïdie congénitale. Toutefois, les bénéfices seraient particulièrement dus au dépistage de l'HC, maladie plus fréquente que la PCU.

Récemment, une analyse coût-efficacité concernant l'utilisation de la spectrométrie de masse en tandem pour le dépistage de maladies métaboliques a été réalisée par l'*HTA* du Royaume-Uni. Cette évaluation conclut que le dépistage de la phénylcétonurie seule ne serait pas rentable avec cette nouvelle technologie, mais que combinée au dépistage du déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD), cette méthode serait rentable pour 50 000 à 60 000 analyses/année (2).

3.2.1.2 Recommandations émanant d'autres sources et politiques actuelles

Au Canada, des recommandations ont été publiées en 1994 et réaffirmées en 1998 par le Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (7). On recommande le dosage de la phénylalanine dans le sang de tous les nouveau-nés avant leur départ de la pouponnière. Le dépistage de la PCU est également recommandé par plusieurs groupes de travail et associations nationales et internationales telles que l'*American Academy of Pediatrics* (36) (51), un consensus américain du *National Institutes of Health* (12) et la Société européenne d'endocrinologie pédiatrique (52). Récemment, deux rapports dont un, américain, disponible sur Internet depuis mars 2005 (9) et un du Royaume-Uni publié en mars 2004 (2) ont examiné la pertinence du dépistage néonatal pour plusieurs maladies par

la revue des données probantes; le groupe américain se basant toutefois davantage sur l'avis d'experts. Ces deux groupes ont réaffirmé clairement la pertinence du dépistage néonatal de la PCU.

Aucune organisation majeure ne recommande le dépistage prénatal systématique pour la PCU maternelle (5). Toutefois, il est recommandé que les femmes PCU ou avec hyperphénylalaninémie soient référées et suivies avant la conception.

Le dépistage de la phénylcétonurie est bien instauré dans plusieurs pays industrialisés, et ce, depuis les années '60 ou '70.

- Aux États-Unis, les programmes de dépistage varient selon les États. Cependant, tous les États ont un programme de dépistage pour la PCU bien implanté. Sur les 50 États et un district, 32 utilisent le dosage par SM/SM pour ce dépistage de la PCU (13).
- En Europe, plus de 40 pays participent à des programmes de dépistage néonatal dont 33 dépistent la phénylcétonurie (53).
- En Australie/Nouvelle-Zélande, la PCU est également dépistée de façon systématique chez tous les nouveau-nés (54).
- Au Canada, le dépistage de la PCU s'effectue également dans toutes les provinces et territoires (55); trois provinces utilisent la SM/SM. Au Québec, le dépistage de tous les nouveau-nés pour la PCU a débuté en 1969.

Concernant le test à utiliser pour le dépistage de la PCU, les membres du comité consultatif de la présente évaluation (voir la liste au début du présent rapport, page II) s'entendent pour dire que le test de dépistage actuel (par fluorimétrie) utilisé au Québec est très sensible, spécifique et peu dispendieux. Toujours selon les membres de ce comité, il n'y aurait présentement pas d'avantage à dépister la PCU par spectrométrie de masse en tandem plutôt que par la méthode actuelle. Ces personnes sont d'avis que l'utilisation de la SM/SM deviendrait avantageuse advenant le cas où il y aurait ajout de maladies (dépistables également par SM/SM) au programme de dépistage québécois. À cet égard, l'évaluation coûts/bénéfices de l'utilisation de la spectrométrie de masse en tandem pour le programme de dépistage actuel et avec l'ajout de certaines maladies est en cours de réalisation par l'AETMIS, dans le cadre d'un nouveau mandat du MSSS.

3.2.1.3 Synthèse et analyse

Le problème de santé

La phénylcétonurie est une affection grave et représente un problème de santé important. En l'absence de traitement précoce, presque tous les enfants atteints présenteront un retard mental sévère irréversible et des troubles neurologiques importants. L'épidémiologie et l'histoire naturelle de ce problème de santé sont suffisamment comprises. Cette maladie métabolique est à transmission autosomique récessive. Un défaut enzymatique entraîne une élévation de la concentration de phénylalanine (PHE) dans le sang et d'autres tissus. Le dosage de la PHE dans le sang permet de détecter cette maladie avant l'apparition des

symptômes cliniques. L'incidence est de 1 enfant atteint pour 15 000 naissances aux États-Unis. Au Québec, depuis le début du programme en 1969 jusqu'en avril 2004, l'incidence moyenne de la PCU est de 1:24 767 et de 1:25 436 pour les cas d'hyperphénylalaninémie (données de dépistage non publiées). Sans un diagnostic et traitement précoces, l'enfant atteint PCU montrera des signes de retard mental dès l'âge de 6-12 mois et des troubles profonds vers l'âge de 2 ans. Concernant les interventions de prévention, il n'y a pas d'intervention primaire comme telle, mais plutôt une intervention visant à protéger les fœtus des femmes enceintes PCU ou atteintes d'hyperphénylalaninémie, afin de contrôler les niveaux de PHE sanguin au cours de la grossesse et d'effectuer les interventions appropriées.

Le test

Au Québec, comme dans la plupart des endroits où l'on dépiste la PCU maintenant, l'analyse par fluorimétrie est utilisée. Ce test de dépistage est précis, simple à effectuer et sécuritaire dans son utilisation auprès des nouveau-nés (non invasif). Le dépistage néonatal de la phénylcétonurie repose principalement sur le dosage biochimique de la phénylalanine contenue dans un échantillon sanguin séché sur papier buvard. Ce test sert également de test de confirmation pour le diagnostic. La distribution des valeurs de ce test dans la population ciblée est connue et une valeur seuil est définie et acceptée pour la détermination d'un résultat positif. Suite au dépistage, il existe des guides reconnus pour l'investigation diagnostique des personnes dont l'examen de dépistage est positif et sur les choix à offrir à ces personnes. Étant donné les nouveaux développements technologiques, il est maintenant pertinent de se poser la question concernant le recours possible à la spectrométrie de masse en tandem comme test de dépistage dans notre contexte québécois, et ce, même si la performance rapportée de cette dernière méthode est très similaire aux résultats de la méthode par fluorimétrie. L'avantage de cette technologie est de pouvoir analyser plusieurs métabolites en même temps, donc son utilisation pourrait devenir intéressante si d'autres maladies métaboliques s'ajoutaient au programme de dépistage québécois. La spectrométrie de masse en tandem pour le dépistage de la PCU est déjà utilisée dans quelques provinces canadiennes, plusieurs États américains et dans d'autres pays.

Le traitement

On dispose d'une intervention efficace pour les patients dépistés, avec des preuves que le traitement précoce apporte des avantages de santé par rapport au traitement tardif. Le traitement consiste à réduire l'apport de protéines dans l'alimentation (diète sans phénylalanine). L'intervention dans les premiers jours de vie favorisera l'issue de la maladie (prévient les risques de dommages neurologiques). Des guides appuyés sur des preuves solides existent pour déterminer les patients (enfants et adolescents) à qui des traitements sont offerts et quels sont les traitements appropriés; toutefois, il ne semble pas y avoir de consensus quant au suivi des adultes et des femmes enceintes.

La performance des professionnels de la santé dans la gestion clinique du problème de santé et les résultats obtenus chez les patients ont été optimisés avant la participation au programme. En effet, des centres de référence ont été mis en place et une Banque d'aliments spécialisés a été créée de façon à ce que les enfants dépistés aient le meilleur suivi possible. De plus, le contact direct avec les parents de l'enfant dépisté positif permet d'optimiser la rapidité de la prise en charge et des traitements.

Le programme

L'efficacité du programme de dépistage à réduire la mortalité et/ou la morbidité a été démontrée par certaines études et les observations des résultats de dépistage depuis plusieurs décennies. La longévité du programme (depuis 1969) permet de statuer que celui-ci est généralement acceptable pour les professionnels de la santé et le public.

Le dépistage néonatal permet de débiter très rapidement le traitement et la prise en charge. Bien qu'il n'y ait pas de grande étude clinique randomisée permettant de comparer les effets sur la santé des enfants dépistés précocement, dû au programme de dépistage, par rapport aux enfants diagnostiqués suite à l'apparition de symptômes cliniques, les études sur l'efficacité du traitement selon l'âge au début du traitement démontrent un effet important du diagnostic précoce, donc du dépistage avant l'apparition des symptômes. De plus, les observations contrastantes entre le développement des enfants suivant un traitement par diète et, historiquement, les enfants n'ayant pas de traitement constituent des données probantes importantes qui appuient l'efficacité du programme.

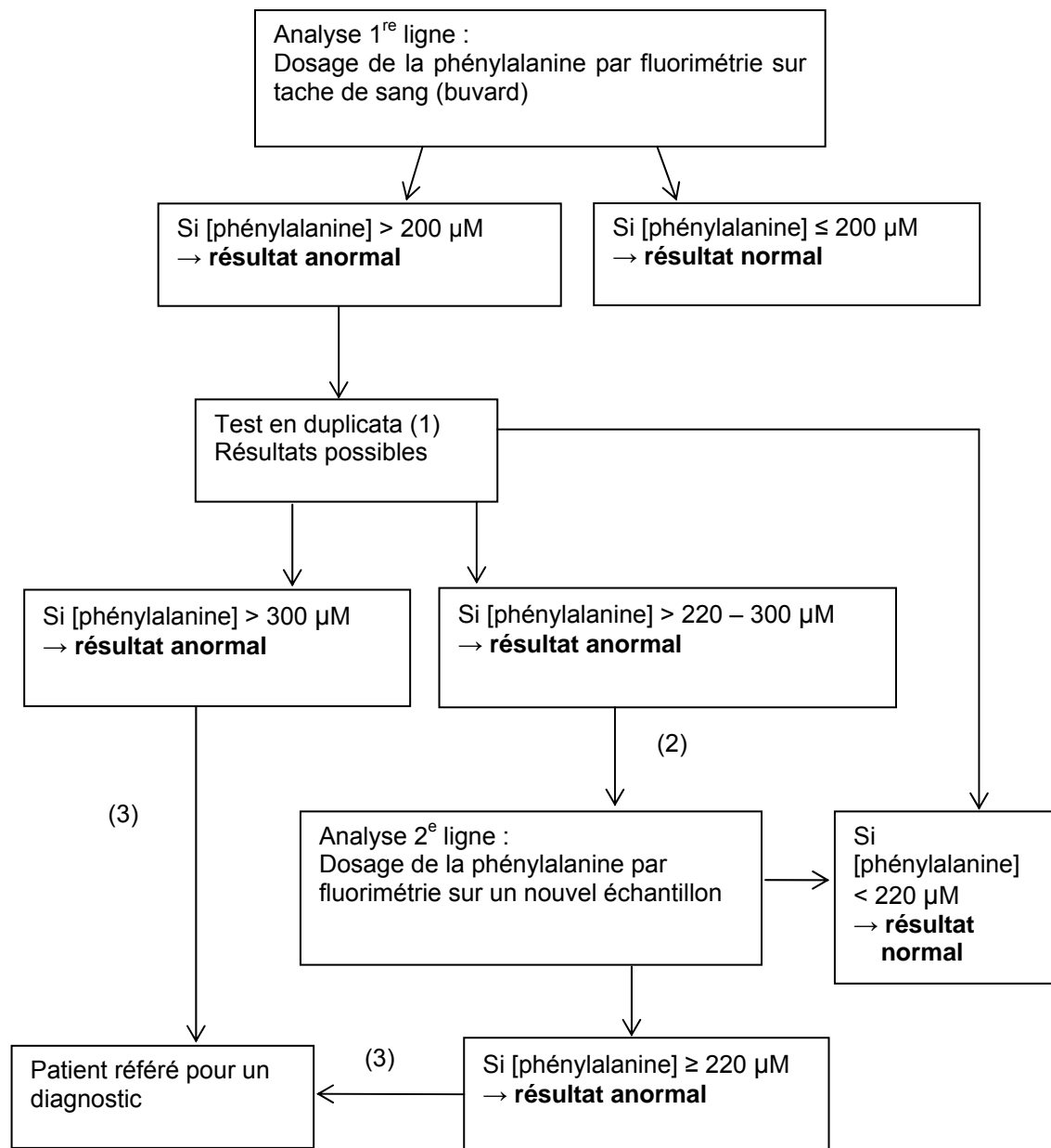
Au Québec, on peut déduire que le programme de dépistage néonatal est bien accepté par la population, particulièrement par le fait que cette même population présente un pourcentage de participation de 90 % à un programme comparable, soit le dépistage génétique urinaire, pour lequel on demande même une plus grande implication des parents. Ce dépistage est accepté et même recommandé par les différentes associations aux niveaux national et international, ainsi que par le Collège des médecins du Québec qui a reconnu ce test de dépistage de la PCU comme test de routine chez les nouveau-nés. De plus, la plupart des pays industrialisés ont mis en place des programmes pour le dépistage de cette maladie.

Les avantages cliniques, sociaux, économiques du programme de dépistage de la PCU sont jugés supérieurs aux torts, tant physiques que psychologiques, qui découlent des tests, des examens diagnostiques et des traitements.

Conclusion

Il existe des données solides démontrant que le dépistage de la PCU répond à l'ensemble des critères de pertinence et donc qu'au Québec, comme bien des pays d'ailleurs, il est pertinent de dépister cette maladie chez les nouveau-nés.

Figure 3 – Algorithme : Tests et valeurs seuils pour le dépistage de la phénylcétonurie



1. Résultats anormaux ou positifs: test supplémentaire en duplicata sur le même échantillon.
2. Analyse répétée sur un nouvel échantillon.
3. La décision de référer le patient est fonction des résultats biochimiques obtenus dans l'algorithme et du contexte clinique du nouveau-né (ex. : âge du prélèvement, type d'alimentation, prématurité, affections médicales aiguës).

3.2.2 L'Hypothyroïdie congénitale

3.2.2.1 Documentation des critères

Problème de santé

La maladie

L'hypothyroïdie congénitale (HC) se caractérise par l'absence ou une hypoplasie de la glande thyroïde à la naissance entraînant un défaut dans la production d'hormones (niveau thyroxine (T₄) faible et une augmentation de l'hormone thyrotrope hypophysaire (TSH)). L'anomalie se produit lors du développement embryonnaire entre 4 et 10 semaines de gestation (56). Cette dysgénésie thyroïdienne (événement sporadique) est responsable de la majorité des cas de HC (85 %) dont 60 % sont une ectopie, 20 % une agénésie (dont 2-3 % ont la forme familiale) et 5 % une hypoplasie. Dans un certain nombre de cas, une mutation dans un gène (ex. : PAX8, TTF1, TTF2) impliqué dans le développement de la glande thyroïde a été identifiée (57) (58). La mutation affecte la production d'hormones même si la glande thyroïde est présente. Une étude en France (59) rapporte que 2 % des patients HC avec dysgénésie thyroïdienne ont une histoire familiale positive. Pour ce groupe étudié et en considérant l'hypothèse d'une homogénéité génétique, les auteurs suggèrent que la transmission de la dysgénésie thyroïdienne est compatible avec un mode de transmission autosomale dominante et une pénétrance incomplète. Il arrive parfois que l'HC soit due à la présence d'anticorps antithyroïdiens circulants chez la mère qui inhibent temporairement (via le placenta) la fonction thyroïdienne du nouveau-né (56). Cette HC est réversible contrairement aux autres formes (ex. : dysgénésie) qui sont permanentes.

Sans traitement précoce, la plupart des enfants atteints développeront graduellement un retard de croissance, un retard mental (faible à sévère) irréversible et des dommages neurologiques et moteurs (3) (6). La croissance normale (maturation osseuse) de l'enfant et le développement du cerveau dépendront du niveau des hormones thyroïdiennes présentes.

Épidémiologie

L'incidence mondiale rapportée est de l'ordre de 1:3 000 à 1:4 000 naissances (60) (61), ce qui est similaire à celles observées en Amérique du Nord (1:3 300 à 1:4 000) (8) (62), tout comme au Canada (1:3 884) (63), au Royaume-Uni (1:3 279) (64) et en Australie (1:3 500) (65) (66). Certaines données suggèrent que cette incidence pourrait atteindre 1:141 chez les nouveau-nés trisomiques 21 (8) et s'élever à 1:250 chez les enfants de très petit poids (moins de 1 500 g) (67).

Au Québec, depuis le début de ce programme de dépistage en avril 1974 jusqu'au 31 mars 2003, 708 enfants ont été dépistés HC (48). L'incidence moyenne au Québec, depuis le début du programme jusqu'à la fin de l'an 2000, était de 1:3 455 soit 657 cas HC pour 2 270 000 naissances.

Aspects cliniques

Habituellement, un enfant HC semble normal à la naissance. Les signes cliniques peuvent apparaître après quelques mois de vie. Lorsque non traitée, cette maladie grave s'associe cliniquement à un retard mental profond et des troubles neurologiques variés (ex. : ataxie, spasticité). Selon le degré de l'atteinte, l'enfant peut présenter une diminution des habiletés motrices (perte de coordination), de la maladresse, des difficultés scolaires et des problèmes de comportement (3) (68). La maturation osseuse de l'enfant est affectée. Avant le début du programme de dépistage de l'HC au Canada, l'âge du patient au diagnostic variait d'une semaine à 5 ans ou même plus (8). À cette époque, 65 % des enfants atteints avaient un quotient intellectuel (QI) de moins de 85, tandis que 19 % avaient un QI inférieur à 15 (8). Une étude récente de l'Australie (66) a démontré que les enfants HC ont quatre fois plus de risque (RC = 4,48; IC : 1,90-10,58) d'avoir d'autres anomalies comparativement à la population générale (ex.: problèmes cardiaques). Les nouveau-nés atteints sont également plus à risque de prématurité et de petit poids. Cette étude rapporte que les nouveau-nés féminins sont plus souvent atteints que les garçons (ratio 2,5:1, RC = 2,59; IC : 1,70-3,96).

Test de dépistage (méthodes d'analyse et performance)

Le dépistage repose principalement sur le dosage d'hormones impliquées dans la fonction thyroïdienne contenues dans un échantillon sanguin séché sur un papier buvard. Depuis le début des programmes de dépistage de l'HC, deux approches différentes sont utilisées pour le dosage des hormones pour évaluer la fonction thyroïdienne. Certains groupes préconisent le test TSH et d'autres, l'analyse de la thyroxine totale (T_4). En Europe, tout comme au Canada, l'analyse de TSH seule est utilisée en première ligne pour le dépistage de l'HC, avec confirmation des cas anormaux par l'analyse de T_4 . Le test de TSH est plus facile d'utilisation que le test de T_4 . La sensibilité du test TSH, pour la forme HC primaire, est de 97,5 % et la spécificité, de 99 % (52). Le pourcentage d'analyses répétées est de 0,05 % lorsque la valeur seuil est de 15 mU/L pour l'analyse par immunofluorimétrie et 20 mU/L pour l'analyse par radioimmunologie (52). Aux États-Unis, l'analyse de la T_4 seule est favorisée tandis que la mesure de TSH sert de test de confirmation. Ces tests sont disponibles commercialement (ex. : DELFIA de PerkinElmer, détection par fluorimétrie). Des calibrateurs et des contrôles commerciaux sont également disponibles afin d'évaluer la performance de ce test. De plus, des organismes offrent la possibilité de participer à un programme de contrôle de qualité externe (ex. : CAP Surveys, consultation <http://www.cap.org/>).

Au Québec, le dépistage de l'HC a été inclus dans le programme québécois de dépistage sanguin néonatal en avril 1974. En 1972, l'équipe du docteur Jean H. Dussault de l'Université Laval a été la première à adapter la méthode radioimmunologique pour le dosage de T_4 dans l'éluat de sang séché sur papier buvard (69). Aujourd'hui, ce dépistage est réalisé par une analyse séquentielle, c'est-à-dire que le dosage de la TSH est réalisé en première ligne et pour les résultats anormaux, la T_4 est également analysée, diminuant le nombre de faux positifs (69). Le dépistage de première ligne se fait en dosant la TSH par une méthode d'immunofluorimétrie (*Time-resolved fluoroimmunoassay*, TR-FIA), en utilisant les trousseaux commerciaux DELFIA de PerkinElmer, et ce, depuis 1987. Un fragment de 3,2 mm du buvard est placé directement dans le puits de la plaque de travail préalablement

enrobée d'un premier anticorps (anti- β hTSH IgG). Un deuxième anticorps marqué à l'euprotium (anti-hTSH IgG lié à Eu) est ajouté à la solution. Après incubation et lavage, une solution d'exaltation et de dissociation (*enhancement solution*) de l'ion Eu est ajoutée. La fluorescence émise est mesurée. Une courbe standard et des contrôles sont intégrés à chaque essai. Dans le cas d'une valeur anormale au premier test (valeur seuil à 10 mU/L pour minimiser les faux négatifs), l'analyse est répétée (test en duplicata) et l'analyse de T_4 est faite sur un autre fragment (3,2 mm) du même papier buvard. Pour des résultats anormaux (> 10 mU/L), les dosages de TSH et T_4 sont répétés sur un nouvel échantillon. L'algorithme des analyses dans le dépistage de l'HC est présenté à la figure 4 (voir la page 52).

Selon *The National Academy of Clinical Biochemistry* en 2002 (70), chaque laboratoire doit établir ses propres valeurs seuils selon la méthode utilisée. Au laboratoire central d'analyses du programme de dépistage néonatal québécois, la valeur seuil utilisée pour un rappel (test répété sur un nouvel échantillon sanguin) est 15 mU/L pour l'analyse de TSH (71). La valeur seuil utilisée pour la référence pour une évaluation pédiatrique est : TSH > 30 mU/L ou TSH entre 15 et 30 mU/L et T_4 anormale pour un pourcentage de faux positifs de 0,1 % (en 2002-2003, 72 faux positifs / 71 151 enfants testés, sensibilité de 100 %, spécificité de 99,99 % et VPP de 29,4 %). Le ratio est de 2,5 faux positifs par vrai positif (28). Les enfants exposés à des agents iodés (ex. : médicament, désinfectant, agent de contraste) peuvent donner des résultats positifs. Cette HC transitoire augmente le taux de faux positifs (52). Les départs précoces de la maternité peuvent également fausser les résultats. Un prélèvement fait chez un nouveau-né âgé de moins de 24 heures augmente le risque de faux positifs (20 % avec le test TSH). Les concentrations de TSH peuvent atteindre 20 mU/L à la naissance (8). L'analyse simultanée de T_4 et TSH ou l'analyse d'un autre échantillon sanguin dans les 7 jours suivant la naissance peut réduire ce nombre de faux positifs (72).

En se basant sur les recommandations produites par l'*American Academy of Pediatrics* en 1993 (51), l'équipe du laboratoire central de dépistage au CHUL a produit deux documents sur l'évaluation diagnostique et le suivi des enfants dépistés positifs. Ces documents sont destinés aux pédiatres ne faisant pas partie des centres de référence du Québec (71). D'après les recommandations, le nouveau-né dépisté positif (avec des concentrations de T_4 basse et TSH élevée) est considéré HC jusqu'à preuve du contraire. L'évaluation diagnostique du nouveau-né consistera en :

1. une consultation immédiate (ou le plus tôt possible) en endocrinologie-pédiatrique
2. une histoire complète (incluant la grossesse) et examen physique
3. un contrôle sérique (T_4 , TSH, anticorps thyroïdiens)
4. une mesure de la maturation osseuse par radiographie
5. une scintigraphie thyroïdienne au Technétium (^{99}Tc) ou Iode (^{123}I) (51)

Traitement (et prise en charge médicale)

Traitement pharmacologique

Le traitement de l'HC assure une croissance et un développement normal de l'enfant. Le traitement consiste à prendre une forme synthétique de l'hormone thyroïde (Levothyroxine ou L-T₄). Ce médicament est sûr, efficace, peu dispendieux, facile à administrer et facile à contrôler chez le patient. Lorsque les enfants sont traités dès la naissance, leur capacité intellectuelle est préservée. Plusieurs études (73) (74), dont une au Québec (75), ont démontré une association positive entre la dose de levothyroxine utilisée dans le traitement durant la première année et l'issue du développement chez les enfants HC. Une étude récente démontre que normaliser les niveaux de TSH le plus tôt possible (moins de trois mois) est nécessaire pour un développement normal des aptitudes psychomotrices, posturales et scolaires des enfants HC (76).

Il est recommandé d'utiliser entre 10 et 15 µg/kg/jour de ce médicament pour les premiers 6 mois, 6-8 µg/kg/jour entre 6 et 12 mois et 5-6 µg/kg/jour par la suite. En fait, la dose de départ de 10-15 µg/kg/jour est ajustée par la suite selon les résultats de TSH et de T₄ (51) (72). Depuis la publication de ces recommandations, une méta-analyse des études de cohorte évaluant l'effet de la dose initiale sur le développement cognitif, la croissance ou le comportement a été réalisée (77). Les résultats ne permettent pas de statuer en faveur de recommandations envers l'utilisation de doses initiales standards de 5-10 µg/kg/jour ou plus élevées (10-15 µg/kg/jour). Les auteurs soulignent qu'il est reconnu d'intervenir rapidement mais qu'il n'existe pas de consensus sur le niveau optimal de la dose initiale à administrer. Par contre, les résultats d'une étude longitudinale indiquent que l'utilisation d'une dose initiale élevée (10-15 µg/kg/jour), tôt après la naissance, améliore le QI à l'âge de 4 ans, et ce, même chez les cas d'HC sévère, sans affecter la croissance et la maturation osseuse de l'enfant (74).

L'*American Academy of Pediatrics* a publié en 1993 un guide et des recommandations sur le traitement et le suivi des patients HC (51). Un groupe de travail de la Société européenne d'endocrinologie pédiatrique a également travaillé sur un guide de pratique pour le dépistage néonatal, le diagnostic, le traitement et le suivi des nouveau-nés HC (52) (78).

Le suivi (dosage T₄ et TSH, examen clinique) de l'enfant se fera à 2 et 4 semaines après le début du traitement, chaque mois ou aux 2 mois durant la première année, chaque 2 ou 3 mois entre la première et la troisième année et à chaque 3 et 12 mois jusqu'à ce que la croissance soit complétée (51). Il est également recommandé d'augmenter la fréquence du suivi lorsque le patient ne respecte pas la prescription (surtout observé chez les adolescents) (68) ou lorsque les niveaux de T₄ et de TSH sont anormaux (51). Un traitement adéquat pendant le suivi semble être le facteur le plus important sur le rendement scolaire des adolescents HC, même lorsque l'on tient compte de la sévérité de la maladie (79). De plus, les résultats d'une étude longitudinale suggèrent que la prise en charge conventionnelle des enfants HC détectés par un programme de dépistage néonatal mène à un développement sexuel normal et à une taille adulte normale (80).

Une étude menée au Canada démontre le besoin d'établir l'étiologie de la maladie, de normaliser les niveaux de TSH tôt après la naissance et de maintenir les niveaux hormonaux normaux durant l'enfance des enfants HC, pour prévenir une issue défavorable des fonctions intellectuelles (81).

Il a été rapporté que des facteurs parentaux (ex.: statuts socio-économique et marital, QI parental, ethnie) contribuent significativement à l'évolution de l'état de santé, indépendamment de la sévérité ou du traitement de la maladie (68).

Chez les femmes enceintes avec hypothyroïdie congénitale ou *de novo*, un suivi et les interventions appropriées seront effectués afin de contrôler les niveaux de TSH et de thyroxine (T_4). Ceci ne consiste pas en une intervention « primaire », c'est-à-dire visant à prévenir des cas d'HC, mais plutôt en une intervention visant à protéger les fœtus des femmes enceintes avec hypothyroïdie. En effet, l'hypothyroïdie non traitée chez la femme enceinte peut léser le fœtus et affecter le développement neuropsychologique de l'enfant (82). De plus, les femmes avec une thyroïdite auto-immune peuvent avoir une influence substantielle sur la fonction thyroïdienne fœtale et néonatale (les anticorps peuvent traverser le placenta et inhiber la fonction thyroïdienne) (56). Dussault (1999) a démontré que la plupart des cas d'hypothyroïdie congénitale transitoire rencontrés dans la population étudiée sont attribuables à la maladie auto-immune thyroïdienne de la mère (prévalence 20 %). L'auteur recommande une évaluation de la fonction thyroïdienne des femmes ayant un enfant avec hypothyroïdie congénitale transitoire, si cela n'a pas déjà été fait. L'auteur suggère également un dépistage de maladies auto-immunes thyroïdiennes chez la femme enceinte (69) (83). Les guides de pratique de la Société des obstétriciens et des gynécologues du Canada (SOGC) ne recommandent pas le contrôle de routine des maladies auto-immunes thyroïdiennes, de T_4 ou de TSH dans le suivi de grossesse. Par contre, la patiente présentant des antécédents familiaux, de la fatigue ou un goitre sera contrôlée pour sa glande thyroïde tout au cours de sa grossesse.

Le programme (partie du programme concernant l'HC)

Les observations contrastantes entre le développement des enfants dépistés et traités précocement (observations sur plus de 30 ans) et, historiquement, les enfants non dépistés et n'ayant pas de traitement constituent des données probantes importantes qui appuient l'efficacité du programme. Sans traitement précoce, la plupart des enfants atteints développent graduellement un retard de croissance, un retard mental irréversible et des dommages neurologiques et moteurs (3) (6). Ces complications sont devenues rares depuis l'introduction du dépistage néonatal de l'HC et du traitement précoce des enfants atteints. De plus, le dépistage est important pour pouvoir débiter le traitement précocement puisqu'en l'absence de dépistage systématique, le diagnostic clinique chez les nouveau-nés permet d'identifier moins de 5 % des enfants atteints (36).

Selon le rapport du consensus américain (6), les résultats de plusieurs études démontrent également l'efficacité du dépistage à réduire la morbidité. À cet égard, des études rétrospectives rapportent que le délai du diagnostic au traitement, à plus de 1 à 3 mois de vie, a de forts risques de causer des dommages neurologiques irréversibles. Des études

prospectives démontrent que le diagnostic et le traitement précoces des enfants HC dans les premières semaines de vie permettraient, en moyenne, un développement intellectuel normal ou près de la normale à l'âge de 5-12 ans (6).

Le dépistage de l'HC fait partie du programme québécois de dépistage sanguin chez le nouveau-né depuis 1974. Précédemment, le dépistage a fait l'objet d'un projet pilote entre 1972 et 1974.

Concernant l'acceptabilité du programme de dépistage de l'HC par les professionnels de la santé, les mêmes arguments que ceux présentés pour la PHE s'appliquent. Il s'agit de l'acceptation de ce dépistage comme test de routine par le CMQ et l'autorisation de contacter directement les parents pour la référence à un médecin ou la demande d'un prélèvement supplémentaire.

Au niveau de la population québécoise, ce programme de dépistage semble bien accepté si on se fie au taux de couverture de 99 % et à une participation de 90 % au programme de dépistage urinaire de maladies métaboliques, un programme pour lequel le consentement est explicite et où l'implication demandée aux parents est plus grande.

Pour le dépistage de l'HC, tel que déjà mentionné pour le dépistage de la PHE, le test peut entraîner des problèmes psychologiques et d'anxiété chez les parents. Ceux-ci seront exposés à une période de stress entre le résultat du premier test positif (ou faux positif) et le second test de confirmation. Il a été également suggéré que les faux négatifs réduisent le niveau d'alerte des parents pour les symptômes de la maladie en question. Toutefois, une revue des recherches touchant l'impact psychologique d'un dépistage néonatal indique que les bénéfices psychologiques d'un dépistage sont supérieurs aux coûts rencontrés (3).

Les différentes publications concernant le rapport coût/bénéfice du programme de dépistage pour l'HC (et l'HC combinée à la PCU) soulignent que les bénéfices sont supérieurs aux coûts associés au programme. Dans son évaluation économique portant sur le dépistage néonatal de l'HC, l'*HTA* du Royaume-Uni rapporte que le rapport coûts/bénéfices et le traitement précoce sont grandement favorables. Le rapport des coûts sauvés pour un dépistage versus le coût direct du dépistage est entre 1,7 et 13,8 (taux d'escompte de 5 %) (3) (30). De son côté, Delange relate que le rapport de rentabilité d'enfants non dépistés versus les enfants dépistés pour l'HC est très élevé soit, entre 7:1 et 11:1 (61). Au Québec, les résultats d'une analyse de coûts/bénéfices du programme de dépistage sanguin néonatal de la phénylcétonurie et de l'hypothyroïdie congénitale ont été publiés en 1985 (50). Selon les estimations utilisées, les auteurs rapportent qu'environ 30 millions \$ CA ont été économisés (bénéfices économiques nets incluant la réassurance, c'est-à-dire assurance du risque par un tiers) de 1969 à 1985 par le programme de dépistage pour la phénylcétonurie et l'hypothyroïdie congénitale. Finalement, une publication du Manitoba en 1987 rapporte que le coût direct de dépistage par nourrisson est de 5,50 \$ CA (1985) et 22,50 \$ en incluant les coûts indirects (84). Le rapport de rentabilité estimé est de 7,5:1 soit 24 millions \$ CA estimés pour les enfants non dépistés versus 3,2 millions \$ CA estimés pour le programme de dépistage sur 8 ans.

3.2.2.2 Recommandations émanant d'autres sources et politiques actuelles

Au Canada, des recommandations ont été publiées en 1994 et réaffirmées en 1998 par le Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (8). On recommande le dépistage de l'HC dans le sang de tous les nouveau-nés avant leur départ de la pouponnière. Le dépistage de l'HC est également recommandé par plusieurs groupes de travail et associations nationales et internationales telles que l'*American Academy of Pediatrics* (36) (51), un consensus américain du *National Institutes of Health* (12) et la Société européenne d'endocrinologie pédiatrique (52). De plus, un groupe de travail américain (9) a examiné la pertinence du dépistage néonatal pour 84 maladies, en se basant sur l'avis d'experts et certaines données probantes pour documenter leurs critères de pertinence (rapport disponible sur Internet depuis mars 2005, <http://mchb.hrsa.gov/screening/>). Les auteurs ont réaffirmé clairement la pertinence du dépistage néonatal de l'HC, en classant celle-ci au deuxième rang parmi les 29 conditions qu'ils ont identifiées comme pertinentes à dépister.

Le dépistage de l'HC est bien instauré dans plusieurs pays industrialisés, et ce, depuis les années '70 ou '80.

- Aux États-Unis, les programmes de dépistage varient selon les États. Cependant, tous les États ont un programme de dépistage de l'HC bien implanté.
- En Europe, plus de 40 pays participent à des programmes de dépistage néonatal dont 34 dépistent l'HC (53).
- En Australie/Nouvelle-Zélande, l'HC est également dépistée de façon systématique chez tous les nouveau-nés (54).
- Au Canada, le dépistage de l'HC s'effectue également dans toutes les provinces et territoires du Canada (55). Au Québec, le dépistage de tous les nouveau-nés pour l'HC a débuté en 1974.

3.2.2.3 Synthèse et analyse

Le problème de santé

L'hypothyroïdie congénitale (HC) est une maladie avec des conséquences graves et représente un problème de santé important. Sans traitement précoce, la plupart des enfants atteints développeront graduellement un retard de croissance, un retard mental faible à sévère irréversible et des dommages neurologiques et moteurs. L'incidence de l'HC au Québec est approximativement de 1 pour 3 500 naissances, soit une incidence du même ordre qu'au Canada, en Amérique du Nord et ailleurs dans le monde. L'HC se caractérise par l'ectopie (la plus fréquente), l'absence ou une hypoplasie de la glande thyroïde à la naissance entraînant un défaut dans la production d'hormones. Cette dysgénésie thyroïdienne est responsable de la majorité des cas de HC (85 %). Dans un certain nombre de cas, une mutation dans un gène du développement de la glande thyroïde peut être impliquée. On peut conclure que l'épidémiologie et l'histoire naturelle du problème de santé sont suffisamment comprises. Concernant les interventions de prévention, il n'y a pas d'intervention primaire comme telle, mais plutôt une intervention visant à protéger les fœtus

des femmes avec hypothyroïdie, c'est-à-dire celle visant les femmes enceintes avec hypothyroïdie congénitale ou *de novo* afin de contrôler leur taux de TSH, de thyroxine (T₄) et d'effectuer le suivi et les interventions appropriés.

Le test

Le dépistage repose principalement sur le dosage d'hormones impliquées dans la fonction thyroïdienne contenues dans un échantillon sanguin séché sur un papier buvard. Certains groupes préconisent le test TSH et d'autres, l'analyse de T₄ ou de TSH et T₄ combinées (utilisé au Québec de façon séquentielle). Ces analyses servent également pour le diagnostic. Le test de dépistage par dosage de TSH et/ou de T₄ sur sang séché sur papier buvard est fiable et simple à effectuer, sécuritaire dans son utilisation auprès des nouveau-nés (non invasif) et précis. La distribution des valeurs de ce test dans la population ciblée est connue et une valeur seuil est définie et acceptée pour la détermination d'un résultat positif. Il existe des guides reconnus pour l'investigation diagnostique et des interventions pour les personnes dont l'examen de dépistage est positif. L'équipe du laboratoire central de dépistage au CHUL a produit deux documents sur l'évaluation diagnostique et le suivi des enfants dépistés positifs basés sur les recommandations faites par l'*American Academy of Pediatrics*.

Le traitement

Une intervention précoce dans les premiers jours de vie prévient les risques de dommages neurologiques. Le traitement de l'HC consiste à prendre une forme synthétique de l'hormone thyroïde (Levothyroxine ou L-T₄). Ce médicament est sûr, efficace, peu dispendieux, facile à administrer et facile à contrôler chez le patient. Lorsque l'HC est traitée dès la naissance, la capacité intellectuelle de l'enfant est préservée, de même que les aptitudes psychomotrices, posturales et scolaires. Des guides appuyés sur des preuves solides existent pour déterminer les patients à qui des traitements sont offerts et quels sont les traitements appropriés. Cependant, il ne semble pas y avoir de consensus quant au niveau optimal de la dose initiale de médicament à administrer à l'enfant avec HC.

La performance des professionnels de la santé dans la gestion clinique du problème de santé et les résultats obtenus chez les patients ont été optimisés avant la participation au programme. En effet, des centres de référence ont été mis en place de façon à ce que les enfants dépistés aient le meilleur suivi possible. De plus, le contact direct avec les parents de l'enfant dépisté positif permet d'optimiser la rapidité de la prise en charge et des traitements.

Le programme

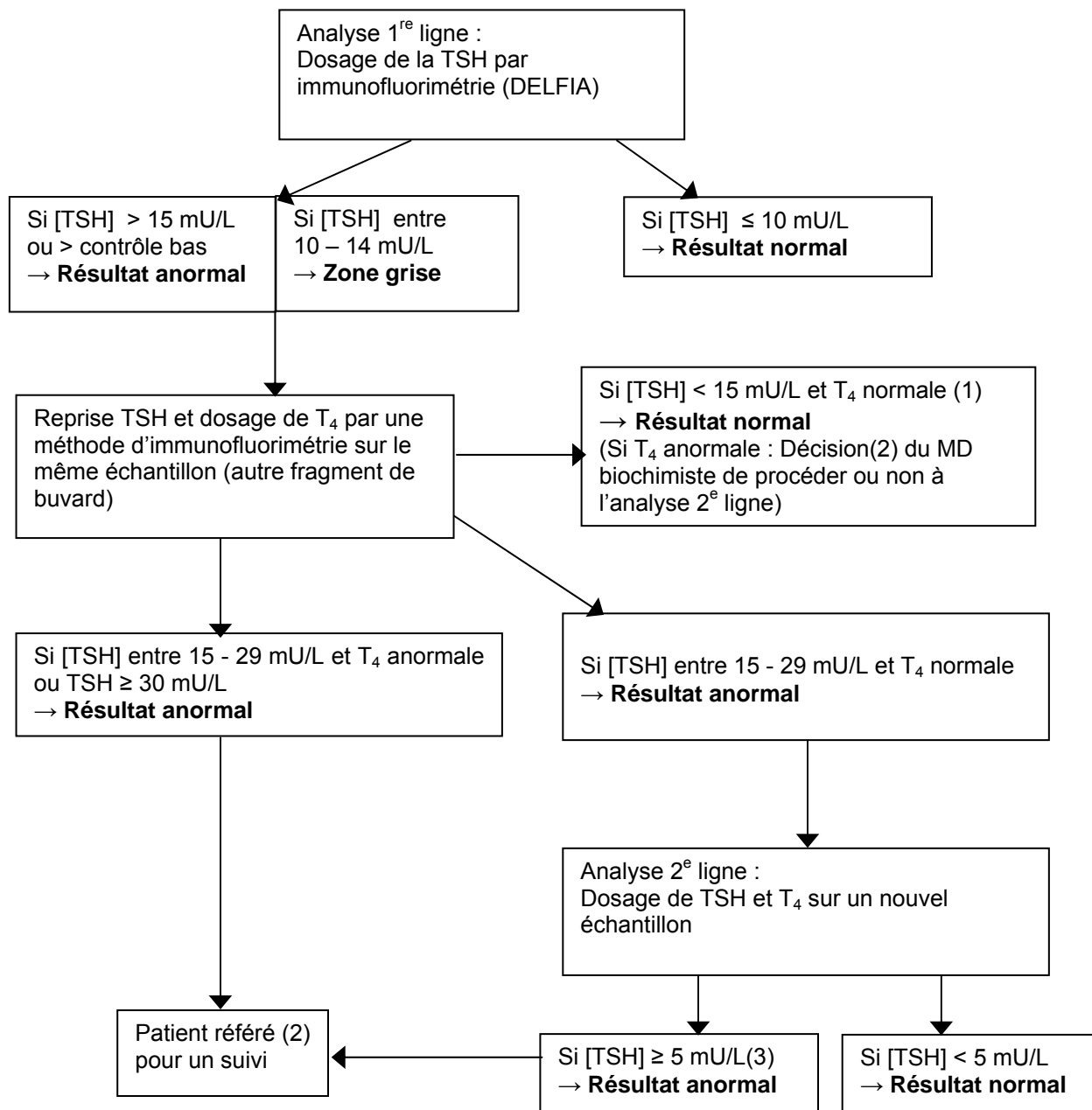
L'efficacité du programme de dépistage de l'HC à réduire la morbidité a été démontrée par plusieurs études et les observations des résultats de dépistage depuis plus de 30 ans. La longévité du programme (depuis 1974) permet de statuer que le programme est acceptable pour les professionnels de la santé et le public.

Le dépistage néonatal permet de débiter rapidement le traitement et la prise en charge. Lorsque les enfants sont traités dès la naissance, leur capacité intellectuelle est préservée. Par ailleurs, en l'absence de dépistage systématique, le diagnostic clinique chez les nouveau-nés permet d'identifier moins de 5 % des enfants atteints. Au Québec, on peut déduire que le programme de dépistage néonatal est bien accepté par la population, particulièrement du fait que cette même population fait preuve d'une grande participation (90 %) à un programme comparable, soit le dépistage génétique urinaire, pour lequel on demande une plus grande implication de leur part. Ce dépistage est accepté et même recommandé par les différentes associations aux niveaux national et international, ainsi que par le Collège des Médecins du Québec qui a reconnu ce test de dépistage comme test de routine chez les nouveau-nés. Le dépistage existe depuis plus de 30 ans et l'expérience démontre que l'ensemble du programme est acceptable pour les professionnels de la santé et le public. Les avantages cliniques, sociaux, économiques du programme de dépistage de l'HC sont jugés supérieurs aux torts, tant physiques que psychologiques, qui découlent des tests, des examens diagnostiques et des traitements. Tout comme le Canada, la plupart des pays développés ont mis en place des programmes de dépistage pour cette maladie.

Conclusion

Il existe des données solides démontrant que l'hypothyroïdie congénitale (HC) répond à l'ensemble des critères de pertinence et donc qu'au Québec, il est pertinent de dépister l'HC chez les nouveau-nés.

Figure 4 – Algorithme : Tests et valeurs seuils pour le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale



1. T₄ normale (0 - 2 jours : 120-350 nM, 3-6 jours : 86-260 nM et plus de 7 jours : 65-180 nM)
2. La décision de référer le patient est fonction des résultats biochimiques obtenus (TSH et T₄) et du contexte clinique du nouveau-né (ex. : âge du prélèvement, prématurité, affections médicales aiguës).
3. La valeur seuil de TSH est modifiée, l'âge du bébé n'étant plus le même au 2^e prélèvement.

3.2.3 La Tyrosinémie

3.2.3.1 Documentation des critères

Problème de santé

La maladie

La tyrosinémie (TYR) est une maladie métabolique caractérisée par une élévation de la concentration de la tyrosine et de ses métabolites (ex. : succinylacétone) dans le sang et l'urine. L'excrétion de la succinylacétone (SAC) est pathognomonique de la tyrosinémie. Le nouveau-né atteint aura un risque de développer de l'insuffisance hépatique, un carcinome hépatocellulaire et des crises neurologiques selon l'évolution de la maladie. Cette anomalie est héréditaire à transmission autosomique récessive, c'est-à-dire que les parents biologiques d'un enfant atteint sont porteurs sains d'une copie (hétérozygote) du gène muté. L'enfant tyrosinémique a hérité des deux copies mutées (homozygote) provenant de ses parents (10). La mutation cause un déficit en l'activité de l'enzyme fumarylacétoacétate hydrolase (FAH). Cette enzyme catalyse la dernière étape de la dégradation de la tyrosine (Figure 5 : catabolisme de la tyrosine, page 65). La FAH est exprimée abondamment dans le foie et les reins et plus faiblement dans d'autres tissus (ex. : matière blanche). Le gène FAH couvre 30-35 kb de l'ADN génomique (14 exons) sur le chromosome 15 (q23-q25) dont plus de 41 mutations ont été identifiées (85) (86). La mutation d'épissage de l'intron 12 du gène FAH (IVS12 +5g→a) explique la plupart des cas de tyrosinémie hépatorénale aussi nommée tyrosinémie héréditaire de type I dans la population canadienne française. Toutefois, une hétérogénéité clinique est observée chez des patients possédant la même mutation et aucune corrélation n'a pu être établie entre les différentes mutations et la sévérité de la maladie (87). Le phénotype de la maladie est variable et la sévérité des symptômes varie selon l'âge d'apparition de ceux-ci (88).

Épidémiologie

L'incidence dans le monde varie en général entre 1:100 000 et 1:120 000 avec un regroupement de cas principalement dans deux régions de la Scandinavie et du Québec (89). Au Saguenay-Lac-Saint-Jean, la mutation d'épissage IVS12 +5g→a est responsable de 95 % des allèles mutés et le taux de porteurs est évalué à 1:20 (1:66 au Québec) (90). Deux autres mutations (non-sens E357X et E364X) sont présentes en importance dans cette population. La mutation non-sens W262X et les deux mutations faux-sens N16I et E381G se retrouvent également dans ce groupe mais plus rarement identifiées (10) (85).

Au Québec, l'incidence depuis le début du programme en 1970 jusqu'en 1990 était de 6:100 000 (1 cas pour 16 667 naissances) et au Saguenay-Lac-Saint-Jean, de 54:100 000 (1:1 846) (91).

Aspects cliniques

La TYR se présente sous deux formes (aiguë et chronique) que l'on classe selon l'âge d'apparition des symptômes, la sévérité de l'atteinte hépatique et la rapidité d'évolution de la maladie. La forme aiguë est la plus sévère et souvent mortelle. Dans les premiers mois de vie, les nouveau-nés sont gravement malades et peuvent mourir d'insuffisance hépatique. L'enfant atteint de la forme chronique présentera un ensemble de signes dont un retard staturo-pondéral, une dysfonction tubulaire rénale, un rachitisme, une cirrhose progressive, un carcinome hépatocellulaire, des problèmes de coagulation et des crises neurologiques typiques (10). Les caractéristiques cliniques des crises neurologiques rencontrées chez les enfants atteints TYR sont : hypertonie, douleur, raideur musculaire, vomissements et/ou obstruction intestinale, diarrhée, infection, automutilation, etc. (92).

Le risque de mortalité à 1 an chez l'enfant atteint varie selon l'âge d'apparition des premiers symptômes. Il est respectivement de 62 %, 26 % et 4 % lorsque les premiers symptômes apparaissent avant 2 mois, entre 2 et 6 mois et après 6 mois (plus de 6 mois comparativement à moins de 2 mois, $p < 0,001$). Le plus souvent, les décès sont dus à une insuffisance hépatique et des hémorragies récurrentes (67 %), un carcinome hépatocellulaire (17 %) et une insuffisance respiratoire/syndrome pseudo-porphyrique (10 %) (93).

Les crises neurologiques sont la cause majeure de morbidité chez les patients TYR non traités. Selon une enquête internationale, 10 % des décès surviennent durant ces crises (85). Dans une étude portant sur 48 enfants TYR, on rapporte que 20 (42 %) ont commencé à avoir de telles crises à un âge moyen de 1 an et ont nécessité 104 hospitalisations. Onze (11) enfants sur 14 sont décédés pendant une crise et tous suite à des complications d'une insuffisance respiratoire (92). Malgré un suivi médical méticuleux, la morbidité reste élevée et l'espérance de vie est réduite.

Test de dépistage (méthodes d'analyse et performance)

Le dépistage repose principalement sur le dosage de la tyrosine et de ses métabolites contenus dans un échantillon sanguin prélevé entre 24 et 36 heures de vie et séché sur un papier buvard. Dans le cas d'une transfusion sanguine chez le nouveau-né, le prélèvement devra être répété 48 heures post-transfusion afin de diminuer le risque de faux négatifs (présence de FAH dans les érythrocytes du donneur) (94).

Certains laboratoires mesurent seulement les niveaux de tyrosine pour le dépistage de TYR. Par contre, certains dosent la succinylacétone (SAC) par méthode indirecte (inhibition enzymatique de l' α -aminolévulinatase déshydratase, ALA-D) comme test de confirmation ou comme c'est le cas au Québec, pour l'analyse de première ligne. Le niveau d' α -foetoprotéine et l'analyse de l'activité de l'enzyme FAH (93) ou SAC, par méthodes indirecte ou directe (91) (95) (96), peuvent être également utilisés comme tests complémentaires dans le dépistage de TYR. Plusieurs méthodes sont décrites dans la littérature pour l'analyse de ces marqueurs (ex. : fluorimétrie, analyse immunoréactive telle l'ELISA, inhibition enzymatique, spectrométrie de masse en tandem, etc.).

Au Québec, le programme de dépistage universel pour la tyrosinémie a débuté en 1970, en dosant la tyrosine sanguine par fluorimétrie (méthode développée au CHUL) (97). Au laboratoire central, le dosage de la SAC semi-quantitatif est utilisé comme test de première ligne et l'analyse immunoréactive (ELISA) de l'enzyme fumarylacétate hydrolase (FAH) et le dosage de la SAC quantitatif comme tests de confirmation. Afin de diminuer le nombre de faux positifs obtenus, différentes stratégies ont été utilisées jusqu'à maintenant. Avant 1974, le test était répété après ingestion d'acide ascorbique. De 1974 à 1981, l' α -foetoprotéine (AFP) était mesurée dans les échantillons ayant une tyrosine élevée. De 1981 à 1997, la mesure de l'AFP a été remplacée par le dosage de la SAC. Durant cette période, le pourcentage de faux positifs est passé de 1 % (1970-1974) à 0,4 % (1974-1981) (94) et à presque 0 % pour les périodes allant de 1981 à 1997 (utilise la SAC comme test de confirmation) et de 1997 à 2004 (utilise la SAC comme test de 1^{re} ligne) (98).

En raison des prélèvements de plus en plus précoces et de l'augmentation de la fréquence de l'allaitement maternel, la valeur seuil pour la tyrosine a dû être ajustée au cours des années, passant de 414 μ M en 1970 à 331 μ M en 1974, 248 μ M en 1981 puis à 200 μ M en 1993 (94). Comme il devenait de plus en plus difficile de distinguer les tyrosinémiques des cas normaux par le niveau de tyrosine, la technique de SAC semi-quantitatif a été modifiée pour pouvoir être utilisée comme test de première ligne. Le test consiste à placer l'éluat de l'échantillon (poinçon de 4,8 mm du papier buvard) en présence d' α -aminolévulinate (ALA) et à mesurer la production de porphobilinogène (analyse colorimétrique) par l'action de l'enzyme α -aminolévulinate déshydratase (ALA-D) provenant des érythrocytes du patient (figure 5). L'évaluation se fait par comparaison à la coloration produite par des quantités connues de porphobilinogène. Chez le nouveau-né tyrosinémique, peu de porphobilinogène sera produit (peu ou pas de coloration) à cause de l'inhibition de l'ALA-D par la SAC contenue dans l'échantillon. Cette approche permet d'obtenir d'excellents résultats : en 2002-2003, 4 faux positifs / 71 151 enfants testés (0,006 %), sensibilité de 100 %, spécificité de 99,99 % et VPP de 50 % (28). Généralement, les nouveau-nés détectés faussement positifs présenteront une tyrosinémie transitoire associée à un système enzymatique immature, à un déficit en vitamine C ou à la prématurité (moins de 37 semaines de gestation) (29).

À des niveaux de SAC semi-quantitatif anormaux, l'analyse est répétée sur le même échantillon (test en duplicata sur un autre fragment du même papier buvard) et la SAC quantitatif est dosée. L'éluat de l'échantillon du bébé est mis en présence de ALA commercial et ALA-D provenant d'un individu normal. Une courbe standard est faite et des contrôles sont inclus à chaque analyse. De plus, chez le nouveau-né qui aura une absorbance < 0,18 lors du test SAC semi-quantitatif, l'analyse immunoréactive (ELISA) de FAH sera utilisée en complément (94). L'algorithme des analyses dans le dépistage de la tyrosinémie est présenté à la figure 6 (voir la page 66).

Le laboratoire d'analyses du programme de dépistage néonatal québécois utilise différentes valeurs seuils pour le dépistage de TYR selon le test (dosage de la tyrosine, SAC semi-quantitatif ou quantitatif et FAH) et sa séquence dans l'algorithme (première ligne, test en duplicata avec même échantillon, test répété sur nouvel échantillon, etc.). Entre 1970 et aujourd'hui, la valeur seuil pour la tyrosine est passée de 414 μ M à 200 μ M (99). Au

laboratoire central de dépistage, les valeurs seuils utilisées sont: tyrosine $\geq 500 \mu\text{M}$ (analyse de première ligne) et tyrosine $\geq 200 \mu\text{M}$ (reprise en duplicata), SAC semi-quantitatif dont l'absorbance $< 0,3$ (tyrosinémie typique : absorbance entre 0,11 et 0,13), SAC quantitatif $\geq 2,5 \mu\text{M}$ et FAH moins de 12,5 % de la valeur de référence (niveau FAH chez l'adulte normal). Donc, dans le cadre du dépistage de la tyrosinémie au Québec, la décision de rappeler ou de référer les cas de tyrosinémie repose sur les résultats de succinylacétone et de FAH et non sur les résultats de tyrosine obtenus ; cette méthode démontre une très bonne sensibilité et spécificité.

Depuis quelques années, la spectrométrie de masse en tandem (SM/SM) est devenue une nouvelle alternative pour le dépistage de la tyrosinémie; certains programmes américains l'utilisant déjà. Cette méthode est décrite plus en détail à la page 34. Plusieurs facteurs peuvent influencer l'interprétation des résultats obtenus par SM/SM dont les plus importants sont la méthode utilisée pour préparer les échantillons, l'âge de l'enfant lors du prélèvement et la qualité de l'échantillon séché (29). D'autres facteurs tels que la prise d'un médicament, de vitamines ou de suppléments alimentaires peuvent également influencer l'interprétation des résultats obtenus par SM/SM pour le dépistage de TYR (29).

Selon deux rapports récents dont un, américain (9) et l'autre, du Royaume-Uni (2), les auteurs rapportent que bien que la méthode par SM/SM ait une sensibilité et une spécificité très élevées pour un certain nombre de marqueurs de maladies métaboliques (ex. : phénylalanine), ce n'est pas nécessairement le cas pour le dépistage de la tyrosinémie. En effet, les données démontrent que la sensibilité est moins qu'idéale lorsqu'on utilise la SM/SM pour déterminer la concentration de la tyrosine pour le dépistage (certains nouveau-nés atteints ont des concentrations normales de tyrosine lorsque testés à la naissance) et cette méthode est peu spécifique (très haut pourcentage de résultats faux positifs). Bien que l'introduction d'un deuxième test mesurant la succinylacétone (SAC) permettrait d'améliorer la sensibilité et la spécificité, l'ampleur de cette amélioration demeure une question non résolue selon le rapport américain de 2005 (9). Par contre, une étude allemande de 2003 (99) ayant évalué la méthode de SM/SM pour la concentration de tyrosine combinée à la SAC par méthode indirecte (95) conclut que cette approche est simple et sensible pour la détection de la tyrosinémie. Les résultats portant sur le dépistage de 250 000 nouveau-nés (dont 98 % ont entre 3 et 7 jours de vie et seulement 0,88 % ont moins de 3 jours de vie), les auteurs rapportent un pourcentage de faux positifs de 0,02 % (51 enfants dépistés / 250 000 testés dont un enfant diagnostiqué TYR), une sensibilité de 100 %, une spécificité de 99,98 % et une valeur prédictive positive de 1,92 % (99). Enfin, une étude québécoise publiée en 2004 (100) évalue également la performance d'une nouvelle méthode rapide, simple et peu coûteuse pour détecter la SAC sanguine sur papier buvard par SM/SM, et ce, dans le contexte québécois. L'étude portant sur plus de 3 000 échantillons démontre une sensibilité et une spécificité à 100 % (une valeur seuil de $2 \mu\text{M}$), une forte corrélation avec la méthode enzymatique ($r = 0,998$) et une précision entre 2 et $50 \mu\text{M}$ de moins de 12,2 % (intra-essai et inter-essai). Les auteurs soulignent, cependant, qu'une plus grande étude serait nécessaire pour confirmer ces résultats (100).

Finalement, il est généralement accepté que la tyrosinémie de type I ne peut pas être détectée par l'analyse par SM/SM de la concentration de tyrosine uniquement. Par contre, le dépistage par SM/SM de la succinylacétone semble une méthode prometteuse pour le dépistage de la tyrosinémie.

En dépit de ce qui précède, selon le rapport américain de 2005 (9), la tyrosinémie dépistée par l'analyse de SM/SM de la concentration de tyrosine uniquement est incluse dans la liste des maladies recommandées dans le dépistage néonatal aux États-Unis, pour des raisons historiques et également dû à l'efficacité du traitement. Toutefois, les auteurs soulignent que même si le résultat du dépistage est négatif, il demeure important de ne pas exclure un éventuel diagnostic de tyrosinémie sur cette base.

Le diagnostic clinique de TYR est confirmé par des niveaux élevés de SAC dans le sang et l'urine et une diminution de l'activité de FAH. Généralement, dans les premières semaines de vie, le nouveau-né TYR semble en santé. Une étude internationale (108 cas TYR de 125 centres) démontre que 13 % ont eu des symptômes dans les deux premières semaines de vie et 36 % dans les deux premiers mois de vie (85) (93).

Aucun guide spécifique au diagnostic de la tyrosinémie n'est publié par des organismes reconnus. Quelques revues abordent ces aspects de diagnostic et de prise en charge (85) (89) (101). Toutefois, comme la maladie est plus fréquente au Québec que dans la plupart des endroits et qu'elle fait partie du programme de dépistage québécois depuis 1970, le CHUQ (pour le dépistage) et le CHU Sainte-Justine (pour le suivi et le traitement des patients) ont développé une grande expertise, notamment en faisant partie d'un consortium international sur la tyrosinémie qui inclut la Scandinavie (Dr Claude Laberge, communication personnelle, juin 2005) et sont également considérés comme Centre d'expertise et de référence au niveau international. À cet égard, des guides concernant le diagnostic et les choix à offrir aux patients sont disponibles aux endroits où il se fait le dépistage et le suivi de la TYR au Québec.

Traitement (et prise en charge médicale)

Au Québec, la prise en charge et le traitement des enfants tyrosinémiques est effectuée dans le contexte d'un protocole pan-québécois auquel participent tous les médecins impliqués dans cette prise en charge, ce qui assure une standardisation des soins (pour plus de détails voir la section 4.2.6 du chapitre portant sur la performance). Le traitement consiste en un régime restrictif sévère, implique depuis près de 10 ans l'emploi d'un inhibiteur (NTBC) du 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase et éventuellement, dans certains cas, une greffe de foie (depuis le début du traitement au NTBC au Québec, il n'y a pas eu de transplantation hépatique chez ces patients). Les différents traitements sont décrits ci-après.

Alimentation

Une intervention précoce dans les premières semaines de vie du nouveau-né réduit le risque de dommages hépatiques et rénaux. L'issue favorable du traitement (diète réduite en phénylalanine et tyrosine) dépend du moment du début de ce traitement (93).

Le premier traitement disponible pour les patients TYR est une diète réduite en protéines (aliments spécialisés), et ce, dès que le diagnostic est posé, afin de diminuer les niveaux sériques de tyrosine et de ses métabolites et de phénylalanine. Le traitement optimal nécessite une intervention précoce et un traitement continu tout au cours de la vie. Cette alimentation pauvre en tyrosine, phénylalanine et méthionine améliore l'état des patients (fonction rénale) mais ne semble pas arrêter l'évolution des dommages hépatiques. Holme (88) en 1998 rapporte que plus de 90 % des enfants TYR décèdent avant l'âge de 12 ans lorsqu'ils sont traités par la diète seule.

Transplantation hépatique

Au cours des années '80, la transplantation hépatique et/ou rénale devient le principal traitement palliatif de la tyrosinémie. Le risque de mortalité après une greffe hépatique a grandement diminué; il se situerait entre 10 et 15 % après un an (85). Au Québec, la survie globale après une transplantation est de 92 % (2 sujets décédés/25 enfants greffés) en date de 1995 (102). La transplantation hépatique chez l'enfant atteint d'une maladie métabolique démontre d'excellents résultats cliniques et biochimiques à long terme et une excellente qualité de vie pour la plupart des receveurs. La survie à 5 ans et 10 ans est de 78 % et 68 % respectivement (103).

Traitement pharmacologique

Depuis 1991, le 2-(2-nitro-4-trifluorométhylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (NTBC) est utilisé dans le traitement de la TYR combiné à une diète stricte et pauvre en protéines (réduite en tyrosine, phénylalanine et méthionine). Le NTBC, en inhibant la 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase (4HPPD), prévient la formation de métabolites toxiques (maléylacétoacétate, fumarylacétoacétate, succinylacétoacétate et succinylacétone) responsables des dommages hépatiques, rénaux et neurologiques (figure 5). Ce médicament est toujours en cours d'essais cliniques chez plus de 300 patients à travers le monde, dont le Canada. Il est rapporté que plus de 95 % de ces enfants atteints TYR et recevant le NTBC ont eu rapidement une amélioration significative de leurs fonctions hépatique et rénale. Pour environ 10 % des enfants qui ne répondent pas au NTBC (88), la transplantation hépatique reste le traitement de choix (101) (104). Malgré les bénéfices observés du NTBC, il y a peu d'information sur les conséquences à long terme (103) (107). Toutefois, une analyse des données de l'étude pan-québécoise en cours (Dr Grant Mitchell, manuscrit en préparation) compare les résultats des neuf premières années de traitement avec NTBC (1994-2003) à ceux de la décennie précédente, où toutes les mêmes options de traitement étaient disponibles à l'exception du NTBC. Les résultats portant sur un total de 50 patients prenant du NTBC et 27 sans NTBC démontrent clairement qu'il n'y a plus de crises aiguës dans les soins intensifs (souvent fatales pour les enfants), comme c'était le cas avant la disponibilité de ce traitement ($p < 0,0001$). Depuis le traitement des cas de tyrosinémie au NTBC, le taux de greffes hépatiques est de loin inférieur à celui d'avant ce traitement; chez les enfants dépistés dès leur naissance et bénéficiant du traitement très tôt, il n'y avait pas de cas de greffe hépatique connue à ce moment. Ces résultats significatifs devraient être soumis sous peu pour publication.

Le NTBC est administré oralement deux fois par jour à une dose de 1 mg/kg/jour (101) mais, occasionnellement, la dose peut être augmentée jusqu'à 2 mg/kg/jour, surtout chez l'enfant (105). Un suivi périodique permettra d'ajuster la dose selon les niveaux d'acides aminés, les niveaux sérique et urinaire de SAC, la fonction hépatique et du niveau d' α -foetoprotéine (AFP). Un examen ophtalmologique et un examen par imagerie du foie sont recommandés. Le niveau de tyrosine doit être maintenu < 500 μ M. La survie sur 4 ans d'un enfant diagnostiqué avant deux mois de vie est de 88 % lorsque traité au NTBC combiné à une diète pauvre en tyrosine et phénylalanine, comparativement à 29 % chez un enfant traité par une diète seule (étude de 200 enfants) (106). À cet égard, malgré l'effet bénéfique reconnu des traitements, la morbidité reste élevée et l'espérance de vie est réduite.

Les arrangements concernant l'accessibilité au NTBC et les coûts de ce traitement sont toutefois particuliers. En 2002, l'organisme *The Food and Drug Administration* des États-Unis a autorisé l'utilisation d'Orfadine (capsules de nitisinone, NTBC) dans le traitement de la tyrosinémie. Au Canada, le NTBC n'est pas encore homologué puisque la compagnie n'a pas encore soumis de demande en ce sens. Toutefois, Santé Canada, dans le cadre de son programme d'accès spécial, permet l'accès aux médicaments non homologués aux médecins qui traitent des patients qui souffrent de maladies graves, lorsque les traitements conventionnels ne conviennent pas (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/acces/drugs-droques/index_f.html). Au Québec, le NTBC est utilisé sur une base expérimentale depuis 1994 au CHU Sainte-Justine et cette utilisation est subventionnée par le MSSS. En effet, le MSSS accorde un montant renouvelable chaque année au CHU Sainte-Justine pour financer le traitement (achat du NTBC) en fonction du nombre de patients à traiter au Québec (Lise Matte, MSSS, communication personnelle, juin 2005). En 2004-2005, le MSSS a versé au CHU Sainte-Justine une somme de 2 714 327 \$ pour le NTBC (médicament seulement), pour le traitement de 46 patients, pour un coût annuel moyen d'environ 59 000 \$ par patient. La dose variant selon le poids de la personne, les coûts annuels par patient varient de 10 000 \$ à 112 500 \$.

Le suivi des cas TYR comprend également un dépistage en cascade dans la famille du patient dépisté. À cet égard, un suivi génétique sera fait auprès des parents connus porteurs (hétérozygotes) d'une mutation pour le gène FAH. Un dépistage prénatal lors de grossesses subséquentes pourra être proposé aux parents. Trois méthodes sont disponibles pour le dépistage prénatal : dosage du métabolite SAC dans le liquide amniotique, mesure de l'activité FAH et l'analyse moléculaire dans les amniocytes ou les villosités chorioniques. En général, le dosage de la SAC dans le liquide amniotique est un excellent moyen de détecter les foetus atteints de TYR (diagnostic prénatal) (85).

Programme (partie du programme concernant la TYR)

Le dépistage de TYR fait partie du programme québécois de dépistage sanguin chez le nouveau-né depuis 1970. Les bénéfices à court et moyen (4-5 ans) terme d'une intervention précoce (diète, NTBC et transplantation hépatique) ont été démontrés. Le traitement au NTBC a grandement amélioré la survie des patients avec TYR aiguë et a réduit le besoin de transplantation du foie chez les jeunes enfants (88) (105) (Dr Grant Mitchell, manuscrit en

préparation portant sur l'étude pan-québécoise). Toutefois, les données sont limitées pour les effets à plus long terme de cette forme de traitement.

Concernant l'acceptabilité du programme de dépistage de la tyrosinémie par les professionnels de la santé, les mêmes arguments que ceux présentés pour la PCU et l'HC s'appliquent. Il s'agit de l'acceptation de ce dépistage comme test de routine par le CMQ et l'autorisation de contacter directement les parents pour la référence à un médecin ou la demande d'un prélèvement supplémentaire.

Les éléments suivants suggèrent une bonne acceptabilité du programme de dépistage de la TYR au niveau de la population québécoise : la longévité du programme de dépistage (depuis 1970), sa couverture de 99 % (bien que l'information transmise aux parents peut être déficiente) et la bonne participation à un programme de dépistage similaire avec consentement explicite malgré l'effort important demandé aux parents (90 % de participation au programme de dépistage urinaire).

Tel que mentionné pour les deux premiers dépistages, le test de dépistage pour la TYR peut entraîner des problèmes psychologiques et d'anxiété chez les parents. Ceux-ci seront exposés à un stress entre le résultat du premier test positif (ou faux positif) et le second test de confirmation, même si le délai est court. Il a été également suggéré que les faux négatifs réduisent le niveau d'alerte des parents pour les symptômes de la maladie en question. Une revue des recherches touchant l'impact psychologique d'un dépistage néonatal indique que les bénéfices psychologiques d'un dépistage sont supérieurs aux coûts rencontrés (2) (3).

L'analyse coût-efficacité réalisée par l'HTA du Royaume-Uni rapporte que le dépistage de la tyrosinémie par spectrométrie de masse en tandem n'est pas rentable (2). En utilisant un modèle d'estimation des coûts, les auteurs rapportent un coût du dépistage de la tyrosinémie à £ 13 168 (2002)/année de vie sauvée (conversion 2004, 32 206 \$ CA/année de vie sauvée) comparativement au coût estimé pour le dépistage du déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne à £ 992 (2002)/année de vie sauvée (conversion 2004, 2 426 \$ CA/année de vie sauvée) (2). En 1997, l'HTA du Royaume-Uni rapportait déjà qu'il n'était pas justifié d'inclure le dépistage de la tyrosinémie dans le programme de dépistage chez le nouveau-né. L'étude ne démontrait pas d'évidence qu'un tel programme serait rentable pour les maladies autres que la PCU (4). Il faut souligner que les deux études ne sont pas nécessairement transférables à d'autres pays, étant donné que l'incidence de la tyrosinémie au Royaume-Uni est de l'ordre de 1:150 000 à 200 000 et que celle au Québec est maintenant de l'ordre de 1:17 000, tandis qu'au début des années 1970, elle était de l'ordre de 1:10 000 à 1:12 000.

Au Québec, bien que certains coûts cumulatifs de 1980 pour le dépistage de la tyrosinémie et la maladie de Tay-Sachs ont été rapportés, le rapport coûts/bénéfices pour ces deux maladies n'a pas été estimé dans l'étude réalisée (50). De plus, le traitement avec NTBC qui est assez dispendieux n'était pas disponible à cette époque. En conclusion, il n'y a pas vraiment de données relatives aux coûts/bénéfices pour le dépistage de la tyrosinémie au Québec, même si la province est l'un des endroits dans le monde avec une incidence élevée de cette maladie. Tel que mentionné dans la section sur les traitements, le coût annuel

moyen pour le traitement d'un patient au NTBC est de près de 60 000 \$. Toutefois, au Québec, le dépistage de TYR s'ajoute au dépistage de la PCU et de l'HC, c'est-à-dire à une structure déjà existante, nécessitant de moindres coûts pour les tests de dépistage comme tel. De plus, en l'absence de dépistage néonatal de la TYR, ce test (de dépistage ou autre procédure diagnostique) serait tout de même utilisé pour les enfants présentant des symptômes s'apparentant à la maladie. Le cas échéant, ces derniers seraient éventuellement traités avec le NTBC qui semble représenter une bonne partie des coûts du traitement global, en plus de devoir considérer les coûts associés à la transplantation hépatique qui serait vraisemblablement plus fréquente chez les enfants ayant débuté le traitement plus tardivement. Finalement, les bénéfices escomptés d'un dépistage néonatal, tels que la diminution ou même l'absence de transplantation hépatique et autres bénéfices, dont l'amélioration de la qualité de vie pour laquelle un coût n'est pas attribuable, devraient également être pris en compte.

3.2.3.2 *Recommandations émanant d'autres sources et politiques actuelles*

Dans le rapport d'experts publié par les Américains (9), un système de pointage (maximum 2 100 points) a été élaboré pour évaluer la pertinence de 84 conditions ciblées pour le dépistage néonatal. Les points doivent être accordés selon la qualité et la force des évidences pour les différents critères de pertinence retenus mais, dans les faits, il semble que la documentation de ces critères est basée davantage sur l'avis d'experts que sur les données probantes. Par ailleurs, les points accordés pour chacun des critères sont sujets à discussion. Selon ce système, l'obtention d'un pointage $\geq 1\ 200$ classe la maladie comme « maladie à dépister », tandis qu'un pointage de 1 000 à 1 199 permet d'identifier des maladies « intermédiaires » qui, dans leur ensemble, se révèlent des maladies importantes mais pour lesquelles il n'y a pas de traitement efficace ou, encore, l'histoire naturelle n'est pas très bien comprise. Dans ce rapport, l'hypothyroïdie congénitale est au 99^e centile (1 728 points) et la phénylcétonurie au 98^e centile (1 663 points), donc parmi les plus importantes maladies à dépister. Pourtant, bien que l'incidence de la tyrosinémie soit plus faible aux États-Unis (varie en général entre 1:100 000 et 1:120 000) comparativement au Québec (1:17 000), la tyrosinémie obtient un pointage de 1 257 points (60 % du pointage maximum), la plaçant également dans la catégorie des maladies à dépister (64^e centile). Les auteurs soulignent que l'inclusion de la tyrosinémie dans le groupe à dépister réfère à des raisons historiques et que la détection du niveau élevé de méthionine en justifie l'inclusion. Les auteurs reconnaissent la faible sensibilité et spécificité de la méthode courante de dépistage par SM/SM utilisée aux États-Unis. Toutefois, il s'agit d'une condition sévère et pour laquelle il existe un traitement (NTBC) efficace.

Un rapport anglais (2) rapporte une incidence de la maladie d'environ 1,8:100 000 naissances au Royaume-Uni. Selon les auteurs, le test de la succinylacétone (méthode indirecte) serait trop coûteux et laborieux pour un programme de dépistage général, les données concernant le dépistage de la succinylacétone par SM/SM sont limitées et le dépistage de la tyrosine par SM/SM n'est pas très sensible. Bien que les effets à court et moyen (4-5 ans) terme des traitements disponibles soient démontrés, les effets bénéfiques à long terme du NTBC, ainsi que les effets secondaires possibles ne sont pas bien documentés.

L'AETMIS a publié un rapport touchant la contribution de la génétique au dépistage de la tyrosinémie (10). Ce rapport recommande le dépistage génétique en cascade de la tyrosinémie pour les membres des familles d'un cas connu TYR, étant donné le caractère récessif de la transmission. Dans la fratrie et les parents, le risque d'être porteur sain du gène muté est respectivement de 66,7 % et de 50 % et, chez les cousins, ce risque est de 25 %. L'objectif de cette stratégie est de permettre de rassurer les personnes dont le test est négatif et d'informer les porteurs du risque de transmission, leur permettant de faire un choix reproductif éclairé.

Le dépistage de TYR ne fait pas partie de tous les programmes provinciaux de dépistage au Canada. Seulement deux provinces, Québec et Terre-Neuve, offrent le dépistage systématique des nouveau-nés (55). Il n'existe pas de consensus canadien pour le dépistage de la tyrosinémie chez le nouveau-né.

Aux États-Unis, les programmes de dépistage varient selon les États. Environ la moitié de ceux-ci offrent le dépistage de la tyrosinémie chez le nouveau-né (22 États dépistent obligatoirement, 6 États dépistent seulement dans des populations sélectionnées, lors de projet pilote ou d'une demande, 2 États dépistent tous les nouveau-nés sans en être mandatés et 1 État est mandaté pour dépister mais n'a pas encore implanté le programme). La plupart des États dépistant la tyrosinémie utilisent la méthode de spectrométrie de masse en tandem (SM/SM) (13). En Europe, bien que plusieurs pays dépistent pour la PCU et l'HC, peu dépiste la tyrosinémie (53). Du côté de l'Australie/Nouvelle-Zélande, la tyrosinémie est dépistée par SM/SM et uniquement sur demande (54).

3.2.3.3 Synthèse et analyse

La maladie

La tyrosinémie est une maladie métabolique à transmission autosomique récessive. Un défaut enzymatique entraîne une élévation de la concentration de tyrosine et de ses métabolites dans le sang et l'urine. Selon l'évolution de la maladie, le nouveau-né atteint aura progressivement de l'insuffisance hépatique et/ou rénale, un carcinome hépatocellulaire et des crises neurologiques. La survie des patients atteints est réduite et dépend de l'âge d'apparition des symptômes. La tyrosinémie est fréquente au Québec (1:17 788) et plus particulièrement dans la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean (1:1 846). Concernant les interventions de prévention, il n'y a pas d'intervention primaire comme telle, mais les parents connus porteurs peuvent bénéficier d'un diagnostic prénatal leur permettant de faire un choix de reproduction éclairé.

Le test

Le dépistage néonatal de TYR repose principalement sur le dosage biochimique de marqueurs contenus dans un échantillon sanguin séché sur papier buvard. Au Québec, le dosage de la SAC semi-quantitatif est utilisé comme test de première ligne. Pour les résultats anormaux, l'analyse immunoréactive (ELISA) de l'enzyme fumarylacétoacétate hydrolase (FAH) et le dosage de la SAC quantitatif par une méthode indirecte sont

également réalisés. Le type et la combinaison de test utilisés ont évolué depuis le début du programme et la méthode actuelle est très performante, tant sur le plan de la sensibilité que de la spécificité. Le test de dépistage demeure valide, simple à effectuer et sécuritaire dans son utilisation auprès des nouveau-nés (non invasif). Bien que des guides concernant le diagnostic et les choix à offrir au patient soient disponibles au Québec, aux endroits où il se fait le dépistage et le suivi des enfants TYR, aucun guide spécifique au diagnostic de la tyrosinémie n'est publié par des organismes reconnus. Toutefois, en raison d'une incidence plus élevée de cette maladie dans la population, le Québec a développé une grande expertise concernant la tyrosinémie et c'est pourquoi le CHUQ (pour le dépistage) et le CHU Sainte-Justine (pour le suivi et traitement des patients) sont reconnus comme Centre d'expertise et de référence au niveau international.

De plus en plus de pays et provinces canadiennes se tournent vers la spectrométrie de masse en tandem pour le dépistage sanguin néonatal. À cet égard, il est généralement accepté que la tyrosinémie de type I ne peut pas être détectée uniquement par l'analyse de la concentration de tyrosine par SM/SM. Toutefois, le dépistage par SM/SM de la succinylacétone semble une méthode prometteuse pour le dépistage de la tyrosinémie, mais des études supplémentaires sont nécessaires avant de se prononcer.

Le traitement

Le traitement consiste en un régime restrictif sévère, implique depuis près de 10 ans l'emploi d'un inhibiteur (NTBC) du 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase et éventuellement, dans certains cas, une greffe de foie. Le régime restrictif consiste à réduire l'apport de protéines dans l'alimentation (diète sans tyrosine /phénylalanine /méthionine). Imposée tôt dans la vie du nouveau-né, la diète sévère contribue à réduire le risque de dommages hépatiques et/ou rénaux. Bien que faisant encore l'objet d'essais cliniques, les données de l'étude pan-québécoise démontrent que l'utilisation du NTBC combiné avec le dépistage et une prise en charge standardisée donnent de bons résultats dans la réduction de la morbidité et de la mortalité chez les enfants atteints de TYR. Le traitement au NTBC a grandement amélioré la survie des patients avec TYR aiguë et a réduit le besoin de transplantation hépatique et/ou rénale chez les jeunes enfants. Toutefois, les données sont limitées pour les effets à long terme de ce traitement puisque l'expérience avec le traitement au NTBC ne porte que sur une période de 11 ans.

La performance des professionnels de la santé dans la gestion clinique du problème de santé et les résultats obtenus chez les patients ont été optimisés avant la participation au programme. En effet, des centres de référence ont été mis en place de façon à ce que les enfants dépistés pour la tyrosinémie aient le meilleur suivi possible. De plus, le contact direct avec les parents de l'enfant dépisté positif permet d'optimiser la rapidité de la prise en charge et des traitements.

Le programme

L'efficacité du programme de dépistage de la tyrosinémie à réduire la mortalité et/ou la morbidité à court et moyen terme a été démontrée principalement avec la comparaison de l'introduction du NTBC comme traitement depuis 1994. En effet, les données de l'étude pan-québécoise démontrent que le dépistage précoce combiné à une prise en charge standardisée incluant l'utilisation du NTBC chez les enfants atteints de TYR a amélioré significativement leur qualité de vie comparativement aux patients TYR avant l'introduction du NTBC.

Sans un diagnostic précoce, l'enfant atteint de TYR a un risque de morbidité élevé et son espérance de vie est réduite. Le dépistage néonatal précoce permet de débiter très rapidement le traitement et la prise en charge multidisciplinaire de l'enfant diagnostiqué positif. Il y a peu de données disponibles pour l'évaluation de l'efficacité du programme de dépistage à long terme puisque le traitement au NTBC n'est disponible que depuis 11 ans au Québec et aucune donnée relative au rapport coûts/bénéfices du programme actuel ou facilement transposable dans le contexte québécois. Au Québec, on peut déduire que le programme de dépistage néonatal est bien accepté par les professionnels de la santé (le CMQ a autorisé le dépistage de la tyrosinémie comme test de routine chez le nouveau-né) et par la population qui participe à un programme comparable de dépistage génétique urinaire dans une proportion de 90 %.

Conclusion

Le dépistage de la tyrosinémie au Québec se justifie par la plus grande incidence de cette maladie dans la province, particulièrement chez les Canadiens Français. Il existe une documentation de l'importance de la maladie, le test de dépistage au Québec est sensible et spécifique et le traitement précoce de la tyrosinémie apporte des bénéfices bien que ceux-ci soient incomplètement documentés à long terme étant donné le peu de recul (11 ans) concernant l'utilisation du nouveau traitement, le NTBC. Finalement, il n'y a pas d'analyse coûts/bénéfices disponible au Québec ou dans un pays qui participe à ce programme de dépistage et où les données seraient facilement transposables à notre réalité. Il est donc difficile de juger du rapport coûts/bénéfices de ce programme de dépistage.

Les données disponibles nous permettent de conclure que le dépistage de la tyrosinémie au Québec répond partiellement aux critères d'évaluation de la pertinence. Toutefois, il y a suffisamment de données favorables pour continuer le dépistage de cette maladie, mais il y a un besoin évident d'en connaître plus sur certains critères majeurs. Ce volet du programme (dépistage de TYR) devrait être appuyé par des recherches visant à fournir l'information manquante pour juger, en toute connaissance de cause, de la pertinence des activités de dépistage.

Figure 5 – Catabolisme de la tyrosine et synthèse de l'hème

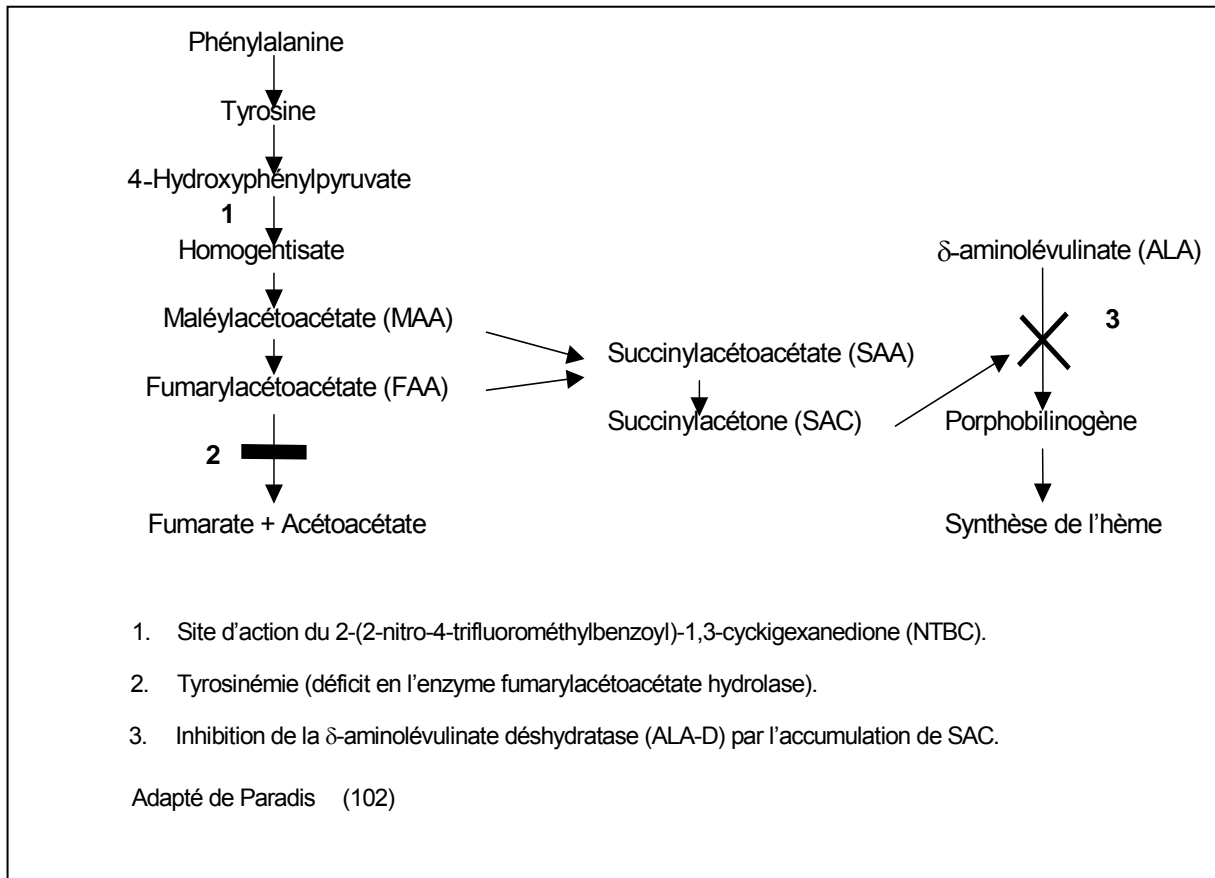
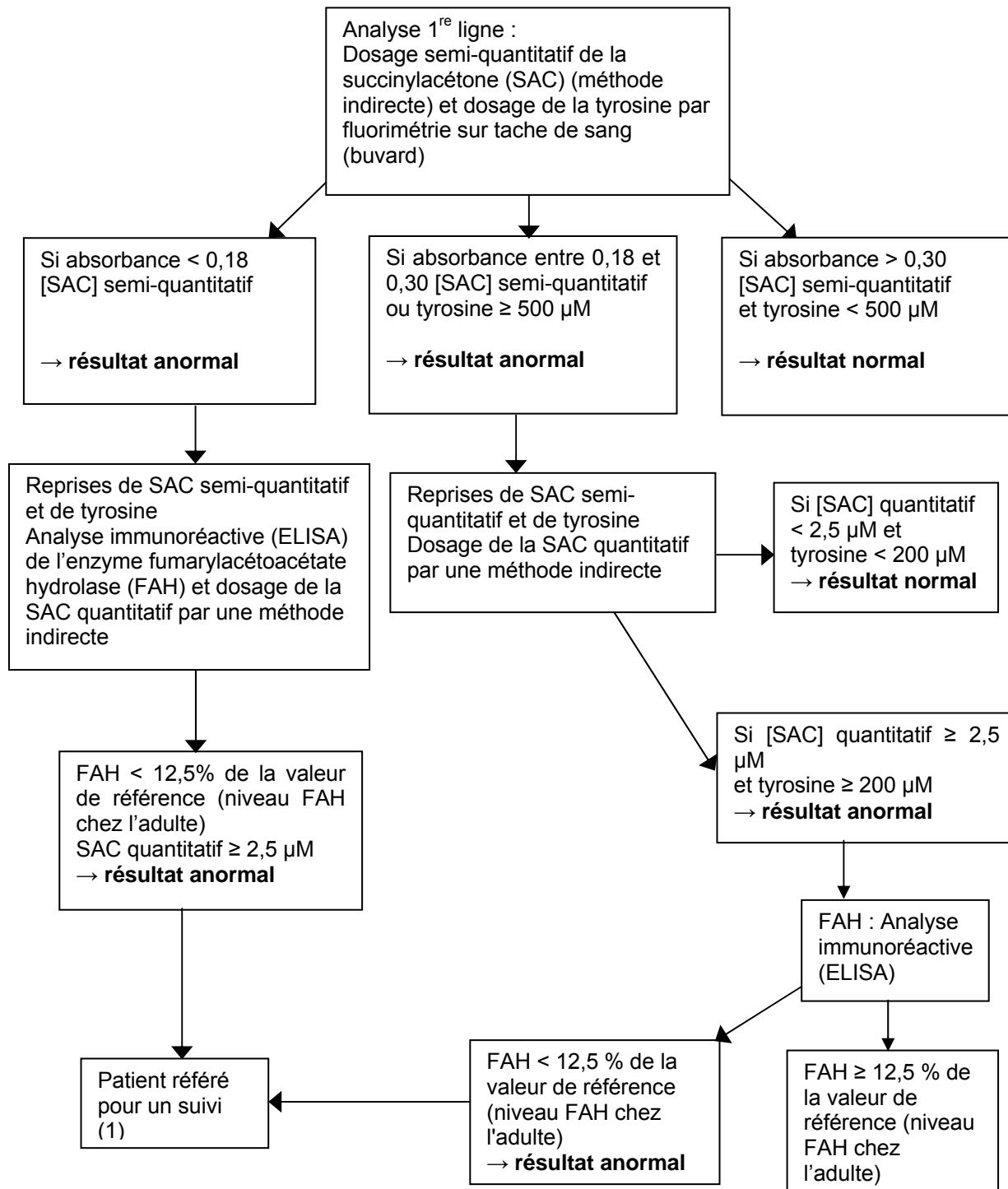


Figure 6 – Algorithme : Tests et valeurs seuils pour le dépistage de la tyrosinémie



1. La décision de référer le patient est fonction des résultats biochimiques obtenus dans l'algorithme et du contexte clinique du nouveau-né (ex. : âge du prélèvement, type d'alimentation, prématurité, affections médicales aiguës).

3.3 SYNTHÈSE

Pertinence du programme actuel

Le dépistage de la phénylcétonurie et celui de l'hypothyroïdie congénitale sont bien instaurés dans plusieurs pays industrialisés, et ce, depuis les années '60 ou '70. Ce n'est pas le cas de la tyrosinémie qui fait moins souvent partie des programmes de dépistage néonatal, ceci étant dû en partie à l'incidence moins élevée de cette maladie dans la plupart des pays, comparativement au Québec.

La documentation scientifique montre que la phénylcétonurie et l'hypothyroïdie congénitale répondent aux critères de pertinence du NSC sélectionnés (voir le tableau 2). En plus d'être des maladies graves pour lesquelles il existe un test de dépistage précoce, simple, précis et valide, et un traitement efficace ayant fait ses preuves, l'expérience positive des trois dernières décennies appuie fortement l'efficacité du programme de dépistage. De plus, ces dépistages obtiennent l'appui à la fois des associations, des professionnels de santé et du public.

Concernant la tyrosinémie, la documentation scientifique de certains critères de pertinence reste partielle. Le Québec se distingue de la plupart des autres pays et régions par la fréquence plus élevée de ce problème de santé dans sa population. De plus, il y a suffisamment de données favorables et significatives pour continuer le dépistage de cette maladie, mais il y a aussi un besoin évident d'en connaître plus sur certains critères majeurs.

Quelques points moins bien appuyés par des données probantes :

1. Test diagnostique : bien qu'aucun guide spécifique au diagnostic de la tyrosinémie ne soit publié par des organismes reconnus, en raison d'une plus faible incidence de la maladie ailleurs dans le monde, des guides concernant le diagnostic et les choix de traitement et de suivi à offrir au patient sont disponibles au Québec. À cet égard, il est important de mentionner que le Québec a développé une grande expertise concernant la tyrosinémie et de ce fait, le CHUQ (pour le dépistage) et le CHU Sainte-Justine (pour le suivi et le traitement des patients) sont reconnus comme Centre d'expertise et de référence au niveau international.
2. Traitement : l'efficacité à court et moyen terme du traitement précoce au NTBC associé à la diète stricte est démontrée selon les données de l'étude pan-québécoise en cours (aucune transplantation hépatique observée à ce jour); cependant, les données concernant les effets du traitement NTBC à long terme sont limitées étant donné que l'introduction du NTBC comme traitement au Québec date de 1994 et que peu d'enfants par année sont atteints. Toutefois, ce traitement est reconnu par les différentes associations et les professionnels comme ayant des bénéfices importants, particulièrement lorsqu'il est administré très tôt dans la vie de l'enfant. Malgré les bénéfices importants associés au traitement dès la naissance, l'impact sur la survie des enfants TYR demeure incertain. C'est pourquoi il est important de poursuivre la recherche.

3. Coûts du programme : il n'y a pas d'analyse coûts/bénéfices concernant ce programme de dépistage disponible au Québec, ou dans un pays où les données seraient facilement transposables. Il est donc difficile de juger si les coûts sont raisonnables par rapport aux bénéfices. Toutefois, au Québec, le dépistage de TYR s'ajoute au dépistage de la PCU et de l'HC, c'est-à-dire à une structure déjà existante qui nécessite de moindres coûts pour les tests de dépistage comme tel. De plus, en l'absence de dépistage néonatal de la TYR, ce test (de dépistage ou autre procédure diagnostique) serait tout de même utilisé pour les enfants présentant des symptômes s'apparentant à la maladie. Ces derniers seraient éventuellement traités avec le NTBC qui semble représenter une grande partie des coûts du traitement global, et il faudrait en plus considérer l'ajout des coûts associés à la transplantation hépatique qui serait vraisemblablement plus fréquente chez les enfants ayant débuté le traitement plus tardivement.

Pertinence d'ajouter d'autres maladies à dépister

La liste de maladies incluses dans les différents programmes de dépistage sanguin chez les nouveau-nés diffère à la fois parmi les provinces canadiennes, les États américains et les autres pays. Le nombre de maladies dépistées dans les programmes en Amérique du Nord va de deux à quelques dizaines. Dans les dernières années, on note un intérêt grandissant, particulièrement au niveau de l'Europe, des États-Unis et de certaines provinces canadiennes, à réévaluer la pertinence de leur choix de maladies à dépister en vue d'en élargir leur nombre, étant donné l'avancement des connaissances, et à optimiser les performances de leur programme, particulièrement au niveau de l'utilisation d'une nouvelle technologie, la spectrométrie de masse en tandem. Récemment, un groupe d'experts américains a procédé à une priorisation des maladies à dépister selon des critères de pertinence précis. Ce groupe recommande l'uniformisation aux États-Unis des programmes de dépistage et le dépistage universel de 29 maladies. Suite à ce rapport américain disponible depuis mars 2005 sur Internet, les Américains se questionnent sur la suite à donner. De même, en juillet 2005, un groupe d'Ontariens publiait une réflexion concernant l'ajout de maladies à dépister puisque dans leur province, tout comme au Québec, le programme ne couvre que très peu de maladies. Récemment, le gouvernement ontarien allait de l'avant avec le choix de 27 maladies à dépister dans leur programme de dépistage néonatal et est en appel d'offre pour la spectrométrie de masse en tandem. Ce faisant, le gouvernement ontarien souhaite devenir le chef de file canadien en matière de dépistage néonatal (107).

Parmi les maladies les plus pertinentes, il semble important de considérer la MCAD puisque cette maladie revient plus souvent comme « très importante » à intégrer au programme de dépistage néonatal dans les différents rapports synthèses consultés. Selon un groupe de travail anglais, l'ajout de cette maladie au dépistage de la PCU, par SM/SM, donnerait un programme bénéfique sur le plan financier au Royaume-Uni. De plus, MCAD est la maladie ayant eu la plus haute note de pertinence dans la sélection réalisée par le groupe de travail américain.

Pertinence de l'utilisation de la spectrométrie de masse en tandem

En dernier lieu, il est important de mentionner qu'il y a un intérêt grandissant pour le recours à la spectrométrie de masse en tandem (SM/SM) dans le cadre des programmes de dépistage sanguin néonataux lorsque plusieurs maladies sont dépistées. Toutefois, les décisions à ce sujet ne sont pas toujours prises en fonction des données probantes.

- Dans le cadre actuel du programme québécois de dépistage (incluant PCU, HC, TYR), il ne semble pas y avoir d'avantage comme tel.
 - La SM/SM serait utile pour dépister la PCU sans en augmenter la sensibilité ou spécificité.
 - Pour la tyrosinémie, d'autres études seraient nécessaires avant l'utilisation de la SM/SM, afin de s'assurer que la méthode est valide et précise.
 - Le dépistage de l'HC se faisant en dosant des hormones non stéroïdiennes, la SM/SM n'est pas une technique appropriée pour ce dépistage.
 - De plus, il ne semble pas y avoir d'avantage coût/bénéfice de l'utilisation de la SM/SM pour le dépistage de la PCU uniquement, comparativement à la méthode actuellement utilisée.
- Dans la perspective d'ajout de maladies au programme de dépistage (dans la mesure où elles seraient jugées pertinentes), l'utilisation de la SM/SM en remplacement des méthodes courantes de dépistage pour la phénylcétonurie et la tyrosinémie (en dosant la SAC), permettrait éventuellement de couvrir une plus grande quantité de maladies (considérées importantes à dépister), et ce, à moindre coût. En effet, une fois l'achat de l'appareil assumé et l'adaptation du programme pour s'assurer de la validité des tests de dépistage des maladies métaboliques déjà couvertes par le programme québécois de dépistage sanguin néonatal, l'ajout d'autres maladies à dépister ne représente que peu de frais. Donc, cette nouvelle technologie pourrait vraisemblablement permettre un meilleur rendement coûts/bénéfices du programme de dépistage néonatal sanguin à long terme.
- Tout comme pour les autres méthodes de dépistage, l'utilisation de la SM/SM dans le cadre du programme québécois de dépistage néonatal permettrait non seulement le dépistage comme tel, mais également le suivi des patients dépistés positifs.

En résumé, notons qu'au regard des trois maladies dépistées que sont la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale et la tyrosinémie, le Québec a fait office de précurseur depuis la fin des années '60. En effet, l'instauration d'un programme de dépistage sanguin de la PCU, avec traitement et suivi dans les meilleurs délais des enfants dépistés, aura permis de réduire la morbidité associée à cette maladie et inspiré d'autres pays qui se sont engagés dans un programme de dépistage néonatal similaire. En ce qui concerne l'hypothyroïdie congénitale, le Québec a été le premier à développer une méthode d'analyse de la T_4 qui soit valide et développé des guides concernant l'évaluation diagnostique et le suivi des enfants dépistés positifs. Dans le cas du dépistage de l'HC comme dans le cas de celui de la PCU, le rapport coûts/bénéfices de ces deux programmes combinés, au Québec, est avantageux et a été démontré. Enfin, pour ce qui est du dépistage de la tyrosinémie, en dépit de l'absence de guides pour le dépistage, le diagnostic et le traitement de la maladie par des

organismes internationaux reconnus, le Québec, aux prises avec une incidence plus élevée qu'ailleurs de cette maladie, a développé une méthode de dépistage et d'analyse de la tyrosinémie qui apparaît valide et précise, avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 99,99 %, donc un nombre très faible de faux positifs. Également, une étude pan-québécoise en cours est à évaluer les effets à court, moyen et long terme de la forme de traitement privilégiée, laquelle combine une diète sévère et l'administration de NTBC, tôt dans la vie de l'enfant.

Force est de conclure que les choix du Québec, dans le cadre du programme de dépistage génétique sanguin chez les nouveau-nés, rencontrent tous les critères d'appréciation de la pertinence (pour la PCU et l'HC) ou la plupart de ceux-ci (pour la TYR) élaborés par le *National Screening Committee* du Royaume-Uni (voir le tableau 3). En ce sens, il serait fortement souhaitable que non seulement le dépistage de ces maladies soit maintenu, mais que les budgets attribués au programme québécois de dépistage sanguin néonatal soient ajustés de manière à favoriser la poursuite des avancées du Québec en ce domaine, particulièrement pour le dépistage de la tyrosinémie ou, encore, l'ajout de maladies pertinentes à dépister et l'adaptation aux nouvelles technologies qui semblent prometteuses.

Tableau 3 – Synthèse du degré de documentation des critères d'évaluation proposés par le *National Screening Committee* retenus pour l'évaluation de pertinence de chacune des trois maladies dépistées dans le cadre du PQDSNN

N°	Critères	PCU	HC	TYR
1	Le problème de santé			
1.1	La maladie à dépister doit être un problème de santé important.	√	√	√
1.2	L'épidémiologie et l'histoire naturelle du problème de santé, incluant le développement de l'état latent au stade déclaré, sont comprises adéquatement et il existe un facteur de risque, un marqueur de la maladie, un état latent ou un stade symptomatique précoce qui le rendent détectable.	√	√	√
1.3	Toutes les interventions préventives primaires praticables et efficaces ont été mises sur pied.	√	√	√
2	Le test de dépistage			
2.1	Le test de dépistage doit être simple, sécuritaire, précis et valide (sensible et spécifique à l'anomalie recherchée, test applicable à des grands nombres).	√	√	√
2.2	Les fréquences d'apparition des différentes valeurs du test pour la population cible doivent être connues et une valeur seuil pour déterminer un résultat positif doit être définie et acceptée.	√	√	√
2.3	Le test est acceptable par la population.	√	√	√
2.4	Il existe un guide convenu sur l'investigation clinique additionnelle pour les individus dont le résultat du dépistage est positif et sur les options offertes à ces individus.	√	√	√ Pas par des organismes reconnus
3	Le traitement			
3.1	Il existe un traitement ou une intervention efficace pour les patients dépistés, avec preuves à l'appui que le traitement précoce procure de meilleurs résultats que celui tardif.	√	√	Partiel Données limitées à long terme

Tableau 3 – Synthèse du degré de documentation des critères d'évaluation proposés par le *National Screening Committee* retenus pour l'évaluation de pertinence de chacune des trois maladies dépistées dans le cadre du PQDSNN (suite)

No	Critères	PCU	HC	TYR
3.2	Des lignes directrices fondées sur les données probantes existent pour déterminer les patients à traiter et les traitements qui leur sont appropriés.	√ Pas de consensus, suivi des adultes et femmes enceintes	√ Pas de consensus, traitement initial optimal	√ Pas par des organismes reconnus
3.3	La gestion clinique relativement au problème de santé et les résultats de la prise en charge du patient doivent être optimaux avant la participation au programme (afin d'assurer que le dépistage et son suivi sont effectués dans les meilleures conditions cliniques et administratives).	√	√	√
4	Le programme			
4.1	L'efficacité du programme de dépistage à réduire la mortalité et/ou la morbidité a été démontrée par des études de grande qualité.	√ Historique	√ Historique	Partiel : Données limitées à long terme
4.2	Il a été prouvé que l'ensemble du programme (test, procédures cliniques, traitement/intervention) est cliniquement, socialement et éthiquement acceptable pour les professionnels de la santé et le public.	√	√	√
4.3	Les avantages du programme sont jugés supérieurs à des dommages physiques et psychologiques causés par des tests, procédures cliniques et traitements.	√	√	Variable
4.4	Le coût d'opportunité du programme entier (incluant test, diagnostic, traitement, gestion, formation et assurance de la qualité) doit être jugé raisonnable par rapport aux dépenses globales pour les soins de santé requis (i.e. valeur économique du programme).	√	√	Très partiel

√ : présent, complet.

RÉFÉRENCES

- (1) National Screening Committee, The NSC Criteria. The criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme, 2004, 2p. (http://www.doh.gov.uk/nsc/library/lib_ind.htm)
- (2) Pandor A, Eastham J, Beverly C, Chilcott J, Paisley S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. *Health Technol Assess* 2004; 8(12).
- (3) Pollitt R, Green A, McCabe C, Booth A, Cooper N, Leonard J et al. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. *Health Technol Assess* 1997; 1(7).
- (4) Seymour C, Thomason M, Chalmers R, Addison G, Bain M, Cockburn F et al. Newborn screening for inborn errors of metabolism: a systematic review. *Health Technol Assess* 1997; 1(11).
- (5) U.S. Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services: Second Edition. Screening for Phenylketonuria, 1996;44:8 p.
- (6) U.S. Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services: Second Edition. Screening for Congenital Hypothyroidism, 1996;45:5 p.
- (7) Feldman W. Screening for phenylketonuria. In: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care. Health Canada, Ottawa, 1994;17:10 p.
- (8) Beaulieu M. Screening for congenital hypothyroidism. In: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care. Health Canada, Ottawa, 1994;18:6 p.
- (9) American College of Medical Genetics, Newborn screening : toward a uniform screening panel and system, 2005, 329 p. <http://www.mchb.hrsa.gov/screening/>
- (10) AETMIS. Tyrosinémie héréditaire de type I: contribution de la génétique moléculaire au dépistage familial des porteurs, 1998; xxi, 60 p.
- (11) Scriver C, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill, 2001: 1667-1724.
- (12) National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: phenylketonuria: screening and management, October 16-18, 2000. *Pediatrics* 2001; 108(4):972-82.

- (13) National Newborn Screening and Genetics Resource Center (NNSGRC). National Newborn Screening Report, Austin, TX. <http://www2.uthscsa.edu/nnsis/>
- (14) Laberge C, Ferreira P, Grenier A, Laframboise R, Morissette J. Hyperphenylalaninémias. The Canadian and Quebec experience. *Arch Fr Pédiatr* 1987; 44 Suppl 1:643-7.
- (15) Guldberg P, Rey F, Zschocke J, Romano V, Francois B, Michiels L et al. A European multicenter study of phenylalanine hydroxylase deficiency: classification of 105 mutations and a general system for genotype-based prediction of metabolic phenotype. *Am J Hum Genet* 1998; 63(1):71-79.
- (16) Mitchell G, Scriver CS. Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. Gene Reviews University of Washington. 7-19-2005. www.genetests.org. 7-26-0050.
- (17) Weglage J, Ullrich K, Pietsch M, Funders B, Guttler F, Harms E. Intellectual, neurologic, and neuropsychologic outcome in untreated subjects with nonphenylketonuria hyperphenylalaninemia. German Collaborative Study on Phenylketonuria. *Pediatr Res* 1997; 42(3):378-384.
- (18) Pitt DB, Danks DM. The natural history of untreated phenylketonuria over 20 years. *J Paediatr Child Health* 1991; 27(3):189-190.
- (19) National Committee for Clinical Laboratory Standards. Blood collection on filter paper for neonatal screening programs, 2nd ed; approved standard. Vol 12 no 13 Villanova, PA: NCCLS, (NCCLS document LA4-A2.), 1992.
- (20) Ceglarek U, Muller P, Stach B, Buhrdel P, Thiery J, Kiess W. Validation of the phenylalanine/tyrosine ratio determined by tandem mass spectrometry: sensitive newborn screening for phenylketonuria. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40(7):693-7.
- (21) Eastman JW, Sherwin JE, Wong R, Liao CL, Currier RJ, Lorey F et al. Use of the phenylalanine: tyrosine ratio to test newborns for phenylketonuria in a large public health screening programme. *J Med Screen* 2000; 7(3):131-5.
- (22) Koch RK. Issues in newborn screening for phenylketonuria. *Am Fam Physician* 1999; 60(5):1462-6.
- (23) Ounap K, Lillevali H, Metspalu A, Lipping-Sitska M. Development of the phenylketonuria screening programme in Estonia. *J Med Screen* 1998; 5(1):22-3.
- (24) Lubenow N, Diepenbrock F, Schickling H, Bock D, Heckler R, Sander J. Phenylketonuria screening with a fluorometric microplate assay. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994; 32(7):525-8.

- (25) Kirkman HN, Carroll CL, Moore EG, Matheson MS. Fifteen-year experience with screening for phenylketonuria with an automated fluorometric method. *Am J Hum Genet* 1982; 34(5):743-52.
- (26) Petticrew MP, Sowden AJ, Lister-Sharp D, Wright K. False-negative results in screening programmes: systematic review of impact and implications. *Health Technol Assess* 2000; 4(5):1-120.
- (27) Zaffanello M, Zamboni G, Maffei C, Tato L. Neonatal birth parameters of positive newborns at PKU screening as predictors of false-positive and positive results at recall-testing. *J Med Screen* 2003; 10(4):181-3.
- (28) RMGQ. Dépistage néonatal sanguin des maladies génétiques. Rapport annuel 2002-2003. Québec.
- (29) 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.
- (30) Clague A, Thomas A. Neonatal biochemical screening for disease. *Clin Chim Acta* 2002; 315(1-2):99-110.
- (31) Chace DH, Sherwin JE, Hillman SL, Lorey F, Cunningham GC. Use of phenylalanine-to-tyrosine ratio determined by tandem mass spectrometry to improve newborn screening for phenylketonuria of early discharge specimens collected in the first 24 hours. *Clin Chem* 1998; 44(12):2405-9.
- (32) Fisch RO, Matalon R, Weisberg S, Michals K. Phenylketonuria: current dietary treatment practices in the United States and Canada. *J Am Coll Nutr* 1997; 16(2):147-51.
- (33) Meli C, Bianca S. Dietary control of phenylketonuria. *Lancet* 2002; 360(9350):2075-6.
- (34) Mundy H, Lilburn M, Cousins A, Lee P. Dietary control of phenylketonuria. *Lancet* 2002; 360(9350):2076.
- (35) Walter JH, White FJ, Hall SK, MacDonald A, Rylance G, Boneh A et al. How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *Lancet* 2002; 360(9326):55-7.
- (36) American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 1996; 98(3 Pt 1):473-501.
- (37) Levy HL, Waisbren SE, Guttler F, Hanley WB, Matalon R, Rouse B et al. Pregnancy experiences in the woman with mild hyperphenylalaninemia. *Pediatrics* 2003; 112(6 Pt 2):1548-1552.

- (38) Waisbren SE, Hanley W, Levy HL, Shifrin H, Allred E, Azen C et al. Outcome at age 4 years in offspring of women with maternal phenylketonuria: the Maternal PKU Collaborative Study. *Jama* 2000; 283(6):756-762.
- (39) Faust D, Libon D, Pueschel S. Neuropsychological functioning in treated phenylketonuria. *Int J Psychiatry Med* 1986; 16(2):169-177.
- (40) Lenke RR, Levy HL. Maternal phenylketonuria--results of dietary therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142(5):548-553.
- (41) Murphy D, Saul I, Kirby M. Maternal phenylketonuria and phenylalanine restricted diet. Studies of 7 pregnancies and of offsprings produced. *Ir J Med Sci* 1985; 154(2):66-70.
- (42) Scott TM, Fyfe WM, Hart DM. Maternal phenylketonuria: abnormal baby despite low phenylalanine diet during pregnancy. *Arch Dis Child* 1980; 55(8):634-637.
- (43) Smith I, Glossop J, Beasley M. Fetal damage due to maternal phenylketonuria: effects of dietary treatment and maternal phenylalanine concentrations around the time of conception (an interim report from the UK Phenylketonuria Register). *J Inherit Metab Dis* 1990; 13(4):651-657.
- (44) Koch R, Hanley W, Levy H, Matalon K, Matalon R, Rouse B et al. The Maternal Phenylketonuria International Study: 1984-2002. *Pediatrics* 2003; 112(6 Pt 2):1523-9.
- (45) Jervis GA. Phenylpyruvic oligophrenia deficiency of phenylalanine-oxidizing system. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953; 82(3):514-515.
- (46) Dobson JC, Williamson ML, Azen C, Koch R. Intellectual assessment of 111 four-year-old children with phenylketonuria. *Pediatrics* 1977; 60(6):822-827.
- (47) Conseil d'Évaluation des Technologies de la Santé du Québec (CÉTS). Évaluation des risques et bénéfices du congé précoce en postpartum. Montréal, 1997, xv-116 p.
- (48) Charest L. État de situation concernant le programme de dépistage génétique sanguin chez les nouveaux-nés. INSPQ, Québec, 2002, 27 p.
- (49) Lord J, Thomason MJ, Littlejohns P, Chalmers RA, Bain MD, Addison GM et al. Secondary analysis of economic data: a review of cost-benefit studies of neonatal screening for phenylketonuria. *J Epidemiol Community Health* 1999; 53(3):179-86.
- (50) Dagenais DL, Courville L, Dagenais MG. A cost-benefit analysis of the Quebec Network of Genetic Medicine. *Soc Sci Med* 1985; 20(6):601-7.

- (51) American Academy of Pediatrics AAP Section on Endocrinology and Committee on Genetics, and American Thyroid Association Committee on Public Health: Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics* 1993; 91(6):1203-9.
- (52) Revised guidelines for neonatal screening programmes for primary congenital hypothyroidism. Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Paediatric Endocrinology. *Horm Res* 1999; 52(1):49-52.
- (53) The International Society for Neonatal Screening (ISNS), Neonatal screening in Europe. 2003, 1p. <http://www.isns-neoscreening.org/pdf/Europeanscreening2003overview2.PDF>
- (54) The Human Genetics Society of Australasia - The Royal Australasian College of Physicians (HGSA-RACP) Newborn Screening Policy 2004. <http://www.hgsa.com.au/Word/HGSApolicyStatementNewbornScreening0204-18.03.04.doc>
- (55) Hanley W. Newborn Screening in Canada - Are We Out-of-Step? *Pediatric Child Health* 2005; 10:203-207.
- (56) Bourgeois MJ, Varma S. Congenital Hypothyroidism. *Emedicine*, 2003, 11 p. <http://www.emedicine.com/ped/topic501.htm>
- (57) Refetoff S, Dumont J, Vassart G. Thyroid Disorders. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 2001: 4029-75.
- (58) Gruters A, Jenner A, Krude H. Long-term consequences of congenital hypothyroidism in the era of screening programmes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16(2):369-82.
- (59) Castanet M, Lyonnet S, Bonaiti-Pellie C, Polak M, Czernichow P, Leger J. Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 2000; 343(6):441-2.
- (60) Klett M. Epidemiology of congenital hypothyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105 Suppl 4:19-23.
- (61) Delange F. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. *Horm Res* 1997; 48(2):51-61.
- (62) Kwon C, Farrell PM. The magnitude and challenge of false-positive newborn screening test results. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154(7):714-8.
- (63) Toublanc JE. Comparison of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those of other parts in the world. *Horm Res* 1992; 38(5-6):230-5.

- (64) Law WY, Bradley DM, Lazarus JH, John R, Gregory JW. Congenital hypothyroidism in Wales (1982-1993): demographic features, clinical presentation and effects on early neurodevelopment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48(2):201-7.
- (65) Connelly JF, Coakley JC, Gold H, Francis I, Mathur KS, Rickards AL et al. Newborn screening for congenital hypothyroidism, Victoria, Australia, 1977-1997. Part 1: The screening programme, demography, baseline perinatal data and diagnostic classification. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14(9):1597-610.
- (66) Kurinczuk JJ, Bower C, Lewis B, Byrne G. Congenital hypothyroidism in Western Australia 1981-1998. *J Paediatr Child Health* 2002; 38(2):187-91.
- (67) Larson C, Hermos R, Delaney A, Daley D, Mitchell M. Risk factors associated with delayed thyrotropin elevations in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2003; 143(5):587-91.
- (68) Rovet J, Daneman D. Congenital hypothyroidism: a review of current diagnostic and treatment practices in relation to neuropsychologic outcome. *Paediatr Drugs* 2003; 5(3):141-9.
- (69) Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(12):4332-4.
- (70) Demers LM, Spencer CA. Laboratory Medicine Practice Guidelines. Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. National Academy of Clinical Biochemistry, 2002, 125 p.
http://www.nacb.org/lmpg/thyroid_LMPG_PDF.stm
- (71) Van Vliet G, Czernichow P. Screening for neonatal endocrinopathies: rationale, methods and results. *Semin Neonatol* 2004; 9(1):75-85.
- (72) Dussault JH. Screening for congenital hypothyroidism. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40(1):117-23.
- (73) Heyerdahl S, Oerbeck B. Congenital hypothyroidism: developmental outcome in relation to levothyroxine treatment variables. *Thyroid* 2003; 13(11):1029-38.
- (74) Salerno M, Militerni R, Bravaccio C, Micillo M, Capalbo D, Di MS et al. Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12(1):45-52.
- (75) Dubuis JM, Glorieux J, Richer F, Deal CL, Dussault JH, Van Vliet G. Outcome of severe congenital hypothyroidism: closing the developmental gap with early high dose levothyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(1):222-7.

- (76) Gauchard GC, Deviterne D, Leheup B, Perrin PP. Effect of age at thyroid stimulating hormone normalization on postural control in children with congenital hypothyroidism. *Dev Med Child Neurol* 2004; 46(2):107-13.
- (77) Hrytsiuk I, Gilbert R, Logan S, Pindoria S, Brook CG. Starting dose of levothyroxine for the treatment of congenital hypothyroidism: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156(5):485-91.
- (78) Toublanc JE. Guidelines for neonatal screening programs for congenital hypothyroidism. Working Group for Neonatal Screening in Paediatric Endocrinology of the European Society for Paediatric Endocrinology. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88(432):13-4.
- (79) Leger J, Larroque B, Norton J. Influence of severity of congenital hypothyroidism and adequacy of treatment on school achievement in young adolescents: a population-based cohort study. *Acta Paediatr* 2001; 90(11):1249-56.
- (80) Salerno M, Micillo M, Di Maio S, Capalbo D, Ferri P, Lettierio T et al. Longitudinal growth, sexual maturation and final height in patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Eur J Endocrinol* 2001; 145(4):377-83.
- (81) Song SI, Daneman D, Rovet J. The influence of etiology and treatment factors on intellectual outcome in congenital hypothyroidism. *J Dev Behav Pediatr* 2001; 22(6):376-84.
- (82) Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341(8):549-55.
- (83) Dussault JH, Fisher DA. Thyroid function in mothers of hypothyroid newborns. *Obstet Gynecol* 1999; 93(1):15-20.
- (84) Fox JG. Experience of the Manitoba Perinatal Screening Program, 1965-85. *CMAJ* 1987; 137(10):883-8.
- (85) Mitchell GA, Grompe M, Lambert M, Tanguay RM. Hypertyrosinemia. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 2001: 1777-1805.
- (86) Bergeron A, Jorquera R, Tanguay RM. Hereditary tyrosinemia: an endoplasmic reticulum stress disorder? *Med Sci (Paris)* 2003; 19(10):976-80.
- (87) Poudrier J, Lettre F, Scriver CR, Larochelle J, Tanguay RM. Different clinical forms of hereditary tyrosinemia (type I) in patients with identical genotypes. *Mol Genet Metab* 1998; 64(2):119-25.

- (88) Holme E, Lindstedt S. Tyrosinaemia type I and NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione). *J Inherit Metab Dis* 1998; 21(5):507-17.
- (89) Russo PA, Mitchell GA, Tanguay RM. Tyrosinemia: a review. *Pediatr Dev Pathol* 2001; 4(3):212-21.
- (90) Poudrier J, St-Louis M, Lettre F, Gibson K, Prevost C, Larochelle J et al. Frequency of the IVS12 + 5G-->A splice mutation of the fumarylacetoacetate hydrolase gene in carriers of hereditary tyrosinaemia in the French Canadian population of Saguenay-Lac-Saint-Jean. *Prenat Diagn* 1996; 16(1):59-64.
- (91) De Braekeleer M, Larochelle J. Genetic epidemiology of hereditary tyrosinemia in Quebec and in Saguenay-Lac-Saint-Jean. *Am J Hum Genet* 1990; 47(2):302-7.
- (92) Mitchell G, Larochelle J, Lambert M, Michaud J, Grenier A, Ogier H et al. Neurologic crises in hereditary tyrosinemia. *N Engl J Med* 1990; 322(7):432-7.
- (93) Van Spronsen FJ, Thomasse Y, Smit GP, Leonard JV, Clayton PT, Fidler V et al. Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology* 1994; 20(5):1187-91.
- (94) Laberge C, Grenier A, Valet JP, Morissette J. Fumarylacetoacetase measurement as a mass-screening procedure for hereditary tyrosinemia type I. *Am J Hum Genet* 1990; 47(2):325-8.
- (95) Schulze A, Frommhold D, Hoffmann GF, Mayatepek E. Spectrophotometric microassay for delta-aminolevulinate dehydratase in dried-blood spots as confirmation for hereditary tyrosinemia type I. *Clin Chem* 2001; 47(8):1424-9.
- (96) Holme E, Lindstedt S. Neonatal screen for hereditary tyrosinaemia type I. *Lancet* 1992; 340(8823):850.
- (97) Grenier A, Laberge C. A modified automated fluorometric method for tyrosine determination in blood spotted on paper: a mass screening procedure for tyrosinemia. *Clin Chim Acta* 1974; 57(1):71-5.
- (98) Giguere Y, Ruel J, Belanger N, Grenier A, Laberge C. Neonatal mass screening for hereditary tyrosinemia type I by succinylacetone measurement: The Quebec experience. 54th Annual meeting of The American Society of Human Genetics. 2004;p. 316, Abrégé 1699/W, October 26-30.
- (99) Schulze A, Lindner M, Kohlmuller D, Olgemoller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. *Pediatrics* 2003; 111(6 Pt 1):1399-406.

- (100) Allard P, Grenier A, Korson MS, Zytkevich TH. Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia by tandem mass spectrometry: analysis of succinylacetone extracted from dried blood spots. *Clin Biochem* 2004; 37(11):1010-5.
- (101) Grompe M. The pathophysiology and treatment of hereditary tyrosinemia type I. *Semin Liver Dis* 2001; 21(4):563-71.
- (102) Paradis K. Tyrosinemia: the Quebec experience. *Clin Invest Med* 1996; 19(5):311-6.
- (103) Kayler LK, Merion RM, Lee S, Sung RS, Punch JD, Rudich SM et al. Long-term survival after liver transplantation in children with metabolic disorders. *Pediatr Transplant* 2002; 6(4):295-300.
- (104) Mohan N, McKiernan P, Preece MA, Green A, Buckels J, Mayer AD et al. Indications and outcome of liver transplantation in tyrosinaemia type I. *Eur J Pediatr* 1999; 158 Suppl 2:49-54.
- (105) Holme E, Lindstedt S. Nontransplant treatment of tyrosinemia. *Clin Liver Dis* 2000; 4(4):805-14.
- (106) Schwetz BA. From the Food and Drug Administration. *Jama* 2002; 287(9):1103.
- (107) Ministère de la Santé et des Soins de longue durée. L'Ontario devient un leader national en matière de dépistage des maladies chez les nouveau-nés; 2 nov. 2005/nr-109.

4 ÉVALUATION DE PERFORMANCE DU PROGRAMME QUÉBÉCOIS DE DÉPISTAGE SANGUIN NÉONATAL

Dans ce chapitre, l'évaluation de performance s'intéresse à la documentation des résultats obtenus par le programme québécois de dépistage sanguin chez les nouveau-nés (PQDSNN) pour atteindre les objectifs qu'il s'est fixé. Cette évaluation s'intéresse non seulement aux bénéfiques, mais également aux inconvénients du programme pour la population à laquelle il s'adresse. Les résultats sont comparés à des normes de qualité établies par les dirigeants du présent programme, des normes provenant de programmes similaires à l'étranger, des recommandations d'organismes reconnus et/ou tirées de la littérature scientifique, selon la disponibilité des informations.

La méthodologie générale suivie pour l'évaluation du programme québécois de dépistage sanguin est présentée au chapitre 2. Elle reprend les concepts de l'évaluation dans son ensemble, ainsi que la collecte et les différentes sources de données pour chacun des volets de l'évaluation. Ci-dessous, on retrouve les différents éléments du cadre conceptuel spécifiques au deuxième volet de l'évaluation, soit l'évaluation de la performance.

4.1 CADRE CONCEPTUEL DE L'ÉVALUATION DE PERFORMANCE

Tel que déjà mentionné dans ce rapport, le programme québécois de dépistage sanguin a été créé en vue de contribuer à réduire le fardeau (morbidité, mortalité) associé à des maladies génétiques détectables chez le nouveau-né, soit la phénylcétonurie (et l'hyperphénylalaninémie, une variante un peu moins sévère de la phénylcétonurie mais nécessitant un suivi), l'hypothyroïdie congénitale et la tyrosinémie. Pour ce faire, le programme mise sur le dépistage universel, la détection et l'intervention précoces pour tous les cas de maladie, tout en minimisant ses inconvénients (principalement les dérangements et l'anxiété liés aux tests).

4.1.1 Documentation des critères et indicateurs

À chaque année, le laboratoire central du programme de dépistage produit un rapport annuel (s'échelonnant du 1^{er} avril au 31 mars suivant) qui fournit à chacun des établissements participants quelques statistiques relatives aux activités de l'établissement lui-même et de l'ensemble du Québec, telles que :

- nombre de naissances
- nombre de premier prélèvement
- % de participation
- âge du prélèvement (temps écoulé entre le prélèvement et la réception au laboratoire central)
- nombre de prélèvements inadéquats
- nombre de rappels (reprises) reçus
- % de qualité du prélèvement

Pour chacune des maladies :

- nombre de tests anormaux
- nombre d'enfants dépistés positifs
- nombre total d'enfants dépistés positifs pour les trois maladies

Bien que ces statistiques illustrent partiellement la performance du programme de dépistage sanguin et permettent à chacun des établissements de travailler à l'amélioration continue de la qualité de leurs activités pour le programme, il n'y a pas de définition claire et précise de ces indicateurs et ils sont insuffisants pour mesurer la performance de l'ensemble du programme.

Une recherche dans la littérature n'a pas permis de recenser un ensemble d'indicateurs formellement reconnus pour évaluer la performance de ce type de programme, soit le dépistage néonatal de maladies génétiques. La proposition suivante de critères à évaluer, d'indicateurs et de descripteurs de résultats s'appuie à la fois sur l'examen de l'algorithme du processus de dépistage sanguin (voir la figure 2, chapitre 1) et sur :

- le « Guide méthodologique: Comment évaluer *a priori* un programme de dépistage » réalisé par l'Agence d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) (1)
- le rapport d'avril 2005 du *UK Newborn Screening Programme Centre* du Royaume-Uni (*UK NSPC*) (2) portant sur les politiques et normes de leur programme de dépistage sanguin
- les recommandations du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs pour la phénylcétonurie (3) et l'hypothyroïdie congénitale (4)
- les lignes directrices établies par le groupe de travail américain sur les soins préventifs (5) (6)
- les recommandations provenant de sociétés nationales ou internationales :
 - *International Society for Neonatal Screening (ISNS)* (7)
 - *Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses, (AWHONN)* (8)
 - *Human Genetic Society of Australasia (HGSA)* (9)
 - *American College of Medical Genetic (ACMG)* (10)
- les lignes directrices sur les services de génétique émises par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (11)
- une initiative comparable prise dans un autre domaine de dépistage populationnel qui a proposé des indicateurs (12), soit le cadre de référence du *Programme québécois de dépistage du cancer du sein*

Ainsi, les critères (ou sous-objectifs) de performance, ainsi que leurs indicateurs et/ou descripteurs sont mis en relation avec les objectifs visés par le programme québécois de dépistage sanguin. Le tableau 4 présenté plus loin complète cette information en indiquant les normes et directives existantes (ou suggérées) par le programme québécois ou d'autres sources, nous permettant de qualifier le niveau de performance du programme de dépistage sanguin, de même que les sources de référence.

4.1.2 Critères, indicateurs et descripteurs pour l'évaluation de performance

Clientèle cible du Programme de dépistage

Accessibilité au dépistage

1. S'assurer de rejoindre toute la clientèle cible
 - Description des modes de pratique concernant l'accessibilité au dépistage selon l'endroit de naissance : hôpital, maison de naissances, domicile

Information aux parents / consentement

2. S'assurer que tous les parents reçoivent l'information écrite et/ou verbale appropriée avant le dépistage
 - Description des modes de pratique des centres d'accouchements
3. S'assurer que les parents ont la possibilité de s'opposer aux tests de dépistage
 - Description des modes de pratique des centres d'accouchements
4. Distinguer les nouveau-nés testés des nouveau-nés pour lesquels un prélèvement est manquant ou pour lesquels les parents se sont opposés aux tests
 - Description des modes de pratique des centres d'accouchements

Couverture

5. Maximiser la participation de la clientèle cible
 - Pourcentage (%) de couverture

Performance au niveau des prélèvements sanguins

6. Minimiser les inconvénients associés au programme de dépistage, dérangement et anxiété des parents
 - Pourcentage (%) de prélèvements non conformes
 - Proportion (%) de reprise de prélèvements non conformes
 - Pourcentage (%) de 2^e prélèvement (tous motifs)

Performance des tests

7. Maximiser la détection des enfants atteints pour chacune des trois maladies dépistées et minimiser les erreurs d'identification lors des tests de dépistage
 - Sensibilité : proportion (%) de nouveau-nés dépistés positifs parmi tous les nouveau-nés réellement atteints pour chacune des maladies

- Spécificité : proportion (%) de nouveau-nés dépistés négatifs parmi tous les nouveau-nés réellement non atteints pour chacune des maladies
- Valeur prédictive positive : proportion (%) des nouveau-nés réellement atteints parmi tous les nouveau-nés dépistés positifs
- Valeur prédictive négative : proportion (%) des nouveau-nés réellement non atteints parmi tous les nouveau-nés dépistés négatifs

Suivis des résultats anormaux et diagnostic

8. S'assurer que les parents sont informés de tout résultat anormal et que les actions appropriées sont prises (nouveau prélèvement ou référence à un médecin pour établir le diagnostic et recevoir les conseils génétiques appropriés)
 - Pourcentage (%) de résultats initiaux anormaux
 - Nombre de cas perdus au suivi. Proportion (%) de nouveau-nés ayant un résultat initial anormal perdus au suivi
 - Parmi les résultats initiaux anormaux, proportion (%) de nouveau-nés dépistés positifs pour les trois maladies réunies
 - Parmi les résultats initiaux anormaux, proportion (%) de nouveau-nés diagnostiqués positifs pour les trois maladies réunies
 - Description des modes de pratique de l'équipe de dépistage du programme concernant le suivi des nouveau-nés référés pour un diagnostic (qui rencontrent un médecin pour diagnostic)

Pour chacune des maladies :

- Taux (nb/100 000) de nouveau-nés référés pour un diagnostic
- Taux (nb/100 000) de nouveau-nés diagnostiqués (confirmés positifs) par un médecin

Délais

9. Dépister tous les nouveau-nés à l'âge approprié et minimiser les délais de référence et de prise en charge des enfants dépistés positifs
 - Délai (jours) et description des modes de pratique pour les différentes étapes du dépistage
 - *Naissance – prélèvement* (âge des nouveau-nés au moment du 1^{er} prélèvement)
 - *1^{er} prélèvement – réception au laboratoire*
 - *Réception au laboratoire du 1^{er} prélèvement – référence des enfants dépistés positifs*
 - *Référence à un médecin – prise en charge/traitement des nouveau-nés confirmés positifs*
 - Délai total (jours) *naissance – prise en charge*

- Autre délai documenté par les modes de pratique du programme
 - L'identification des nouveau-nés non testés

Traitement / suivi des enfants atteints

10. S'assurer que les enfants diagnostiqués positifs reçoivent le traitement approprié
 - Description des modes de pratique dans les centres de référence
11. S'assurer que les parents dont les nouveau-nés sont diagnostiqués positifs pour l'une ou l'autre des maladies ont une bonne observance du traitement
 - Description des modes de pratique dans les centres de référence
12. Mesurer le succès thérapeutique des traitements appliqués
 - Pourcentage (%) de succès thérapeutique chez les nouveau-nés diagnostiqués positifs, pour chacune des trois maladies (estimation du pourcentage) et description des modes de pratique dans les centres de référence
13. S'assurer que les femmes enceintes PCU sont suivies et gardées sous diète afin de réduire le risque de donner naissance à un enfant avec un retard mental, microencéphalie, maladie cardiaque congénitale et un petit poids de naissance
 - Description des modes de pratique dans les centres de référence

Autres critères ou objectifs généraux pour l'amélioration continue du programme

14. S'assurer que le personnel impliqué dans le programme de dépistage ait atteint le niveau nécessaire de connaissances et d'habiletés
 - Description des modes de pratique dans les centres d'accouchements
15. Informer régulièrement quant à l'efficacité et la qualité des services fournis par le programme de dépistage à la population, aux cliniciens, aux coordonnateurs régionaux et aux instances gouvernementales
 - Production d'un rapport annuel et diffusion
16. Évaluer et améliorer tous les aspects du programme par un processus continu d'assurance qualité
 - Description des modes de pratique portant sur l'évaluation de la qualité et mesures proposées pour l'amélioration continue du programme

Tableau 4 – Cibles, normes et recommandations fournies par la littérature et associées aux Critères (ou Objectifs à respecter), Indicateurs et descripteurs de résultats pour la mesure de performance du programme

Critères, Indicateurs, descripteurs de résultats	Cible/norme ou recommandation (source de référence)
<p><u>Clientèle cible du programme de dépistage</u> Accessibilité du dépistage</p> <p>1. S'assurer de rejoindre toute la clientèle cible</p> <ul style="list-style-type: none"> • Description des modes de pratique selon l'endroit de naissance : hôpital, maison de naissances, domicile, autre 	<p>⇒ PQDSNN : Le programme cible <u>tous les nouveau-nés</u> québécois</p> <p>Tous les nouveau-nés doivent avoir accès au dépistage (ISNS, OMS, R-U, Canada)</p>
<p><u>Information aux parents / consentement</u></p> <p>2. S'assurer que tous les parents reçoivent l'information écrite et/ou verbale appropriée avant le dépistage</p> <ul style="list-style-type: none"> • Description des modes de pratique des centres d'accouchements 	<p><u>Cible implicite visée par toutes les sources de référence : tous les parents des nouveau-nés</u></p> <p>Informations écrites données à tous les parents avant le dépistage (Canada, HGSA, AWHONN, R-U) concernant les raisons du dépistage et son interprétation incluant la probabilité de faux positifs ou de faux négatifs. Donner la possibilité de discuter avec un professionnel de la santé (Canada, HGSA)</p>
<p>3. S'assurer que les parents ont la possibilité de s'opposer aux tests de dépistage</p> <ul style="list-style-type: none"> • Description des modes de pratique des centres d'accouchements 	<p><u>Cible implicite visée:</u> 100 % des cas d'opposition sont documentés dans les centres d'accouchements (Canada)</p> <p>Il doit exister un mécanisme en place qui donne la possibilité aux parents de s'opposer au dépistage (option de refus) (AWHONN, R-U)</p>
<p>4. Distinguer les nouveau-nés testés des nouveau-nés pour lesquels un prélèvement est manquant ou pour lesquels les parents se sont opposés aux tests</p> <ul style="list-style-type: none"> • Description des modes de pratique des centres d'accouchements 	<p>100% des bébés non testés sont identifiés avant le jour 19 (norme acceptable), jour 14 (idéale) et les démarches pour un nouveau prélèvement sont faites (R-U)</p> <p>100% des cas de refus sont documentés et notifiés au laboratoire central (R-U)</p>
<p>Couverture</p> <p>5. Maximiser la participation de la clientèle cible</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pourcentage (%) de couverture 	<p>100% des bébés vivants devraient avoir un prélèvement avant l'âge de 8 jours ou un refus doit être enregistré (R-U)</p>

Tableau 4 – Cibles, normes et recommandations fournies par la littérature et associées aux Critères (ou Objectifs à respecter), Indicateurs et descripteurs de résultats pour la mesure de performance du programme (suite)

Critères, Indicateurs, descripteurs de résultats	Cible/norme ou recommandation (source de référence)
<i>Performance au niveau des prélèvements sanguins</i>	
<p>6. Minimiser les inconvénients associés au programme de dépistage, dérangement et anxiété des parents</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pourcentage (%) de prélèvements non conformes • Proportion (%) de reprise de prélèvements non conformes • Pourcentage (%) de 2^e prélèvement (tous motifs) 	
<i>Performance des tests</i>	
<p>7. Maximiser la détection des enfants atteints pour chacune des trois maladies dépistées et minimiser les erreurs d'identification lors des tests de dépistage</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilité : proportion (%) de nouveau-nés dépistés positifs parmi tous les nouveau-nés réellement atteints pour chacune des maladies • Spécificité : proportion (%) de nouveau-nés dépistés négatifs parmi tous les nouveau-nés réellement <u>non</u> atteints pour chacune des maladies • Valeur prédictive positive : proportion (%) des nouveau-nés réellement atteints parmi tous les nouveau-nés dépistés positifs • Valeur prédictive négative : proportion (%) des nouveau-nés réellement <u>non</u> atteints parmi tous les nouveau-nés dépistés négatifs 	<p>⇒ PQDSNN: Idéalement, tous les nouveau-nés atteints devraient être identifiés (pas de faux négatif)</p> <p>Pour l'hypothyroïdie congénitale: une sensibilité attendue de 95 % pour les tests TSH et T₄ combinés (Canada)</p>

Tableau 4 – Cibles, normes et recommandations fournies par la littérature et associées aux Critères (ou Objectifs à respecter), Indicateurs et descripteurs de résultats pour la mesure de performance du programme (suite)

Critères, Indicateurs, descripteurs de résultats	Cible/norme ou recommandation (source de référence)
<u>Suivis des résultats anormaux (Référence au médecin)</u>	
<p>8. S'assurer que les parents sont informés de tout résultat anormal et que les actions appropriées sont prises (nouveau prélèvement ou référence à un médecin pour établir le diagnostic et recevoir les conseils génétiques appropriés)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pourcentage (%) de résultats initiaux anormaux • Nombre de cas perdus au suivi • Proportion (%) des nouveau-nés ayant un résultat initial anormal perdus au suivi • Parmi les résultats anormaux, proportion (%) de nouveau-nés dépistés positifs pour les trois maladies réunies • Parmi les résultats anormaux, proportion (%) de nouveau-nés diagnostiqués positifs pour les trois maladies réunies • Description des modes de pratique de l'équipe du programme concernant le suivi des nouveau-nés référés pour un diagnostic (qui rencontrent un médecin pour diagnostic) <p>Pour chacune des maladies</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taux (nb/100 000) de nouveau-nés référés pour un diagnostic • Taux (nb/100 000) de nouveau-nés diagnostiqués (confirmés positifs) par un médecin 	<p>Le programme doit prévoir les mécanismes de suivi pour tout service ou test requis au congé (départ) du nouveau-né et les ressources pour références appropriées (AWHONN)</p> <p>Assurer tous les suivis requis (HGSA)</p>
<u>Délais</u>	
<p>9. Dépister tous les nouveau-nés à l'âge approprié et minimiser les délais de référence et de prise en charge des enfants dépistés positifs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Délai (jours) <i>Naissance – prélèvement</i> : âge des nouveau-nés au moment du 1^{er} prélèvement 	<p>⇒ PQDSNN: 1^{er} prélèvement après 24 à 36 heures d'alimentation (ingestion de protéines), maximum à 48 heures de vie</p> <p>⇒ PQDSNN: 1^{er} prélèvement avant le départ du nouveau-né, même si la condition minimale de 24 heures n'est pas remplie (et Canada)</p> <p>1^{ers} prélèvements entre 5 et 8 jours de vie pour 95 % des bébés (norme acceptable), 100 % des bébés (idéale) (R-U, avril 2005)</p> <p>1^{ers} prélèvements entre 2 et 6 jours de vie (norme optimale), É-U</p>

Tableau 4 – Cibles, normes et recommandations fournies par la littérature et associées aux Critères (ou Objectifs à respecter), Indicateurs et descripteurs de résultats pour la mesure de performance du programme (suite)

Critères, Indicateurs, descripteurs de résultats	Cible/norme ou recommandation (source de référence)
<p><u>Délais (suite)</u></p> <p>9. Dépister tous les nouveau-nés à l'âge approprié et minimiser les délais de référence et de prise en charge des enfants dépistés positifs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Délai (jours) <i>1^{er} prélèvement – réception au laboratoire</i> 	<p>⇒ PQDSNN: ne pas excéder 24 heures pour la mise à la poste (et NIH, É-U)</p> <p>Mise à la poste en 1^{re} classe dans les 12 heures suivant la prise de l'échantillon sanguin (R-U)</p> <p>100 % des 1^{ers} prélèvements sont reçus au laboratoire (délai prélèvement – réception) dans un délai de 4 jours ouvrables (norme acceptable), 2 jours ouvrables (idéale) (R-U)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Délai (jours) <i>Réception au laboratoire du 1^{er} prélèvement – référence des enfants dépistés positifs</i> 	<p>100 % de résultats disponibles et référence clinique à l'intérieur de 4 jours ouvrables (norme acceptable) ou 3 jours ouvrables (idéale) après la réception des échantillons au laboratoire central (R-U)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Délai (jours) <i>Référence à un médecin – prise en charge/traitement des nouveau-nés confirmés positifs</i> et Description des modes de pratique du laboratoire central et des centres de référence quant à la procédure suivie pour la référence et prise en charge (début des traitements) 	<p>Souhaitable : Contact et rencontre du bébé ≤ 24 heures (R-U, avril 2005)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Délai total (jours) <i>Naissance – prise en charge</i> 	<p>Pour PCU et HC : le traitement (diète) devrait débuter lors de la première visite au médecin du centre de référence : ≤ 21 jours (norme acceptable*), ≤ 18 jours (idéale*)</p> <p>* Les auteurs spécifient que ces normes pourraient ne pas être atteignables pour les enfants nécessitant plus d'un prélèvement (R-U, avril 2005)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Délai (jours) d'identification des nouveau-nés non testés et Description des modes de pratique pour l'identification des nouveau-nés pour lesquels un 1^{er} prélèvement est manquant 	<p>Faisable : contact de la famille des bébés non testés, moins de 24 heures après leur identification</p> <p>Faisable : prélèvement pris à l'intérieur de 3 jours suivant le contact, pour 99 % des bébés identifiés non testés (R-U)</p> <p>Des mécanismes doivent être mis en place localement pour identifier rapidement les nouveau-nés non testés (R-U, HGSA)</p>

Tableau 4 – Cibles, normes et recommandations fournies par la littérature et associées aux Critères (ou Objectifs à respecter), Indicateurs et descripteurs de résultats pour la mesure de performance du programme (suite)

Critères, Indicateurs, descripteurs de résultats	Cible/norme ou recommandation (source de référence)
<i>Traitement / suivi des enfants atteints</i>	
<p>10. S'assurer que les enfants diagnostiqués positifs reçoivent le traitement approprié</p> <ul style="list-style-type: none"> • Description des modes de pratique dans les centres de référence 	<p>⇒ PQDSNN vise ultimement pour 100 % des nouveau-nés diagnostiqués positifs le traitement approprié</p> <p>Prévoir l'accès aux interventions et traitements appropriés aux nouveau-nés diagnostiqués positifs (<i>AWHONN</i>) Assurer tous les suivis requis (<i>HGSA</i>)</p>
<p>11. S'assurer que les parents dont les nouveau-nés sont diagnostiqués positifs pour l'une ou l'autre des maladies ont une bonne observance du traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> • Description des modes de pratique dans les centres de référence 	<p>⇒ PQDSNN vise ultimement pour 100 % des nouveau-nés diagnostiqués positifs l'observance du traitement</p>
<p>12. Mesurer le succès thérapeutique des traitements appliqués</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pourcentage (%) de succès thérapeutique chez les nouveau-nés diagnostiqués positifs, pour chacune des trois maladies (estimation du pourcentage et description des modes de pratique dans les centres de référence) 	<p>⇒ PQDSNN vise ultimement pour 100 % des nouveau-nés diagnostiqués positifs le succès thérapeutique des traitements appliqués</p>
<p>13. S'assurer que les femmes enceintes PCU sont suivies et gardées sous diète afin de réduire le risque de donner naissance à un enfant avec un retard mental, microencéphalie, maladie cardiaque congénitale et un petit poids de naissance</p> <ul style="list-style-type: none"> • Description des modes de pratique dans les centres de référence 	<p>Pas de consensus international quant au traitement des femmes enceintes PCU</p>

Tableau 4 – Cibles, normes et recommandations fournies par la littérature et associées aux Critères (ou Objectifs à respecter), Indicateurs et descripteurs de résultats pour la mesure de performance du programme (suite)

Critères, Indicateurs, descripteurs de résultats	Cible/norme ou recommandation (source de référence)
<u>Autres critères ou objectifs généraux pour l'amélioration continue du programme</u>	Être capable de bien expliquer : raisons du dépistage, interprétation des faux positifs et faux négatifs, possibilité de s'opposer au dépistage (Canada)
14. S'assurer que le personnel impliqué dans le programme de dépistage ait atteint le niveau nécessaire de connaissances et d'habiletés <ul style="list-style-type: none"> • Description des modes de pratique dans les centres d'accouchements 	Formation minimale de 4 heures (R-U) Les professionnels de santé devraient pouvoir disposer de lignes directrices décrivant suffisamment tous les aspects du programme de dépistage incluant la procédure adéquate à suivre pour effectuer les prélèvements (HGSA)
15. Informer régulièrement quant à l'efficience et la qualité des services fournis par le programme de dépistage à la population, aux cliniciens, aux coordonnateurs régionaux et aux instances gouvernementales <ul style="list-style-type: none"> • Production d'un rapport annuel et diffusion 	Les professionnels de santé et le public devraient être bien informés à propos du programme de dépistage (HGSA, ACMG, AWHONN)

Tableau 4 – Cibles, normes et recommandations fournies par la littérature et associées aux Critères (ou Objectifs à respecter), Indicateurs et descripteurs de résultats pour la mesure de performance du programme (suite)

Critères, Indicateurs, descripteurs de résultats	Cible/norme ou recommandation (source de référence)
16. Évaluer et améliorer tous les aspects du programme par un processus continu d'assurance qualité <ul style="list-style-type: none">Description des modes de pratique concernant l'évaluation de la qualité et mesures proposées pour l'amélioration continue du programme de dépistage, l'évaluation et le suivi du programme	<p>R-U : Recommande l'établissement d'une structure locale de gestion de l'assurance qualité du programme composée de représentants de toutes les instances concernées dans le processus de dépistage, multidisciplinaire, pour identifier les cibles à atteindre, rendre des comptes sur une base locale et s'assurer que les standards sont rencontrés dans le programme</p> <p>Des lignes directrices devraient être développées localement, en vue de les adapter au contexte local tout en visant les normes recommandées par le programme au niveau national (R-U et HGSA)</p> <p>Des évaluations continues de la performance du programme doivent être réalisées et inclure des tests de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, délais de procédures, résultats chez les patients diagnostiqués et mesures d'effets à court et long terme (HGSA, ISNS)</p>

4.2 RÉSULTATS DE L'ÉVALUATION DE PERFORMANCE

Cette section présente les divers résultats colligés, tant qualitatifs que quantitatifs, entourant les activités du programme de dépistage sanguin, en vue de commenter la performance du programme à rencontrer les objectifs fixés.

Tel que mentionné dans le chapitre 2 « Méthodologie », bien que le programme existe depuis 1969, la période couverte pour cette évaluation s'étend du 1^{er} avril 1984 au 31 mars 2004, soit une vingtaine d'années puisque les données plus détaillées requises pour le calcul des indicateurs ne sont disponibles que pour ces années, les données antérieures n'étant pas dans la base de données actuelle du programme de dépistage sanguin.

Soulignons que depuis les débuts du programme québécois jusqu'en mars 2004, près de 2,7 millions de nouveau-nés ont été testés dans le cadre de ce programme, ce qui a permis d'identifier un total de 1 104 enfants atteints de l'une ou l'autre des maladies, soit 114 enfants pour la phénylcétonurie et 111 pour l'hyperphénylalaninémie (variante un peu moins sévère de la phénylcétonurie), 141 pour la tyrosinémie et 738 enfants atteints d'hypothyroïdie congénitale.

4.2.1 Clientèle cible du programme de dépistage

Selon les responsables du PQDSNN, la clientèle cible du programme est définie comme étant tous les nouveau-nés nés au Québec au cours d'une année; ce qui inclurait tous les nouveau-nés nés :

1. dans les centres hospitaliers
2. dans les maisons de naissances
3. à domicile

Dans les faits, l'équipe de dépistage traite tous les prélèvements reçus bien que certains ne respectent pas les directives émises. Selon les entretiens téléphoniques réalisés auprès de l'équipe de dépistage, des responsables des centres d'accouchements et également suite aux manipulations des données du système d'information du programme, on observe quelques situations problématiques concernant l'inclusion ou non des enfants dans la population cible. L'absence de définition détaillée concernant la population cible et surtout l'absence de clarifications au niveau des critères d'inclusion ou d'exclusion entraînent de la confusion quant à l'interprétation de l'information entrée dans le système d'information du PQDSNN et sur les statistiques qui en découlent. Ces situations problématiques concernent :

1. les enfants de l'adoption internationale
2. les enfants de parents venant s'établir au Québec
3. les enfants de parents résidents québécois nés dans des hôpitaux ontariens qui offrent le dépistage de la PCU et de l'HC mais non de la tyrosinémie; de retour en sol québécois, ces enfants n'ayant pas été dépistés pour la tyrosinémie, le PQDSNN demande aux CLSC de la région frontalière (Outaouais) d'offrir le dépistage de la tyrosinémie à ces enfants lors de leur visite néonatale au CLSC. Certains parents de ces enfants acceptent et un papier buvard avec du sang est retourné au laboratoire central. Lorsque les parents

refusent le dépistage, il arrive fréquemment que le papier buvard avec le nom du bébé soit retourné mais sans aucun sang (considéré comme un prélèvement non conforme plutôt qu'un refus) et quelques fois, rien n'est envoyé au laboratoire central qui n'est pas informé de l'existence de l'enfant. De plus, plusieurs enfants n'iront pas au CLSC et n'auront donc pas accès au programme de dépistage pour cette maladie.

4.2.1.1 Accessibilité au dépistage

Les entretiens téléphoniques réalisés auprès des centres d'accouchements du Québec (20 centres hospitaliers⁴ et 7 maisons de naissances⁵) nous révèlent que tous les nouveau-nés dans ces établissements auraient accès systématiquement au dépistage. Limite de l'indicateur « accessibilité » pour les centres hospitaliers : l'information provient d'un échantillon restreint de centres hospitaliers et nous permet d'avoir une idée des modes de pratique en milieu hospitalier. Par contre, les données fournies par l'équipe du programme de dépistage nous permettent de constater qu'effectivement, tous les centres hospitaliers avec accouchements participent au PQDSNN.

Pour les accouchements en maisons de naissances ou même à domicile lorsque suivis par une sage-femme, le prélèvement est effectué lors de la visite de la sage-femme à domicile pour l'examen du nouveau-né âgé de 1 à 3 jours.

En ce qui a trait aux enfants nés à domicile et dont la mère n'aurait pas été suivie par une sage-femme, les prélèvements seraient, en théorie, réalisés lors de la première visite pédiatrique, c'est-à-dire dans la première semaine de vie du bébé. Toutefois, il n'y a pas de statistiques disponibles pour évaluer cette façon de procéder. Même chose concernant les enfants de l'adoption internationale, alors que quelques cas de tests de dépistage nous ont été rapportés par l'équipe de dépistage, il ne semble pas y avoir de procédure systématique pour le dépistage de ces enfants qui entrent au Québec, déjà âgés de quelques mois pour la plupart.

Comparaison avec des normes établies, lignes directrices et/ou recommandations existantes

Dans la littérature consultée, on reconnaît le caractère universel d'un tel programme de dépistage et l'importance qu'il revêt pour le mieux-être des nouveau-nés auxquels il s'adresse. Le PQDSNN cible tous les nouveau-nés nés au Québec et les résultats confirment effectivement que tous les nouveau-nés québécois auraient accès au dépistage, à l'exception peut-être de quelques nouveau-nés nés à domicile et certains enfants présentant une situation particulière, tel que mentionné précédemment, mais pour lesquels l'incertitude demeure quant à leur inclusion ou non dans la population cible, entraînant de la confusion quant à l'interprétation des données puisque l'information saisie sur ces « groupes » particuliers demeure partielle.

4. Les CH sélectionnés comptabilisent 57,7 % des accouchements dans les CH de la province en 2000-2001.

5. En 2005, sept maisons de naissances sont en fonction au Québec et la responsable de chaque maison a été interrogée.

4.2.1.2 Information aux parents / consentement

Les entretiens téléphoniques réalisés auprès des centres d'accouchements du Québec nous suggèrent que les pratiques liées à l'information destinée aux parents, au regard du programme de dépistage, sont différentes selon qu'il s'agit d'un centre hospitalier ou d'une maison de naissances. Le tableau 5 présente les réponses des personnes interrogées dans les centres hospitaliers (CH) et les maisons de naissances quant aux pratiques entourant l'information transmise aux parents pour le dépistage.

Tableau 5 – Réponses des centres hospitaliers et des maisons de naissances quant aux modes de pratique entourant l'information aux parents pour le dépistage, 2005

Questions	Centres hospitaliers	Maisons de naissances
À quelle fréquence l'information est-elle donnée aux parents ?		
• Tout le temps	12/20	7/7
• La plupart du temps	7/20	-
• Rarement	1/20	-
• Jamais	-	-
À quel moment l'information est-elle donnée?		
Information verbale <u>ou</u> écrite		
• Au moins avant le prélèvement	10/20	7/7
• Après le prélèvement seulement	3/20	-
• N'importe quand	7/20	-
information verbale		
• avant le prélèvement	10/20	7/7
• après le prélèvement	1/20	-
• n'importe quand	7/20	-
• aucune information verbale	2/20	-
information écrite		
• avant le prélèvement	1/20	-
• après le prélèvement	17/20	7/7
• n'importe quand	-	-
• aucune information écrite	2/20	-
Possibilité d'opposition aux tests		
• Oui, information transmise aux parents	10/20	7/7
• Pas vraiment, parents non informés de cette possibilité	4/20	-
• Non, ce n'est pas une possibilité	6/20	-
Total	20	7

Dans toutes les maisons de naissances, le dépistage est effectué lors de la visite du nouveau-né à domicile, au jour 1 ou 3 selon le cas. Les responsables des maisons de naissances interrogées rapportent informer « tout le temps » les parents avant de procéder au prélèvement sanguin des nouveau-nés. Les sages-femmes expliquent verbalement l'importance du programme et les avantages à procéder au dépistage précoce des maladies, la procédure employée, etc. et procèdent au prélèvement sanguin. Le dépliant explicatif du programme est remis aux parents ainsi que les instructions pour procéder, trois semaines plus tard, au prélèvement urinaire des nouveau-nés. Pour trois des sept maisons de naissances, la responsable interrogée précise que l'information aux parents est également donnée au troisième trimestre de la grossesse, lors du suivi effectué par la sage-femme.

Pour toutes les maisons de naissances, les parents ont la possibilité de refuser toute forme de soins proposés, et ce, en tout temps. L'approche aux parents préconisée par les maisons de naissances implique que toute intervention faite auprès des nouveau-nés, via les visites à domicile et en présence de la mère ou des deux parents, est nécessairement précédée d'une information qui se veut complète et transmise adéquatement avant de procéder aux prélèvements, examens et soins des nouveau-nés. Selon les responsables des centres de naissances, les cas de refus passés seraient « peu fréquents », c'est-à-dire de l'ordre d'un ou deux par année. Toutefois, dans les faits, on ne peut chiffrer ces refus puisque cette information n'est pas comptabilisée dans les centres, ni transmise au laboratoire central du programme de dépistage.

Pour ce qui est des centres hospitaliers, les pratiques diffèrent quelque peu d'un établissement à l'autre. Dans seulement 12 des 20 centres rejoints, on rapporte informer « tout le temps » les parents à propos du programme de dépistage, tandis que dans sept autres, cela est fait « la plupart du temps » et dans un centre, « rarement ». Par ailleurs, dans deux centres hospitaliers on mentionne que l'information entourant le programme est également transmise dans les cours prénataux.

Généralement, cette information est transmise verbalement, dans le cadre des soins à la mère et au bébé après la naissance, mais uniquement dans la moitié des centres hospitaliers, on donne toujours cette information avant le prélèvement. Pour la plupart, un rappel concernant le programme de dépistage est fait au départ des parents et du nouveau-né, via le dépliant laissé aux parents et en même temps qu'un rappel des instructions à suivre et du matériel requis pour procéder au prélèvement urinaire du nouveau-né à trois semaines de vie.

Tous les centres d'accouchements (CH et maisons de naissances) disposent du dépliant *L'hérédité et votre bébé* (RMGQ, RPD-98) dans lequel on retrouve les sections suivantes :

- Qu'est-ce que le RMGQ?
- Objectifs du réseau
- Principales activités du réseau
- Examens faits pour protéger votre bébé

- Pourquoi doit-on répéter des examens?
- Devez-vous payer pour ces services?

Le contenu du dépliant daterait de 1998. À la fin du dépliant, une note mentionne aux parents un numéro à contacter pour des informations supplémentaires ou si les parents s'opposent au dépistage de leur enfant. Dans les faits, même lorsque l'information entourant le programme de dépistage est donnée avant de procéder au prélèvement sanguin, peu de parents savent qu'ils ont le droit de s'opposer aux tests de dépistage et dans peu d'établissements on offre cette possibilité. En fait, dans 10 centres hospitaliers rejoints, on affirme que les parents ont cette possibilité de s'opposer au dépistage, mais l'information ne serait pas toujours donnée en temps opportun (avant le dépistage). À l'opposé, 6 répondantes de centres avouaient ne pas savoir que les parents avaient cette possibilité ou n'en donnaient tout simplement pas la possibilité. Selon les établissements, les cas de refus passés sont rares, bien qu'on ne puisse les chiffrer puisque la plupart des établissements ne transmettent pas cette information au laboratoire central du programme de dépistage. À ce sujet, dans quelques établissements, les personnes interrogées ont mentionné ne pas être au courant qu'elles devaient informer le laboratoire central des refus des parents lorsqu'ils sont notifiés aux dossiers. De son côté, le système d'information du programme recense tout de même de 3 à 25 dossiers fermés pour cause de « Refus des parents » par année, soit 206 dossiers fermés entre 1984 et 2004.

Concernant l'identification du statut de participation (testé, non testé ou « manqué », refusé) du nouveau-né, les pratiques varient encore selon le type d'établissement en cause. Au niveau des maisons de naissances, les sages-femmes ont la responsabilité de faire le suivi auprès des nouvelles mères pour lesquelles un dossier était ouvert ou actif à la maison de naissances, et ce, peu importe l'endroit où a eu lieu la naissance (maison de naissances, domicile, hôpital, ailleurs). Ces nouvelles mères font toutes l'objet d'une visite à domicile au cours de laquelle le prélèvement est vérifié (fait ou non fait), où une note est inscrite au dossier et où une relance est faite si nécessaire. De cette façon, les sages-femmes disent ne « manquer » aucun nouveau-né dont la mère était suivie par la maison de naissances, même si l'accouchement a eu lieu en milieu hospitalier.

Du côté des centres hospitaliers, la pratique diffère d'un endroit à l'autre. Seulement quatre d'entre eux seraient en mesure d'identifier rapidement si tous les nouveau-nés présents dans l'établissement ont été testés avant leur départ, ont été « manqués » pour diverses raisons ou un refus des parents est documenté, sans avoir à faire le relevé individuel de tous les dossiers et plans de soins. Parmi les quatre établissements qui se distinguent, deux ont un système informatique dans lequel l'information sur le dépistage est enregistrée, dans un troisième on fait ce genre de compilation manuellement à la fin de chaque période administrative et dans un quatrième, on rapporte faire la liste, chaque jour, des enfants qu'il faudra tester le lendemain par la technicienne de laboratoire. La plupart des centres hospitaliers préparent les dossiers vierges de nouveau-né en y insérant systématiquement les formulaires et papiers nécessaires pour effectuer les prélèvements. En cas de transfert des nouveau-nés dans un autre établissement, les papiers relatifs au prélèvement suivent automatiquement le dossier transféré et le nouveau-né. Pour la plupart, le prélèvement fait partie de la liste des prélèvements et examens à faire de routine, dans le plan de soins des

nouveau-nés. Dans tous les cas, une note est inscrite au dossier du nouveau-né à ce sujet, précisant la date (et l'heure parfois) où le prélèvement a été fait. Malgré ce qui précède, dans aucun de ces établissements, on ne saurait dire ce qui est arrivé pour l'ensemble des nouveau-nés dans l'établissement (testé, non testé, manqué, refusé, etc.) sans faire le relevé individuel de chacun des dossiers de nouveau-né. Selon les personnes interrogées, le caractère systématique de la procédure rassure quant à l'idée de peut-être avoir « manqué » quelques nouveau-nés et de ne pas leur avoir donné accès au dépistage néonatal.

Quant au laboratoire central du programme de dépistage, une « fiche » est complétée dans la base de données pour chaque nouveau-né dont on reçoit un premier prélèvement. Ce n'est qu'en fin d'année d'activité que l'équipe de dépistage vérifie, auprès de chacun des établissements participants, le nombre de prélèvements reçus et le nombre de naissances rapporté par ces derniers. Toutefois, cette procédure ne leur permet pas non plus d'identifier les bébés « manqués ».

Comparaison avec des normes établies, lignes directrices et/ou recommandations existantes

Dans la plupart des pays et selon les recommandations de différents organismes, l'application systématique des tests de dépistage sans un consentement explicite des parents doit être compensée par une information transmise qui se veut complète et donnée au bon moment, c'est-à-dire avant de procéder au prélèvement (Canada (3), HGSA (9), R-U (2), ISNS (7), AWHONN (8), WHO (11)) et même au moins 24 heures avant le prélèvement (2). En fait, les parents devraient également avoir l'opportunité de discuter avec les intervenants et poser leurs questions avant le prélèvement (2) (3) (9). Selon le Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (3), l'information aux parents devrait contenir au minimum les raisons du dépistage, l'interprétation des faux positifs et faux négatifs, la possibilité de refus. Au Royaume-Uni, une norme existe voulant que cette information soit également donnée au 3^e trimestre de la grossesse. Tous les organismes officiels, ainsi que les normes suggérées par les programmes de dépistage existants, reconnaissent et soutiennent un droit de refus clair et en tout temps par rapport à la participation au dépistage. À cet égard, on recommande qu'en cas de refus, les parents signent un document stipulant qu'ils ont reçu toute l'information nécessaire et qu'ils connaissent les conséquences d'un refus pour leur nouveau-né (3) (9). De plus, tous les refus doivent être documentés dans le dossier de santé du bébé et le laboratoire doit en être informé (2) (9).

Dans les établissements du Québec, l'information écrite entourant le programme de dépistage est limitée et n'a pas été mise à jour depuis 1998. L'information transmise aux parents est généralement donnée verbalement puis par écrit, sans ligne directrice claire quant au contenu à transmettre, à la façon d'approcher les parents, ni égard au moment où aura lieu le prélèvement sanguin auprès du nouveau-né, c'est-à-dire avant ou après avoir informé sur le programme, etc. D'après quelques établissements, cette information serait donnée lors des cours prénataux. Toutefois, l'uniformisation de l'information donnée aux parents ainsi que l'étendue de son contenu semblent difficiles à gérer ailleurs également. En effet, dans une étude récente portant sur l'information aux parents pour le dépistage néonatal auprès des 51 États américains, 47 rendaient du matériel éducatif disponible,

mais avec des variations importantes entre les programmes, et aucun incluait tous les éléments recommandés par le groupe de travail sur le dépistage néonatal de l'*American Academy of Pediatrics* en 2000 (13).

Au Québec, le droit des parents de s'opposer aux tests est plus ou moins reconnu, à l'exception des situations où il y a présence d'une sage-femme et où la philosophie généralement préconisée respecte le libre arbitre des parents. Cependant, tous les établissements reconnaissent l'importance d'un tel programme de dépistage et, lorsque nécessaire, on fait appel au médecin pour appuyer la démarche auprès des parents qui expriment des hésitations ou des incompréhensions relatives au programme de dépistage. Un refus explicite des parents est plus ou moins documenté dans le dossier du nouveau-né et le laboratoire central n'est généralement pas avisé de cette situation.

4.2.1.3 Couverture

Le programme de dépistage sanguin cible tous les nouveau-nés nés au Québec. Toutefois, pour diverses raisons incluant le refus des parents, certaines conditions du nouveau-né à sa naissance ne permettant pas le dépistage, la sortie précoce du nouveau-né ou son transfert, le décès ou les nouveau-nés « manqués », le programme ne rejoint pas 100 % des nouveau-nés, comme l'indique le tableau 6. Cependant, sur l'ensemble de la période, le pourcentage de couverture n'est jamais en deçà des 98 %, à l'exception de l'année 1999 où il se situe à 97,93 %. Pour ce qui est des dernières années, le pourcentage est d'environ 99 %.

Tableau 6 – Couverture (%) du programme de dépistage néonatal, 1984-2003

	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Naissances, MSSS	87 610	86 008	84 579	83 600	86 358	91 751	98 013	97 348	96 054	92 322	90 417	87 258	85 130	79 724	75 674	73 599	72 010	73 699	72 200	73 916
Naissances, programme	87 610	86 008	84 579	83 600	87 478	93 414	97 473	97 243	94 679	90 517	89 885	86 285	84 108	78 763	74 951	74 951	71 661	73 097	71 749	74 431
Nb de 1 ^{er} prélèvement	85 940	84 995	83 369	82 916	86 756	92 725	97 182	96 515	93 670	90 384	88 651	85 273	83 043	77 914	74 308	73 401	71 173	72 599	71 174	73 699
Couverture du programme (%)	98,09	98,82	98,57	99,18	99,17	99,26	99,70	99,25	98,93	99,85	98,63	98,83	98,73	98,92	99,14	97,93	99,32	99,32	99,20	98,98

Note : Les naissances rapportées par le MSSS sont calculées sur une base annuelle, c'est-à-dire entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre inclusivement; pour le PQDSNN, les années s'échelonnent du 1^{er} avril au 31 mars suivant.

Le pourcentage de couverture (1^{er} avril au 31 mars suivant) est calculé à partir du nombre de 1^{ers} prélèvements enregistrés dans la base de données / le nombre annuel de naissances enregistrées dans cette même base de données x 100. Toutefois, le nombre de naissances enregistrées provient de la somme de toutes les naissances rapportées par chacun des établissements à la fin de chaque année financière et manque de précision pour certains établissements (la plupart des établissements ont rapporté ne pas avoir de système informatique pour faire le décompte des naissances). De plus, à l'occasion, certains établissements ne pouvant (ou ne voulant) fournir ce nombre pour une année en particulier, l'équipe du dépistage « impute » à l'établissement une valeur du nombre de naissances

souvent égale à celle de l'année antérieure pour lui permettre de réaliser ses statistiques. Dans le même ordre d'idée, certains nombres transmis par des établissements sont erronés puisqu'ils rapportent un nombre inférieur de naissances par rapport aux nombres de premiers prélèvements qu'ils ont envoyés durant la même année. Toutefois, bien que ces nombres semblent quelque peu imprécis, la marge d'erreur n'est pas très grande lorsqu'on considère le total des naissances dans l'ensemble du Québec, puisque le nombre annuel de naissances enregistré dans la base de données du programme de dépistage rejoint le nombre de naissances provenant des statistiques du MSSS, même si ces dernières sont rapportées sur une base annuelle qui s'échelonne du 1^{er} janvier au 31 décembre (voir le tableau 6).

Une autre limite de l'indicateur « pourcentage de couverture » s'observe particulièrement lorsqu'on veut regarder cet indicateur par région ou encore spécifiquement pour les maisons de naissances. Le nombre de naissances rapportées serait plus imprécis pour certaines régions, par exemple, pour les nouveau-nés résidant en Outaouais mais nés en Ontario, car pour ces derniers il n'y a pas de procédure systématique pour les comptabiliser dans le nombre de naissances, même s'ils se retrouvent dans certains cas parmi les enfants ayant un prélèvement. Finalement, la façon de comptabiliser le nombre de naissances en maison de naissances est différente selon les maisons et selon ce qui est rapporté par le MSSS. En effet, dans ce dernier cas, les statistiques du MSSS font état de la moitié des naissances déclarées par rapport au nombre de naissances déclaré par les maisons de naissances, car ces dernières incluent également les nouveau-nés nés dans un hôpital mais dont les parents ont été suivis par une sage-femme.

Concernant la participation « volontaire » au PQDSNN, les données quantitatives ou qualitatives recueillies ne nous permettent pas de l'évaluer adéquatement. Tel que mentionné précédemment, les entretiens téléphoniques réalisés nous révèlent que plusieurs parents n'auraient pas l'information appropriée avant le prélèvement et ne seraient pas en mesure de s'opposer au dépistage parce que non informés, tandis que d'autres, bien qu'informés du dépistage, n'auraient pas la possibilité de s'y opposer. De plus, bien que le refus de parents quant à la participation de leur nouveau-né au dépistage semble mentionné dans le dossier du nouveau-né en centre d'accouchements, cette information ne serait pas transmise au laboratoire central dans la plupart des cas. Selon l'équipe de dépistage, on observe annuellement moins d'une dizaine de refus documentés ces dernières années.

Le tableau 7 présente le pourcentage de couverture du programme selon les régions, calculé à partir du nombre de naissances fourni par les établissements pour l'année 1999-2000 (année où les données sont disponibles par région). L'interprétation de ce tableau est toutefois limitée puisque, tel que mentionné plus haut, les données par région sont imprécises et les différences observées peuvent être biaisées.

Tableau 7 – Pourcentage (%) de couverture selon les régions, année 1999-2000

RÉGION*	Naissances	1 ^{ers} prélèvements	
	nombre**	nombre	%
Nunavut	330	320	97,0
Gaspésie, Bas Saint-Laurent (après Riv.-du-Loup)	1 802	1 720	95,4
Saguenay-Lac-Saint-Jean et Baie-James	2 768	2 738	98,9
Québec, Chaudière-Appalaches	10 403	10 370	99,7
Mauricie, Centre-du-Québec	4 164	4 144	99,5
Estrie	2 852	2 817	98,8
Montréal et sa région, Montérégie	45 256	44 979	99,4
Outaouais	3 719	3 112	83,7
Abitibi-Témiscamingue	1 859	1 859	100,0
Côte-Nord	981	986	100,5
Nunavik	244	247	101,2

* ces régions correspondent aux catégories prévues dans le système d'information du programme

** nombre de naissances rapportées par les établissements où il y a des accouchements

On remarque que la couverture du programme semble être légèrement moins bonne dans la région de la Gaspésie-Bas Saint-Laurent (95,4 %) et passablement plus faible dans l'Outaouais (83,7 %). Ce faible pourcentage dans la région de l'Outaouais pourrait s'expliquer, en grande partie, par le fait que plusieurs personnes résidant au Québec accouchent en Ontario et passent donc les tests de dépistage de l'Ontario (PCU et HC). Ces naissances seraient toutefois comptabilisées, « ajoutées » au nombre de naissances cumulées pour la région (dénominateur) dans la banque de données du PQDSNN, sans toutefois être ajoutées au numérateur (ou en partie). Toutefois, lorsqu'on regarde le pourcentage de couverture selon les régions, en prenant comme dénominateur le nombre de naissances rapporté par l'Institut de la statistique du Québec (ISQ) (données non présentées), ces pourcentages de couverture selon les régions ne sont plus les mêmes et l'Outaouais obtient un pourcentage de couverture supérieur à 100 %. Les données de l'ISQ n'incluent pas les enfants québécois nés dans des établissements ontariens. En conséquence, le dénominateur est plus petit pour le calcul du pourcentage de couverture en Outaouais et un plus grand pourcentage de couverture est observé. Pour la Gaspésie-Bas Saint-Laurent, le pourcentage de couverture demeure légèrement inférieur à celui des autres régions.

Les explications fournies par l'équipe de dépistage du programme, concernant les personnes résidant au Québec mais qui accouchent en Ontario et qui passent les tests de dépistage de l'Ontario (PCU et HC) sont les suivantes : une bonne proportion de ces personnes vont au CLSC pour le suivi du bébé; à ce moment, l'information et les documents concernant le prélèvement urinaire sont donnés aux parents; à la réception de ces prélèvements urinaires au CHUS, les enfants concernés sont comptabilisés dans la banque de données du CHUS et ajoutés au nombre de naissances au Québec. De façon périodique, les équipes du CHUQ

et du CHUS mettent à jour leurs informations respectives sur les naissances au Québec; les enfants nés en Ontario deviennent aussi comptabilisés dans le système d'information du CHUQ et sont ajoutés au nombre de naissances de la région frontalière, contribuant à la diminution du pourcentage de couverture. Par ailleurs, comme les tests de dépistage sanguin ont été réalisés en Ontario, lorsque ces parents vont au CLSC pour le suivi du bébé, tel que mentionné précédemment, les infirmières envoient parfois (une procédure qui ne semble pas standardisée) au laboratoire central du programme le formulaire pour le prélèvement sanguin en complétant les informations relatives au bébé, mais sans aucun échantillon puisque ces enfants ont déjà eu ces tests en Ontario (à l'exception de la tyrosinémie qui n'est pas dépistée en Ontario). Ces buvards sans sang sont comptabilisés dans le système d'information comme des prélèvements NON conformes. Lorsqu'une « reprise » de prélèvement est demandée aux parents, ces derniers informent l'équipe du programme du fait que le dépistage a été réalisé en Ontario; il n'y a donc pas de prélèvement. Cette façon de faire influence, à son tour, le pourcentage de reprise de prélèvements non conformes (calcul des numérateur et dénominateur); cette donnée est présentée et analysée plus loin dans ce rapport.

Dans le tableau 7, on observe également des pourcentages de couverture supérieurs à 100 % pour deux régions, soit la Côte-Nord et le Nunavik. Ceci s'explique par un nombre de naissances rapportées par les établissements qui manque de précision, faute de mécanisme pour en tenir correctement le compte. De plus, selon les dires du personnel du PQDSNN, au Nunavik les bébés peuvent être, à l'occasion, enregistrés sous deux noms (augmentant le nombre de prélèvements reçus au laboratoire central sans que l'on ne sache qu'il s'agit du même enfant) puisque selon leurs coutumes, la grand-mère et la mère peuvent toutes deux donner un nom différent au bébé.

Dans un autre ordre d'idée, une moins bonne compréhension du programme de la part des intervenants dans les établissements situés plus au nord du Québec nous a été rapportée dans l'enquête téléphonique réalisée au cours de l'été 2005. Toutefois, cette moins bonne compréhension ne semblerait pas réellement affecter le pourcentage de couverture du dépistage.

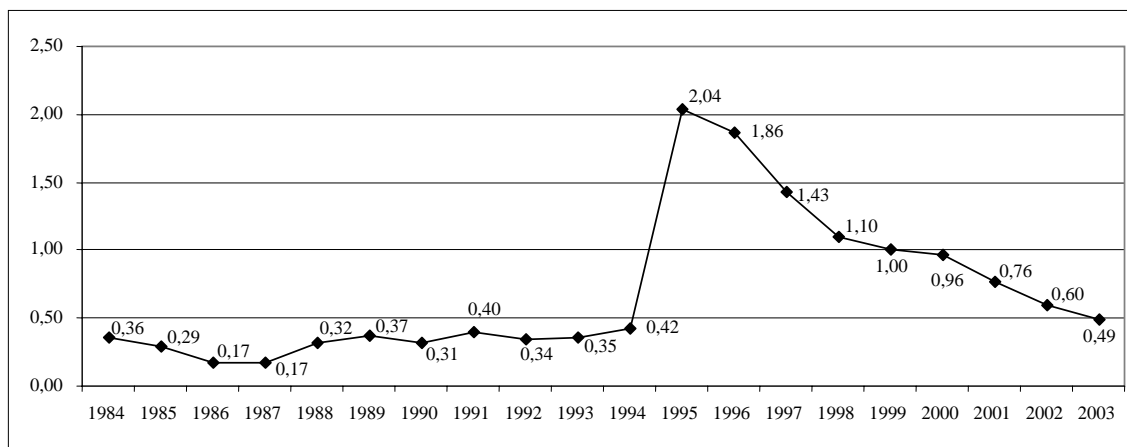
Comparaison avec des normes établies, lignes directrices et/ou recommandations existantes

Au Royaume-Uni, il a été déterminé comme norme que 100 % des bébés vivants devraient avoir un prélèvement avant l'âge de 8 jours ou un refus doit être enregistré. Du côté du PQDSNN, aucune norme spécifique n'est établie. Le pourcentage de couverture des dernières années étant d'environ 99 %, il resterait autour de 1 % de la population cible non couverte, incluant des refus non documentés. Ce pourcentage est quelque peu imprécis, particulièrement dû au manque de précision du dénominateur. Toutefois, de ce 1 % de non-couverture, il faudrait soustraire les bébés nés en Ontario et ayant participé au programme de dépistage ontarien, mais dont les parents sont des résidents du Québec, et qui sont néanmoins comptabilisés dans les naissances du Québec. Le manque de précision au niveau du dénominateur (estimation du nombre de naissances) ne semble pas « exclusif » au programme de dépistage québécois, puisqu'on remarque le même phénomène dans les programmes américains, tel que présenté dans le rapport de 2003 du *National Newborn*

Screening and Genetics Resource Center des États-Unis, où on observe des pourcentages de réception pour le dépistage initial de la PCU jusqu'à 145 % pour la Georgie (14).

4.2.2 Performance au niveau des prélèvements sanguins

Graphique 1 – Pourcentage (%) de 1^{ers} prélèvements non conformes, 1984-2003



Au sein du programme de dépistage sanguin, la définition d'un échantillon non conforme a été modifiée au cours des années. En 1984, une procédure pour la reprise de prélèvements « non conformes » signifiait que les échantillons souillés devaient être repris automatiquement. Toutefois, à partir du 25 septembre 1995, une nouvelle directive était émise à l'effet que tous les échantillons souillés, insuffisants, mal identifiés (information manquante) ou réalisés dans les premières 24 heures de vie du bébé devaient automatiquement être repris. Le graphique 1 nous montre bien l'augmentation des prélèvements non conformes en 1995, alors qu'il y a changement de directive. Par la suite, les intervenantes affectées aux prélèvements semblent s'être assez bien adaptées à la nouvelle procédure puisque le pourcentage de prélèvements non conformes est revenu à des niveaux similaires à ce qui avait été enregistré avant l'entrée en vigueur de cette nouvelle directive. Le virage ambulatoire en 1996 a également contribué, du moins en partie, à la difficulté d'adaptation à cette directive puisque les femmes quittant l'hôpital plus rapidement (environ 48 heures après l'accouchement), le délai pour prendre le prélèvement a été réduit. Ces proportions représentent un nombre de prélèvements non conformes variant de 142 prélèvements en 1987, lorsque la définition était moins sévère, jusqu'à 1 742 prélèvements non conformes en 1995, au moment de l'adoption des consignes plus sévères.

Cependant, quels que soient leur qualité et état, tous les échantillons reçus (conformes ou non) sont analysés par le laboratoire central du programme de dépistage. Ceux dont la quantité de sang est insuffisante ou tout simplement absente, de même que les échantillons souillés impliquent automatiquement un nouveau prélèvement (reprise bleue), alors qu'on essaie de clarifier avec les établissements respectifs les échantillons mal identifiés avant de demander un nouveau prélèvement.

Le graphique 2 présente le pourcentage de 1^{ers} prélèvements non conformes obtenu pour les cinq dernières années et pour chacune des régions. Selon les informations recueillies auprès de l'équipe de dépistage du programme, le plus grand pourcentage de prélèvements non conformes observé dans les régions plus nordiques serait principalement dû à des erreurs ou omissions dans le formulaire accompagnant le prélèvement. Concernant l'Outaouais, ce plus grand pourcentage s'explique en bonne partie par le fait que plusieurs femmes résidentes du Québec accouchent en Ontario et passent les tests de dépistage de l'Ontario (PCU et HC), tel que mentionné précédemment. Lorsque ces dernières vont au CLSC pour le suivi du bébé, certains parents ne jugent pas nécessaire de passer le test de dépistage pour la tyrosinémie et, à ce moment, il arrive que le buvard devant être utilisé pour le dépistage sanguin soit envoyé au laboratoire central du programme avec l'identification du bébé, mais sans prélèvement sanguin. Au niveau du PQDSNN, ces prélèvements sont comptabilisés comme étant non conformes par « quantité de sang insuffisante ».

Graphique 2 – Pourcentage (%) de 1^{ers} prélèvements non conformes selon les régions, du 1^{er} avril 1999 au 31 mars 2004

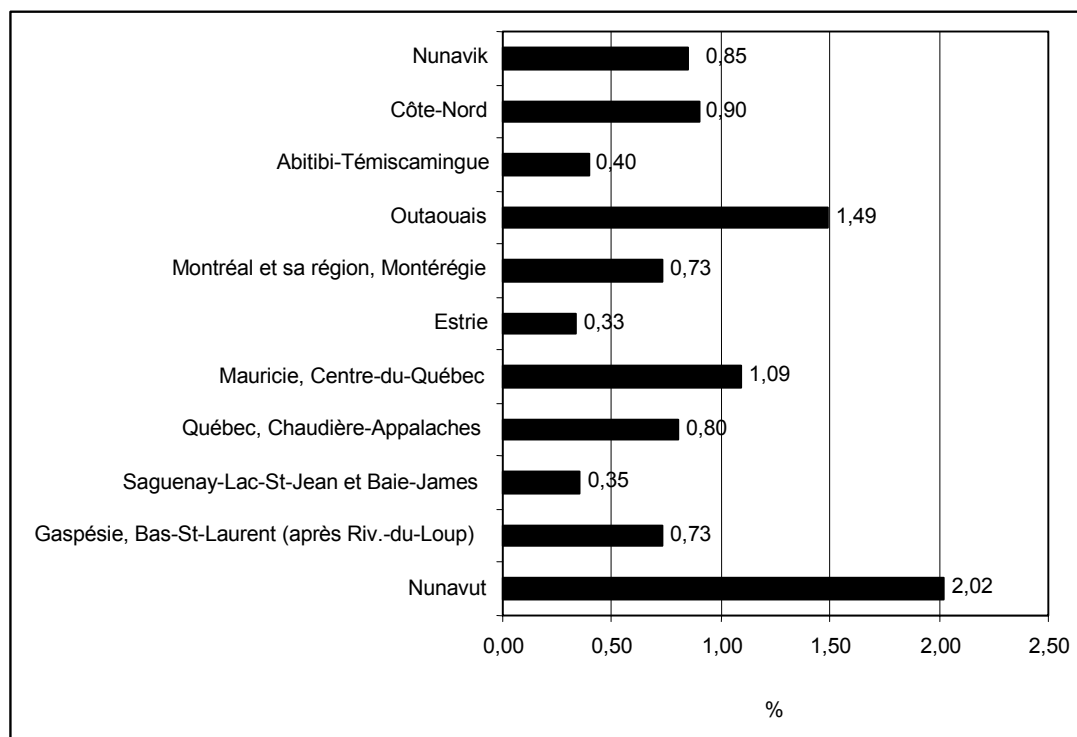


Tableau 8 – Raisons de non-conformité des prélèvements du PQDSNN et procédures requises, pour l'année financière du 1^{er} avril 2003 au 31 mars 2004

Raisons de non-conformité	Nombre	Procédures requises
Âge au prélèvement		
- Délai < 24 heures	301*	Reprise de prélèvement
- Information manquante		Contact avec le centre d'accouchements pour compléter l'information et reprise si nécessaire (si l'information n'est pas disponible)
Quantité de sang insuffisante		
- Quantité de sang réellement insuffisante		Reprise de prélèvement
- Bébé de parents québécois nés en Ontario, pour qui l'infirmière de CLSC a envoyé un papier buvard avec les renseignements du bébé, mais sans sang	36*	Reprise de prélèvement NON requise
Échantillon de sang souillé	24	Reprise de prélèvement
Total année 2003-2004	361	

* Pour la présente évaluation, les données proviennent de la banque de données courante du programme. Plus de détails sur ces nombres pourraient être éventuellement disponibles en retournant dans les archives.

Le tableau 8 présente la répartition des raisons de prélèvements non conformes pour l'année 2003-2004, ainsi que les procédures requises dans ces situations. En 2003-2004, ce sont 361 1^{ers} prélèvements non conformes que l'on comptabilise. Ces prélèvements non conformes sont dus principalement, pour 301 cas, au fait que le prélèvement a été effectué dans les premières 24 heures de vie. À cet égard, une nouvelle consigne établie par les responsables du programme en 2003 demande que les prélèvements soient faits entre 24 et 36 heures de vie du bébé et que, si l'enfant doit quitter dans les premières 24 heures, le prélèvement doit quand même être fait malgré le non-respect du délai prescrit. Ces prélèvements sont donc « non conformes », mais respectent les consignes établies. Il faut toutefois s'assurer qu'ils seront repris. Sont également inclus dans les prélèvements non conformes, en raison des délais, les prélèvements pour lesquels l'information concernant la date et l'heure du prélèvement ne sont pas disponibles sur le formulaire. Les autres prélèvements non conformes rapportés sont pour du sang insuffisant (n=36, dont la plupart avec un papier buvard sans aucun sang) ou souillés (n=24).

Le tableau 9 présente les caractéristiques plus détaillées des prélèvements du PQDSNN dans les cinq dernières années financières disponibles, soit du 1^{er} avril 1999 au 31 mars 2004. Tel que présenté antérieurement dans le graphique 1 pour la période de 20 ans, on remarque que le pourcentage de prélèvements non conformes diminue de moitié entre 1999 (1,0 %) et 2004 (0,5 %). De plus, malgré cette diminution année après année des prélèvements non conformes, le pourcentage de reprise de ces prélèvements reste plutôt stable au cours des cinq dernières années, soit autour de 75 %.

Tableau 9 – Caractéristiques des prélèvements du PQDSNN dans les cinq dernières années financières disponibles, soit du 1^{er} avril 1999 au 31 mars 2004

	1999-2000	2000-2001	2001-2002	2002-2003	2003-2004
1 ^{ers} prélèvements nombre	73 401	71 173	72 599	71 174	73 669
1 ^{ers} prélèvements non- conformes nombre (%)	734 (1,0 %)	686 (0,96 %)	555 (0,76 %)	424 (0,60 %)	361 (0,49 %)
Reprise de 1 ^{ers} prélèvements non conformes nombre (%)	561 (76,4 %)	502 (73,2 %)	414 (74,6 %)	324 (76,4 %)	262 (72,6 %)
2 ^e prélèvements tous motifs nombre (%)	974 (1,33 %)	1 287 (1,81 %)	771 (1,06 %)	678 (0,95 %)	558 (0,76 %)
Résultats initiaux anormaux nombre (%)	106 (0,14 %)	117 (0,16 %)	102 (0,14 %)	128 (0,18 %)	186 (0,25 %)

La proportion de 2^e prélèvements tous motifs (dû à un prélèvement non conforme, à des résultats avec valeur anormale ou à un résultat positif à valider), a également diminué quelque peu depuis 2000, ce qui s'explique en grande partie par la diminution de 1^{ers} prélèvements non conformes plutôt que par les résultats anormaux puisque ces derniers augmentent durant la même période.

Lorsqu'on regarde plus en détail les raisons pour lesquelles un 2^e prélèvement n'a pas été réalisé lorsque nécessaire, les données de 2003-2004 nous informent qu'il s'agit de la non-réponse des parents (50 %), de refus (16 %), du décès du nouveau-né (8 %) et de l'impossibilité de rejoindre les parents (mauvaise adresse ou déménagés) (1 %). Pour les autres cas (25 %), le 2^e prélèvement n'était tout simplement plus requis. Ces prélèvements avaient été classifiés non conformes en raison d'un manque d'information concernant le nouveau-né sur le formulaire, mais un contact téléphonique dans les centres concernés a permis de compléter l'information manquante et ces prélèvements sont devenus conformes. Dans ce dernier cas, le système d'information du programme ne tient pas compte des nouvelles informations inscrites et maintient les prélèvements parmi les « non conformes », ce qui ne permet pas de faire des statistiques adéquates. En effet, cette information concernant les « devenus conformes » semble difficile à obtenir et n'est pas prise en compte lors du calcul de pourcentage de reprise des prélèvements non conformes réalisés par le système d'information et transmise aux établissements. Ou bien le calcul du pourcentage de reprise de prélèvements non conformes devrait être calculé en ayant comme dénominateur le bon nombre de prélèvements non conformes qui exclut ceux qui sont devenus conformes, ou bien un code différent devrait identifier ces prélèvements initiaux autrement que « non conformes ».

Comparaison avec des normes établies, lignes directrices et/ou recommandations existantes

Il est important de minimiser le nombre de prélèvements non conformes, afin de minimiser les rappels de parents pour un 2^e prélèvement qui nécessite un déplacement et qui peut occasionner chez ces derniers une anxiété liée au test. Actuellement, le PQDSNN n'a pas de norme explicite à ce sujet. Toutefois, la définition d'un prélèvement non conforme est détaillée et les situations nécessitant un second prélèvement également.

D'année en année, le pourcentage de prélèvements non conformes du programme québécois de dépistage demeure généralement faible. De plus, ce pourcentage a diminué, en passant de 1 % en 1999-2000 à 0,5 % en 2003-2004. À cet égard, la performance du Québec est supérieure à la performance moyenne américaine rapportée par le *National Newborn Screening and Genetics Resource Center* (14). Ce dernier présente un pourcentage de prélèvements jugés inacceptables, en 2003 et en 2004, variant de 0,1 % à 9 % selon les États, avec une moyenne américaine de 1,5 %.

4.2.3 Performance des tests de dépistage sanguin

Le tableau 10 présente, pour chacune des trois maladies dépistées et pour les cinq dernières années financières disponibles, soit du 1^{er} avril 1999 au 31 mars 2004, le nombre de vrais positifs (case A), de faux positifs (case B), de vrais négatifs (case D) et de faux négatifs (case C).

Tableau 10 – Pour chacune des maladies dépistées dans le programme, nombre cumulé de nouveau-nés selon les résultats finaux des tests de dépistage et selon le vrai statut de maladie (atteint/non atteint) pour les cinq dernières années disponibles (avril 1999-mars 2004)

	STATUT RÉEL	
	ATTEINTS (malades)	<u>NON ATTEINTS</u> (non malades)
Dépistés positifs (résultats finaux anormaux) et référés aux médecins PCU : 32 HC : 169 TYR : 21	PCU : 24 HC : 130 TYR : 17 A Vrai positif	PCU : 8 HC : 39 TYR : 4 B Faux positif
Dépistés négatifs (résultats finaux normaux) et non référés PCU : 361 983 HC : 361 847 TYR : 361 994	PCU : 0 HC : 0 TYR : 0 C Faux négatif	PCU : 361 983 HC : 361 847 TYR : 361 994 D Vrai négatif

On définit les enfants « dépistés positifs » comme étant les enfants soupçonnés d'être atteints, c'est-à-dire ayant un résultat final anormal après tout le processus de dépistage (voir les algorithmes aux figures 3, 4 et 6 du chapitre 3) et ce sont ces enfants qui sont référés à un médecin d'un centre de référence pour confirmation diagnostique.

On définit les enfants atteints de l'une ou l'autre de ces maladies lorsqu'ils ont été diagnostiqués atteints par un médecin d'un centre de référence. Un enfant ayant un résultat normal lors du dépistage, ou encore, un enfant n'ayant pas participé au dépistage pourrait tout de même être diagnostiqué positif (atteint) pour une maladie par un médecin d'un centre de référence, si l'enfant s'y retrouve à la suite de l'apparition de symptômes et fort probablement référé par un médecin de famille. À ce moment, cette information sur l'enfant atteint serait transmise à l'équipe du laboratoire et enregistrée dans le système d'information du programme. Selon les médecins des centres de référence, il est improbable qu'un enfant atteint mais non dépisté ne soit pas identifié par le système de santé car les symptômes sont importants. Toutefois, de par la nature de nos données (système d'information du programme de dépistage, ainsi que le témoignage de responsables des centres de référence), un certain biais demeure possible.

La sensibilité des tests de dépistage est définie comme étant la probabilité que les nouveau-nés aient été dépistés positifs par le laboratoire central du programme parmi l'ensemble des nouveau-nés réellement atteints (le nombre de vrais positifs / le total de nouveau-nés atteints x 100), pour l'une ou l'autre des maladies ($A/(A+C)*100$). De 1999 à 2004, la sensibilité des tests de dépistage est de 100 % pour chacune des trois maladies dépistées. En d'autres mots, tous les cas diagnostiqués positifs pour l'une ou l'autre des maladies avaient été dépistés positifs par le laboratoire central au préalable.

La spécificité des tests est définie comme étant la probabilité que les nouveau-nés aient été dépistés négatifs par le laboratoire central, parmi l'ensemble des nouveau-nés réellement non atteints pour l'une ou l'autre des maladies dépistées ($D/(B+D)*100$). Pour les cinq dernières années, la spécificité des tests de dépistage est de 99,998 % pour la PCU, 99,989 % pour l'HC et 99,999 % pour la tyrosinémie.

La valeur prédictive positive des tests de dépistage utilisés est la probabilité d'observer des nouveau-nés réellement atteints parmi tous les nouveau-nés dépistés positifs par le laboratoire central ($A/(A+B)*100$). De 1999 à 2004, la valeur prédictive positive est de 75 % pour la PCU, de 77 % pour l'HC et de 81 % pour la tyrosinémie.

La valeur prédictive négative des tests est la probabilité d'observer des nouveau-nés réellement non atteints parmi tous les nouveau-nés dépistés négatifs par le laboratoire central ($D/(C+D)*100$). Pour les cinq dernières années, la valeur prédictive négative des tests de dépistage est de 100 % pour les trois maladies car il n'y a aucun faux négatif, tel que mentionné précédemment.

Des tests de dépistage « parfaits » ne révéleraient aucun cas de faux positifs et aucun cas de faux négatifs, ce qui n'est pas tout à fait la situation observée au tableau 10 pour le programme de dépistage sanguin. Pour les cinq dernières années, le programme de

dépistage rapporte 8 cas de faux positifs pour la PCU, 39 pour l'HC et 4 pour la TYR, c'est-à-dire des enfants dépistés positifs par le laboratoire du programme, pour ces maladies, mais qui ne sont pas réellement atteints de la maladie (diagnostiqués négatifs par le centre de référence). Concernant les faux positifs pour l'HC, 32 des 39 cas recensés sont des « hypothyroïdies transitoires » donc, des cas qui étaient effectivement bien dépistés mais dont les paramètres biochimiques sont revenus dans l'ordre après quelques jours. Par contre, aucun cas faux négatif n'est recensé.

Il est important de souligner les limites du système d'information du programme de dépistage quant à l'identification du statut d'un enfant enregistré dans la base de données mais qui n'aurait pas été testé par le programme de dépistage : soit il n'a pas été testé « manqué », soit il s'agit d'un enfant né à l'extérieur et maintenant résident du Québec. En effet, bien qu'il n'y ait pas eu de véritables faux négatifs suite aux tests de dépistage, les données du système d'information rapportent un cas faux négatif pour la phénylcétonurie (2000) et un cas faux négatif pour la tyrosinémie (1999) dans les cinq dernières années disponibles. Toutefois, après vérification des commentaires joints aux données et des documents individuels de ces deux enfants auprès du personnel du laboratoire central, il a été constaté que ces deux « faux négatifs » n'étaient pas vraiment de faux négatifs puisque les enfants sont nés à l'extérieur du Québec et n'ont pas eu accès, à leur naissance (et par les mécanismes habituels), au programme de dépistage québécois. Par la suite, ces enfants entrés au Québec avec leurs parents ont eu leurs tests de dépistage à la demande du pédiatre à l'âge de 11 mois et 17 mois respectivement. Puisque les tests étaient positifs, ils ont été référés à un centre de référence où ils ont été diagnostiqués (confirmés) « atteints ». Toutefois, même si ces deux enfants n'avaient pas eu accès au dépistage à leur naissance (via les procédures habituelles), l'équipe de dépistage les a comptabilisés comme « manqués » par le programme et « diagnostiqués positifs »; en fait, ils se retrouvent dans la même catégorie que les « faux négatifs » dans le système d'information du programme. Donc, à moins de consulter les dossiers individuels des enfants, le système d'information ne permet pas de différencier les faux négatifs des cas n'ayant pas participé au dépistage via les procédures habituelles et qui seraient éventuellement diagnostiqués positifs.

Comparaison avec des normes établies, lignes directrices et/ou recommandations existantes

Les tests de dépistage devraient présenter une sensibilité élevée et révéler très peu de faux positifs (ACMG). Idéalement, le PQDSNN cible implicitement le dépistage de tous les nouveau-nés atteints de l'une des trois maladies (sensibilité de 100 %) et les données de 1999 à 2004 nous confirment que le programme atteint cet objectif « idéal ». Il est également important, pour le programme de dépistage, de ne pas avoir de faux négatifs puisque cela aura des répercussions sur la possibilité de traitement précoce des enfants atteints et pourrait entraîner des conséquences graves et irréversibles pour ces enfants. Dans le même sens, bien qu'on veuille minimiser les faux positifs, leur présence peut mieux se tolérer puisque ces cas ne produiront pas autant d'effets néfastes qu'un faux négatif. En effet, un faux positif entraînera inutilement de l'anxiété chez les parents, mais durant une période relativement courte puisque cet enfant sera référé à un centre de référence pour diagnostic et suivi et, rapidement, le parent sera rassuré quant à la santé de son enfant.

Dans le PQDSNN, aucun véritable faux négatif n'a été rapporté dans les cinq dernières années (1999 à 2004) pour la PCU, l'HC et la tyrosinémie. Bien que la définition des faux négatifs du programme soit basée sur un résultat final « normal » au terme du processus de dépistage (voir algorithmes aux figures 3, 4 et 6 du chapitre 3), plutôt qu'après un seul prélèvement comme dans plusieurs programmes ailleurs, le PQDSNN ne rapporte pas non plus de faux négatifs (enfant avec résultat du premier prélèvement normal qui serait atteint en réalité) après un seul prélèvement, puisque les seuils de référence sont conservateurs. En comparant ces résultats avec les données du rapport d'assurance qualité des *Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and the Association of the Public Health Laboratories* (15), on constate que le programme québécois performe de façon similaire à ce qui est rapporté aux États-Unis, lors de l'évaluation de performance des tests sur les échantillons en 2003 (0 % de faux négatif pour PCU et HC), et se compare avantageusement à ce qui se passe dans les autres laboratoires internationaux (plus de 40 pays participants) pour lesquels on retrouve, en moyenne, un pourcentage de faux négatifs de 1,1 % pour la PCU et de 0,2 % pour l'HC. Le programme québécois a donc une sensibilité de 100 % pour chacune des maladies dépistées ces cinq dernières années et affiche une meilleure performance que la norme d'une sensibilité attendue de 95 % pour les deux tests combinés pour le dépistage de l'HC, selon le Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs pour l'HC (4).

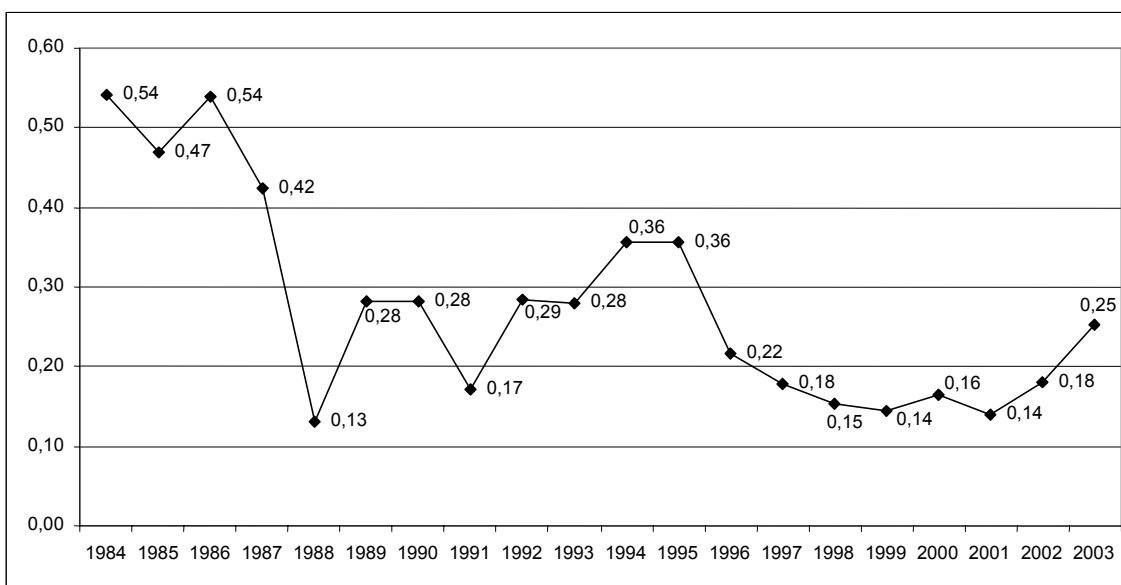
En ce qui concerne les faux positifs, les recommandations de différentes sources vont dans le sens de l'objectif du PQDSNN qui vise à les minimiser. Au cours des cinq dernières années, le nombre de faux positifs est de 8 pour la PCU et de 39 pour l'HC, sur un total de 362 016 échantillons testés, soit 0,0022 % et 0,0099 % respectivement. Ces derniers pourcentages sont de beaucoup inférieurs à ce qui était rapporté lors de l'évaluation de performance des tests sur les échantillons en 2003 aux États-Unis (0,4 % et 0,5 % respectivement) ou dans les autres laboratoires internationaux (moyennes de 2,04 % et 1,7 % respectivement) (15). Toutefois, pour certains de ces laboratoires, le nombre de faux positifs serait calculé avant que tout le processus de dépistage soit terminé, soit après le premier prélèvement, ce qui augmenterait le nombre de faux positifs puisque plusieurs font un test de confirmation sur un deuxième prélèvement. Le *CDC* a une longue histoire en matière d'assurance qualité pour les activités de dépistage néonatal.

4.2.4 Suivi des résultats anormaux et diagnostic

Résultats anormaux

Les résultats considérés « anormaux » comprennent trois situations : le dépistage s'avère positif, les résultats se trouvent dans une zone grise, ou encore les valeurs obtenues paraissent aberrantes (en dehors des valeurs possibles). Les résultats initiaux anormaux concernent le premier prélèvement. À noter que les cas dépistés positifs sont identifiés à partir des résultats finaux des tests de dépistage (voir section précédente).

Graphique 3 – Pourcentage (%) de résultats initiaux anormaux, du 1^{er} avril 1984 au 31 mars 2004



La proportion de résultats anormaux a diminué depuis le milieu des années '80, mais a augmenté dans les deux dernières années. Ces variations seraient attribuables principalement à des variations concernant les nombres de nouveau-nés ayant un résultat se situant dans une zone grise ou dont les valeurs sont aberrantes, explicable par des modifications de méthode de dépistage et de valeurs seuils dans le temps, afin de minimiser les faux négatifs.

Nombre de cas perdus au suivi

Le système d'information du PQDSNN ne permet pas de connaître, dans une année donnée, le nombre total de cas de nouveau-nés inscrits dans la base de données et qui ont été «perdus au suivi», à un moment ou l'autre de leur participation au programme de dépistage. Cependant, pour l'année 2003, 111 dossiers de nouveau-nés inscrits dans la base de données du programme ont été fermés pour une raison autre que le «refus des parents» de participer au dépistage (voir le tableau 11). Toutefois, ces «fermetures de dossiers» ne concernent pas uniquement les nouveau-nés avec résultats anormaux puisqu'il n'y a que 186 nouveau-nés avec un résultat anormal en 2003. Donc, ces perdus au suivi incluraient vraisemblablement certains nouveau-nés ayant eu un prélèvement non conforme et perdus au suivi. Il semble impossible, à partir du système d'information du PQDSNN, de connaître facilement tous les nouveau-nés ayant eu un résultat initial anormal qui sont perdus au suivi.

Tableau 11 – Répartition (nombre et %) des dossiers fermés selon l'indication, 2003

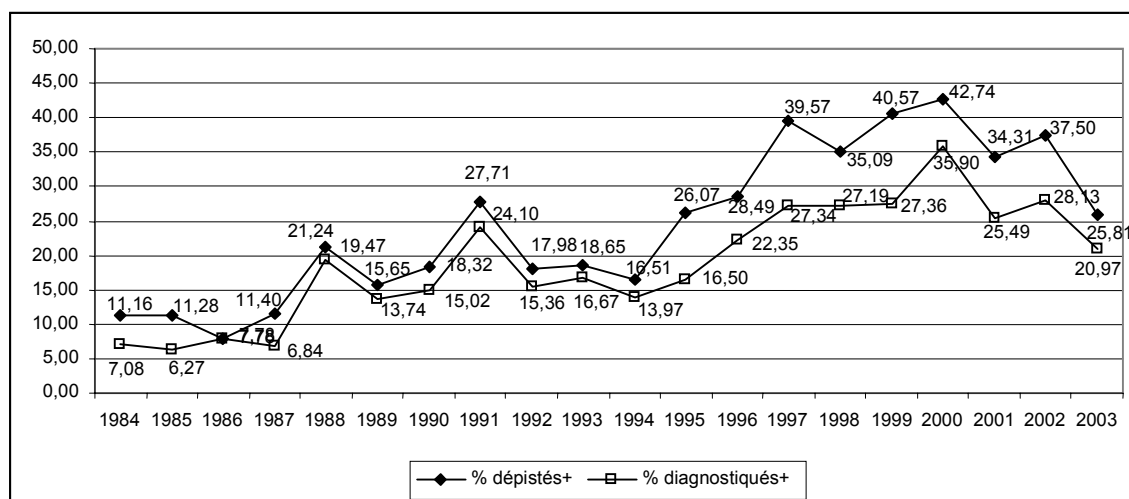
Indication	Nombre	%
Délais expirés	88	79,3
DCD	13	11,7
Impossible de rejoindre	5	4,5
Adresses hors Québec	3	2,7
Cas spéciaux	2	1,8
Total	111	100,0

Note : Un dossier fermé pour délai expiré signifie la non-réponse des parents (pourrait être un perdu au suivi ou refus) et représente 80 % des dossiers fermés en 2003

Nouveau-nés dépistés et diagnostiqués

Selon le graphique 4 montrant les résultats des 20 dernières années, la proportion de cas dépistés positifs, parmi les résultats initiaux anormaux, augmente avec les années pour plafonner et diminuer quelque peu dans les trois dernières années. Ainsi, plus la proportion des dépistages positifs augmente parmi les résultats anormaux, tandis que les proportions de zones grises et de valeurs aberrantes diminuent parmi les résultats anormaux, plus les tests de dépistage peuvent être considérés efficaces. Également, la diminution des proportions de zones grises et de valeurs aberrantes contribue à minimiser l'anxiété inutile que l'on fait subir aux parents en attente d'un résultat.

Graphique 4 – Parmi les résultats anormaux, proportion (%) de nouveau-nés dépistés positifs et de nouveau-nés diagnostiqués positifs (3 maladies réunies), du 1^{er} avril 1984 au 31 mars 2004



Nouveau-nés référés et prises en charge

Selon l'équipe de dépistage du programme, tous les enfants référés à un médecin pour diagnostic sont effectivement rencontrés par le médecin pour une évaluation diagnostique. Lorsque le résultat d'un test s'avère positif, le biochimiste clinique du programme de dépistage communique par téléphone et par écrit avec les parents pour les informer et référer rapidement l'enfant à un généticien oeuvrant dans un centre de référence; un contact par téléphone et par écrit est aussi fait en parallèle auprès du centre de référence (il y en a cinq au Québec). Quelques semaines plus tard, une relance est faite auprès du centre de référence identifié en vue de confirmer le diagnostic et la prise en charge de l'enfant; cette façon de faire donne l'assurance au responsable du programme que tous les enfants dépistés et référés à un centre de référence sont effectivement rencontrés par un médecin, pour un diagnostic et une prise en charge. Le diagnostic et la date de la première rencontre avec le médecin sont enregistrés dans le système d'information du programme.

Comparaison avec des normes établies, lignes directrices et/ou recommandations existantes

Selon certaines recommandations du Royaume-Uni (2) et de l'AWHONN (8), le programme doit s'assurer que les parents sont informés de tout résultat anormal et que les actions appropriées sont prises (nouveau prélèvement ou référence à un médecin pour établir le diagnostic et recevoir les conseils génétiques appropriés).

Bien que le PQDSNN permette l'identification des résultats anormaux et que des procédures établies renseignent sur les actions appropriées devant être faites selon les cas, le système d'information ne nous permet pas de suivre facilement chacun des cas, ni d'identifier facilement le nombre de perdus au suivi. Par contre, il semble que l'équipe de dépistage soit en mesure de suivre ces individus avec résultats anormaux à l'aide de leur dossier individuel. Il semble également que le PQDSNN s'assure du suivi de tous les enfants dépistés positifs et référés pour diagnostic à un médecin d'un centre de référence. Un contact téléphonique est fait par l'équipe de dépistage auprès du médecin du centre de référence, pour savoir si le « référé » a bel et bien été pris en charge (procédure diagnostique et traitement) et connaître son statut de vrai positif ou faux positif. Ces informations, statut et date de prise en charge (1^{ère} visite chez le médecin) sont consignées dans le système d'information du programme de dépistage.

Pour chacune des maladies

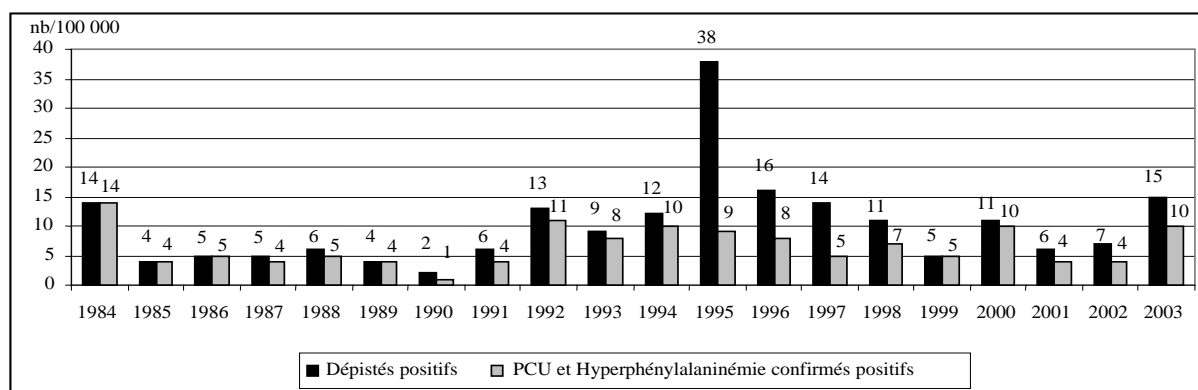
Phénylcétonurie et hyperphénylalaninémie

Au Québec, depuis le début du programme en 1969, la phénylalanine est dosée par fluorimétrie au laboratoire central (méthode maison développée au Centre hospitalier universitaire de Québec, pavillon CHUL) (16). Tel que décrit au chapitre 3, l'échantillon à analyser est poinçonné (fragment standardisé) et placé automatiquement dans la plaque de 96 puits. La fluorescence émise lors de la réaction est mesurée par le multi-détecteur « VICTOR » distribué par PerkinElmer. Au Québec, les valeurs seuils pour le diagnostic provisoire de PCU ont été publiées en 1987. Des valeurs de PHE > 212 μ M (3,5 mg/dL) pour

un prélèvement fait à 1 ou 2 jours de vie et de PHE > 242 μM (4,0 mg/dL) après le 2^e jour de vie étaient utilisées pour le dépistage de la PCU (16). Avec le temps, les seuils utilisés ont été modifiés pour diminuer les faux négatifs et/ou les faux positifs. Aujourd'hui, la valeur seuil utilisée par le PQDSNN, pour la référence à un médecin, est 220 μM .

La forme classique PCU est considérée à une concentration plasmatique de PHE supérieure à 1 000 μM et une tolérance à une diète en PHE de moins de 500 mg/jour, pour le maintien d'une concentration plasmatique de PHE de moins de 300 μM . La forme non PCU (hyperphénylalaninémie) correspond à une concentration plasmatique de PHE inférieure à 1 000 μM et une tolérance à une diète en PHE de plus de 500 mg/jour (17).

Graphique 5 – Taux (nombre/100 000) de nouveau-nés référés (dépistés positifs) et de nouveau-nés diagnostiqués positifs (confirmés) pour la phénylcétonurie (incluant l'hyperphénylalaninémie), du 1^{er} avril 1984 au 31 mars 2004



Le graphique montre un taux de dépistés positifs variant quelque peu selon les années, mais présentant spécialement une pointe en 1995, lorsqu'il y a eu le virage ambulatoire et où un plus grand nombre d'enfants ont été référés afin de s'assurer de minimiser les faux négatifs. D'année en année, le taux de nouveau-nés confirmés positifs par un médecin est très similaire au taux de nouveau-nés dépistés positifs, ce qui indique une faible proportion de faux positifs et « minimise » donc le nombre de parents pour lesquels cette situation causerait de l'anxiété.

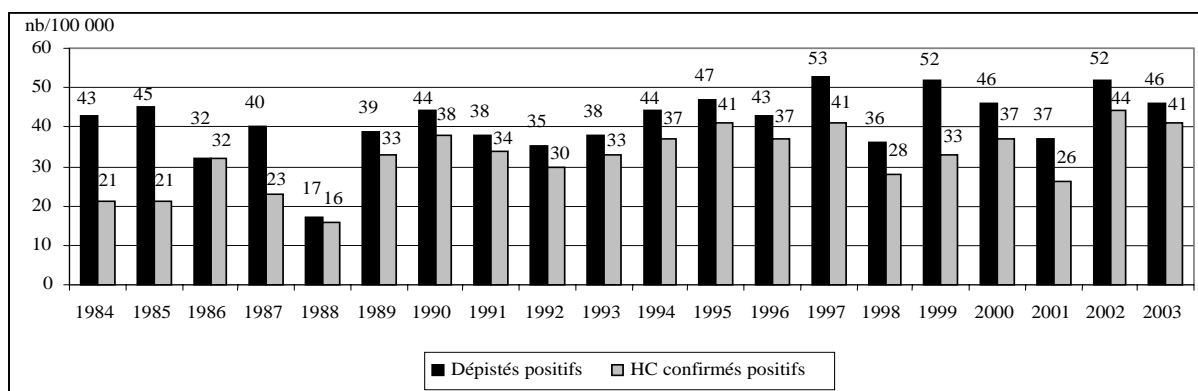
Lorsqu'on calcule un taux moyen sur 20 ans, on obtient 10,0 dépistés positifs/100 000 nouveau-nés ayant participé au dépistage pour la phénylcétonurie (incluant l'hyperphénylalaninémie) et 6,5 confirmés positifs/100 000 nouveau-nés (soit 3,7/100 000 pour PCU et 2,8/100 000 pour l'hyperphénylalaninémie) lors du diagnostic posé par le médecin. C'est la pointe observée en 1995 qui explique un taux moyen de nouveau-nés référés sur 20 ans plus élevé que le taux moyen observé dans les derniers cinq ans, soit de 8,8/100 000 dépistés positifs pour la phénylcétonurie (incluant l'hyperphénylalaninémie). Toutefois, du côté des enfants réellement atteints (confirmés positifs), le taux demeure assez semblable et est comparable au taux des cinq dernières années, soit 6,6/100 000 confirmés positifs

(3,6/100 000 pour PCU et 3,0/100 000 pour l'hyperphénylalaninémie) lors du diagnostic par le médecin.

Hypothyroïdie congénitale

En 1972, l'équipe du Dr Jean H. Dussault de l'Université Laval a été la première à adapter la méthode radio-immunologique pour le dosage de la T₄ dans l'éluat de sang séché sur papier buvard, pour le dépistage de l'HC (18). Aujourd'hui, ce dépistage est réalisé par une analyse séquentielle, c'est-à-dire que le dosage de la TSH est réalisé en première ligne et pour les résultats anormaux, la T₄ est également analysée, diminuant le nombre de faux positifs (18). Tel que mentionné au chapitre 3, le dosage de la TSH est fait par une méthode d'immunofluorimétrie (*Time-resolved fluoroimmunoassay*, TR-FIA), en utilisant les trousse commerciales DELFIA de PerKinElmer, et ce, depuis 1987. Un fragment de 3,2 mm du buvard est placé directement dans le puits de la plaque de travail préalablement enrobée d'un premier anticorps (anti-β hTSH IgG). Un deuxième anticorps marqué à l'euprotium (anti-hTSH IgG lié à Eu) est ajouté à la solution. Après incubation et lavage, une solution d'exaltation et de dissociation (*enhancement solution*) de l'ion Eu est ajoutée. La fluorescence émise est mesurée. Une courbe standard et des contrôles sont intégrés à chaque essai. Dans le cas d'une valeur anormale au premier test (valeur seuil à 10 mU/L pour minimiser les faux négatifs), l'analyse est répétée (test en duplicata) et l'analyse de la T₄ est faite sur un autre fragment (3,2 mm) du même papier buvard. Pour des résultats anormaux (> 10 mU/L), les dosages de TSH et de T₄ sont répétés sur un nouvel échantillon.

Graphique 6 – Taux (nombre/100 000) de nouveau-nés référés (dépistés positifs) et de nouveau-nés diagnostiqués positifs (confirmés) pour l'hypothyroïdie congénitale, du 1^{er} avril 1984 au 31 mars 2004



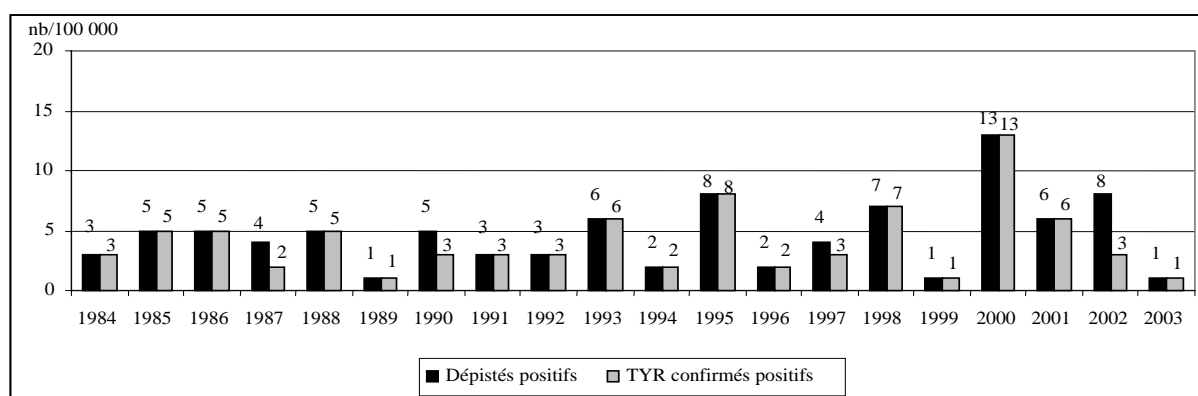
Lorsqu'on calcule un taux moyen sur 20 ans, on obtient 41 dépistés positifs pour l'HC/100 000 nouveau-nés et 32 confirmés positifs/100 000, lors du diagnostic par le médecin. Ces taux sont un peu moins élevés que les taux moyens observés dans les cinq dernières années, soit respectivement 47 et 36 par 100 000 naissances entre 1999 et 2004, ce qui peut s'expliquer, du moins en partie, par les seuils de référence et les procédures diagnostiques qui ont évolué dans le temps, réduisant les nombres de faux positifs.

Tyrosinémie

Depuis 1970, le PQDSNN dépiste la tyrosinémie chez les nouveau-nés en dosant la tyrosine sanguine par fluorimétrie (méthode développée au CHUL) (19). Au laboratoire central, le dosage de la SAC semi-quantitatif est utilisé comme test de première ligne et l'analyse immunoréactive (ELISA) de l'enzyme fumarylacétoacétate hydrolase (FAH) et le dosage de la SAC quantitatif comme test de confirmation. Afin de diminuer le nombre des faux positifs obtenus, différentes stratégies ont été utilisées. Tel que mentionné au chapitre 3, avant 1974, le test était répété après ingestion d'acide ascorbique. De 1974 à 1981, l' α -foetoprotéine (AFP) était mesurée dans les échantillons ayant une tyrosine élevée. De 1981 à 1997, la mesure de l'AFP a été remplacée par le dosage de la SAC.

En raison des prélèvements de plus en plus précoces et de l'augmentation de la fréquence de l'allaitement maternel, la valeur seuil pour la tyrosine a dû être ajustée au cours des années, passant de 414 μM en 1970 à 331 μM en 1974, 248 μM en 1981 puis à 200 μM en 1993 (21). Comme il devenait de plus en plus difficile de distinguer les tyrosinémiques des cas normaux par le niveau de tyrosine, la technique de la SAC semi-quantitatif a été modifiée pour pouvoir être utilisée comme test de première ligne. Aujourd'hui, la valeur seuil pour la tyrosine est encore 200 μM (20). Au laboratoire central, les valeurs seuils utilisées sont: tyrosine $\geq 500 \mu\text{M}$ (analyse de première ligne) et tyrosine $\geq 200 \mu\text{M}$ (reprise en duplicata), SAC semi-quantitatif dont l'absorbance est $< 0,3$ (tyrosinémie typique: absorbance entre 0,11 et 0,13), SAC quantitatif $\geq 2,5 \mu\text{M}$ et FAH moins de 12,5 % de la valeur de référence (niveau FAH chez l'adulte normal). Donc, dans le cadre du dépistage de la tyrosinémie au Québec, la décision de rappeler ou de référer les cas de tyrosinémie repose sur les résultats de SAC et de FAH et non sur les résultats de tyrosine obtenus.

Graphique 7 – Taux (nombre/100 000) de nouveau-nés référés (dépistés positifs) et de nouveau-nés diagnostiqués positifs (confirmés) pour la tyrosinémie, du 1^{er} avril 1984 au 31 mars 2004



Le graphique 7 permet de voir que bien que les valeurs seuils et que la méthode de dépistage aient évolué dans le temps, les taux (nb/100 000) de nouveau-nés référés (dépistés positifs) et de nouveau-nés diagnostiqués positifs (confirmés) pour la tyrosinémie ne sont pas significativement différents selon les années. Sur les cinq dernières années, on

observe un taux de 5,8 nouveau-nés référés sur 100 000 naissances et de 4,7 nouveau-nés diagnostiqués positifs (confirmés) sur 100 000 naissances pour le Québec.

Tel que mentionné dans la section sur la validité des tests, de 1999 à mars 2004, il n'y a que 4 faux positifs/361 998 enfants testés (0,0011 %); sensibilité de 100 %, spécificité de 99,999 % et valeur prédictive positive de 81 %. Généralement, les nouveau-nés détectés faussement positifs présenteront une tyrosinémie transitoire associée à un système enzymatique immature, à un déficit en vitamine C ou à la prématurité (moins de 37 semaines de gestation) (2).

Taux de nouveau-nés référés selon les régions

Les données disponibles pour les régions (tableau 12) portent sur les 16 dernières années uniquement et nous ont permis de calculer un taux annuel moyen des enfants dépistés positifs (référés) pour chacune des trois maladies, sur 100 000 enfants ayant eu le dépistage, et leur intervalle de confiance à 95 %. Les données pour les enfants dépistés et confirmés positifs n'étaient pas disponibles. On peut penser que le taux de référés ne sera pas influencé par la région de naissance du nouveau-né puisque la référence est réalisée de façon centralisée et toujours avec le même algorithme. D'un autre côté, il se pourrait que la confirmation diagnostique d'un enfant dépisté positif dépende des procédures diagnostiques (ou valeurs seuils) dans les différents centres de référence puisque ces procédures ne sont pas standardisées entre tous les centres.

Tableau 12 – Taux annuel moyen des enfants dépistés positifs (référés) (nombre/100 000) et intervalle de confiance à 95 %, avril 1988-mars 2004

RÉGIONS	TAUX DE RÉFÉRÉS					
	Taux PCU* ± IC 95%		Taux HC ± IC 95%		Taux TYR	± IC 95%
Nunavut	19,2	+/- 37,7	76,9	+/- 75,4	19,2	+/- 37,7
Gaspésie, Bas Saint-Laurent (après Riv.-du-Loup)	9,1	+/- 10,3	54,8	+/- 25,3	0,0	--
Saguenay-Lac-Saint-Jean et Baie-James	3,7	+/- 5,1	34,7	+/- 15,6	38,3	+/- 16,4
Québec, Chaudière-Appalaches	6,4	+/- 3,6	41,3	+/- 9,2	8,5	+/- 4,1
Mauricie, Centre-du-Québec	14,5	+/- 8,6	33,0	+/- 13,0	2,6	+/- 3,7
Estrie	7,9	+/- 7,8	43,6	+/- 18,2	2,0	+/- 3,9
Montréal et sa région, Montérégie	5,7	+/- 1,6	39,1	+/- 4,3	1,5	+/- 0,8
Outaouais	7,3	+/- 7,2	38,5	+/- 16,5	0,0	+/- 0,0
Abitibi-Témiscamingue	2,9	+/- 5,7	54,9	+/- 24,7	2,9	+/- 5,7
Côte-Nord	0,0	--	28,1	+/- 24,6	22,5	+/- 22,0
Nunavik	0,0	--	0,0	--	0,0	--
Moyenne au Québec	7,0	+/- 1,9	42,6	+/- 4,6	4,8	+/- 1,5

* Incluant l'hyperphénylalaninémie

Bien qu'on observe des tendances selon certaines régions, les taux selon les régions ne sont pas significativement différents du taux moyen pour l'ensemble du Québec, à l'exception du taux de référence pour la tyrosinémie dans la région « Saguenay-Lac-Saint-Jean et Baie-James » qui est significativement plus élevé que la moyenne québécoise et du taux de référence de la tyrosinémie dans la région de « Montréal et sa région, Montérégie » qui est significativement plus faible que le reste du Québec; dans ce dernier cas, ceci serait dû à l'effet du taux de référence observé au « Saguenay-Lac-Saint-Jean et Baie-James » qui augmente la moyenne québécoise.

4.2.5 Délais

Comme l'un des objectifs du programme consiste à s'assurer que les enfants atteints sont traités dans les plus brefs délais, il est important de performer au niveau de l'optimisation des délais à chacune des étapes du processus de dépistage, tout en respectant les normes ou restrictions lorsqu'elles existent. La figure 7 présente les différents délais de la naissance jusqu'à la prise en charge/traitement de l'enfant par un centre de référence. Bien que la définition des normes et directives concernant les délais et le respect de ces délais dans leur ensemble soient sous la responsabilité du PQDSNN, dans la pratique, ces délais sont dépendants, soit 1) du centre d'accouchements, 2) du laboratoire central ou 3) des centres de référence. Les variables disponibles dans le système d'information du PQDSNN, pour le calcul de ces délais, sont limitées. On y retrouve :

- la date de naissance
- l'âge au prélèvement (âge arrondi en jour(s) de vie du bébé lors du 1^{er} prélèvement)
- le délai envoi/réception (délai (jours) entre la date du 1^{er} prélèvement et la date de réception au laboratoire)
- la date de référence à un médecin
- la date du diagnostic/traitement (date de la 1^{re} visite du bébé dans un centre de référence)

Les données disponibles nous permettent donc de présenter les délais pour 4 étapes du processus (voir la dernière ligne de la figure 7) ainsi que le délai total de la naissance jusqu'à la prise en charge/traitement des enfants atteints.

Figure 7 – Délais à partir de la naissance jusqu'à la prise en charge/traitement de l'enfant par le centre de référence

Centres d'accouchements			Laboratoire central				Centres de référence	
Âge au prélèvement	Délai envoi	Délai réception	Délai 1 ^{ers} tests	Délai résultats initiaux	Délai résultats finaux	Délai référence	Délai prise en charge/traitement	
Naissance	Prélèvement	Envoi	Réception	Tests	Résultat initial	Résultat final	Référence	Prise en charge
Âge au 1 ^{er} prélèvement	Délai envoi/réception		Délai entre réception au laboratoire et référence à un médecin				Délai prise en charge/traitement	

4.2.5.1 Délais dépendants des centres d'accouchements

Âge au 1^{er} prélèvement

Selon les directives du PQDSNN, le prélèvement optimal est fait après 24 à 36 heures d'alimentation (ingestion de protéines) du nouveau-né mais ne doit pas excéder 48 heures de vie.

Selon les entrevues réalisées avec l'équipe de dépistage du programme et avec des représentantes des centres d'accouchements :

- Un seul prélèvement de quelques gouttes de sang sur le talon du nouveau-né est normalement requis dans les premiers jours suivant la naissance pour le dépistage des trois maladies.
- En milieu hospitalier, ce prélèvement est généralement fait dans les deux premiers jours de vie du nouveau-né puisque la durée de séjour des parturientes est, en moyenne, de 2 jours depuis les changements apportés à l'organisation des services hospitaliers en 1996.
- En maison de naissances, selon les données recueillies auprès des responsables, plusieurs mères quittent la maison à l'intérieur des premières 24 heures suivant l'accouchement. Étant donné que les visites à domicile par les sages-femmes sont réalisées au jour 1 ou au jour 3, la plupart des prélèvements sanguins sont effectués lors de la visite de la mère et du nouveau-né au jour 3.

Selon les résultats obtenus à partir des données du PQDSNN :

La variable « âge au prélèvement » est obtenue directement du système d'information. Cette variable est calculée automatiquement par le système lors de la saisie des données. Elle est

calculée en nombre d'heures à partir de la date et heure du prélèvement et de la date et heure de la naissance. Toutefois, ce nombre d'heures est converti en jour(s) automatiquement par un algorithme préprogrammé, en donnant 0 jour pour les prélèvements réalisés sur les bébés de moins de 24 heures de vie, et par la suite, en arrondissant à l'entier le plus proche (voir tableau 13). Après ces calculs automatiques dans le système d'information, l'heure de la naissance, ainsi que la date et l'heure du prélèvement sont difficilement récupérables dans la banque de données pour des calculs statistiques. Une limite de cet indicateur vient du fait que la façon d'arrondir l'âge au prélèvement ne permet pas de connaître le nombre d'enfants qui auraient un prélèvement optimal, c'est-à-dire entre 24 et 48 heures, tel que mentionné dans les directives émises par le programme de dépistage.

Tableau 13 – Distribution de fréquence (nombre, % et % cumulé) de l'âge des nouveau-nés au 1^{er} prélèvement, année 2003-2004

Jours	Nombre	%	% cumulé
0 (<24 heures)	303	0,4	0,4
1 (24 à < 36 heures)	9 723	13,2	13,6
2 (36 à <60 heures)	50 490	68,5	82,1
3 (60 à <84 heures)	8 974	12,2	94,3
4 (84 à <108 heures)	2 289	3,1	97,4
5 (108 à <132 heures)	940	1,3	98,7
6 (132 à <156 heures)	311	0,4	99,1
>6 (>156 heures)	530	0,7	99,8
Manquant	111	0,2	100,0
Total	73 671	100,0	100,0

Comparaison avec des normes établies, lignes directrices et/ou recommandations existantes

Selon le tableau 13, on observe qu'une faible proportion (0,4 %) des prélèvements sont faits avant 24 heures de vie, ce qui signifie qu'un second prélèvement sera nécessaire. Ceci s'explique au moins en partie par le fait qu'une directive du programme mentionne qu'il est préférable de prendre un prélèvement à moins de 24 heures de vie, plutôt qu'aucun, dans le cas d'un transfert ou de la sortie du bébé dans les premières 24 heures. On observe également que 82 % des 1^{ers} prélèvements ont lieu à 2 jours (< 60 heures) de vie ou moins des nouveau-nés. Tel que mentionné précédemment, la façon d'arrondir dans le système d'information ne permet pas de connaître le nombre de bébés ayant eu un prélèvement optimal selon les directives du programme, soit entre 24 et 48 heures de vie. De plus, selon les entrevues réalisées dans les maisons de naissances, le prélèvement serait généralement fait lors de la visite à 3 jours de vie du bébé; il faut donc que le PQDSNN détermine si la directive établie concernant « le prélèvement entre 24 et 48 heures » s'applique pour les maisons de naissances et, si oui, faire le nécessaire pour qu'il y ait des modifications dans la façon de procéder des sages-femmes. Au Royaume-Uni (2), les prélèvements semblent être

faits principalement par les infirmières lors d'une visite à domicile. Leur directive prévoit donc un premier prélèvement entre les jours 5 et 8 de vie du bébé et la norme actuelle du programme est que 95 % des bébés vivants devraient avoir un prélèvement au 8^e jour de vie ou un refus devrait être enregistré. Aux États-Unis, le Groupe de travail sur les soins préventifs recommande de dépister tous les nouveau-nés entre les jours 2 et 6 (6). De notre côté, nous avons 94 % des prélèvements faits entre 1 jour (24h) et 3 jours (incluant < 84 heures), 97 % à l'intérieur de 4 jours et 99,1 % à l'intérieur de 6 jours.

Tous les nouveau-nés doivent être testés avant de quitter l'hôpital dans le cas des centres hospitaliers. Selon la directive du PQDSNN, « si un enfant doit quitter l'établissement, un prélèvement doit être pris malgré le non-respect du délai de 24 heures ». Cette recommandation est également faite par le Groupe de travail canadien qui mentionne qu'il est préférable d'avoir un prélèvement de moins de 24 heures plutôt que de ne pas avoir de prélèvement du tout (4). Toutefois, l'information incomplète dont nous disposons ne permet pas de savoir si les intervenantes respectent bien cette directive. En effet, bien qu'un bon nombre de prélèvements avant 24 heures aient été pris, la raison du non-respect du délai n'est pas connue et pourrait inclure des enfants qui sont restés plus de 24 heures dans l'établissement. De plus, une proportion d'enfants ont été « manqués » et on ne sait pas si c'est parce qu'ils ont quitté l'hôpital avant 24 heures et que les intervenantes n'auraient pas eu le temps de faire le prélèvement. Les enfants testés avant 24 heures de vie doivent avoir un 2^e test de dépistage entre l'âge de 2 et 7 jours (3).

Délai entre le 1^{er} prélèvement et la réception au laboratoire

Selon les directives du PQDSNN, l'envoi du prélèvement au laboratoire central ne doit pas excéder 24 heures après avoir été fait.

Selon les entrevues avec l'équipe de dépistage du programme et les représentantes des centres d'accouchements :

- Pour les centres hospitaliers, la fréquence d'envoi des échantillons sanguins au laboratoire central varie d'un établissement à l'autre, essentiellement selon le volume quotidien de naissances. Tous les centres hospitaliers mentionnent envoyer les échantillons sanguins au fur et à mesure qu'ils sont séchés et prêts à être postés. Les centres ayant un volume élevé de naissances font des envois quotidiens, parfois en regroupant les échantillons sanguins (entre 5 et 8) dans une même enveloppe. Les établissements au volume moins élevé de naissances acheminent les échantillons sanguins au laboratoire central au fur et à mesure qu'ils sont prêts mais la fréquence n'est pas nécessairement quotidienne. Dans le cas des régions éloignées (Nunavik et Nunavut), l'envoi est généralement fait une fois par semaine étant donné le faible volume quotidien de prélèvements dans ces régions.
- La façon de procéder pour l'envoi implique en général de déposer les enveloppes dans le courrier interne de l'hôpital, ce qui peut augmenter d'une journée le temps de réception au laboratoire central de dépistage puisque l'hôpital pourrait faire l'envoi le lendemain. Il

faut également compter un délai de 2 jours supplémentaires pour les envois du vendredi qui pourraient partir le lundi suivant.

- Pour ce qui est des maisons de naissances, la pratique varie quelque peu d'un établissement à l'autre. Dans certains cas, seules les sages-femmes se disent responsables de l'envoi au laboratoire des prélèvements effectués. Pour les autres maisons de naissances, le prélèvement étant fait à domicile dans tous les cas, il arrive plus souvent de demander aux parents (dans la mesure où ils sont considérés « fiables »), de faire parvenir le prélèvement par la poste après la période de séchage de 6 heures recommandée.

Selon les résultats obtenus à partir des données du PQDSNN :

Si l'on tient compte du fait que les prélèvements peuvent être mis à la poste dans les 24 heures suivantes et que l'on accorde 2 jours pour la livraison des échantillons, on observe dans le tableau 14 que 25 % des prélèvements sont reçus au laboratoire central du programme dans un délai de 3 jours ou moins. Si on tient compte d'un délai supplémentaire d'une journée de mise à la poste, dû au système de poste de l'hôpital en semaine, et de deux jours pour la fin de semaine, seulement 81 % des prélèvements sont reçus dans un délai de 6 jours.

Tableau 14 – Distribution de fréquence (nombre, % et % cumulé) du délai (jours) entre la prise du 1^{er} prélèvement et sa réception au laboratoire central, année 2003-2004

Jours	Nombre	%	% cumulé
0 (même date)	113	0,2	0,2
1	843	1,1	1,3
2	6 103	8,3	9,6
3	11 567	15,7	25,3
4	15 056	20,4	45,8
5	15 565	21,1	66,9
6	10 406	14,1	81,0
>6	13 907	18,9	99,9
manquant	111	0,2	100,0
Total	73 671	100,0	100,0

Comparaison avec des normes établies, lignes directrices et/ou recommandations existantes

Le processus d'envoi des échantillons par les différents établissements (courrier de l'hôpital, selon le volume de naissances, ou par les parents) fait en sorte que dans certains cas (en particulier les établissements en région éloignée) la directive du PQDSNN d'un « délai maximum de 24 heures après le prélèvement pour que ce dernier soit mis à la poste » ne serait pas respectée. Par contre, le système d'information du programme ne permet pas de

séparer le délai prélèvement – réception au laboratoire central en délais plus fins, c'est-à-dire en délai prélèvement – envoi et en délai envoi – réception au laboratoire central.

Au Royaume-Uni (2), la norme acceptable implique que 100 % des échantillons soient reçus dans un délai de 4 jours ouvrables (donc +2 incluant la fin de semaine, maximum de 6 jours). Tel que mentionné précédemment, seulement 81 % des prélèvements sont reçus dans un délai de 6 jours. Donc, selon cette norme, il faudrait travailler à l'amélioration du délai envoi – réception pour 19 % des prélèvements.

4.2.5.2 Délais dépendants du laboratoire central

Délai entre la réception au laboratoire central du 1^{er} prélèvement et la référence des dépistés positifs

Ce délai dépend de plusieurs étapes, soit le délai entre la réception du prélèvement et la réalisation des tests, la disponibilité des résultats initiaux et finaux (dépend du besoin d'un 2^e prélèvement et/ou d'un 2^e test sur le même échantillon) et le délai entre la disponibilité des résultats finaux et la référence. Toutefois, les données disponibles dans le système d'information du PQDSNN ne nous permettent pas d'aller plus en détails. Le tableau 15 présente le délai total entre la date de réception du prélèvement au laboratoire central et la date de la référence du nouveau-né dépisté positif à un médecin d'un centre de référence.

Tableau 15 – Distribution de fréquence (nombre, %, % cumulé) des délais (jours) entre la réception du 1^{er} prélèvement au laboratoire central et la référence au médecin, année 2003-2004

Jours	Total des enfants référés à un médecin			Selon le nombre de prélèvements		
	Nombre	%	% cumulé	1 prélèv. Nombre	2 prélèv. Nombre	3 prélèv. Nombre
1	13	27,1	27,1	13	--	--
2	7	14,6	41,7	7	--	--
3	6	12,5	54,2	6	--	--
4	4	8,3	62,5	4	--	--
5	3	6,3	68,8	3	--	--
6	2	4,2	72,9	2	--	--
7	1	2,1	75,0	1	--	--
10	1	2,1	77,1	1	--	--
13	1	2,1	79,2	--	1	--
14	1	2,1	81,3	--	1	--
16	1	2,1	83,3	--	1	--
20	2	4,2	87,5	--	2	--
21	1	2,1	89,6	--	1	--
27	1	2,1	91,7	--	1	--
28	2	4,2	95,8	--	1	1
43	1	2,1	97,9	--	--	1
Manquant	1	2,1	100,0	1	--	--
Total	48	100,0	100,0	38	8	2

Le tableau 15 indique que 73 % (n=36) des bébés référés le sont dans un délai de 6 jours ou moins suite à la réception du 1^{er} échantillon au laboratoire central. Par contre, certains bébés ont été référés après des analyses d'un 2^e, voire d'un 3^e échantillon, ce qui augmente le délai de référence puisque des étapes additionnelles sont nécessaires : les parents doivent être rejoints, le formulaire et papier buvard doivent être envoyés par la poste aux parents, les parents doivent se rendre dans un CLSC ou à l'hôpital pour un nouveau prélèvement et ce prélèvement doit être acheminé au laboratoire central pour de nouvelles analyses. Lorsqu'on regarde le délai de référence pour les bébés qui n'ont eu qu'un seul prélèvement en 2003-2004, ce délai est de 6 jours ou moins pour 36 bébés sur 38 (95 %), en incluant le bébé dont l'information est manquante car bien que sa date de réception de prélèvement au laboratoire ne soit pas connue, son délai total de naissance – prise en charge est de 6 jours. Seulement 2 bébés/38 (5 %) ont été référés après 6 jours, soit à 7 et à 10 jours.

Comparaison avec des normes établies, lignes directrices et/ou recommandations existantes

Dans la mesure où l'équipe de dépistage respecte le principe selon lequel les analyses de laboratoire seraient effectuées au fur et à mesure que les prélèvements sont reçus au laboratoire central, pour tous les cas normaux, les résultats seraient disponibles dans les 24 heures suivant leur réception conformément à la norme suggérée à la fois par le programme de dépistage québécois et celui du Royaume-Uni (2). Pour ce qui est des autres cas requérant un deuxième prélèvement et/ou une analyse en duplicata, les procédures employées dans le cadre du programme rendent difficile l'interprétation des délais qui seraient observés. Selon les normes du Royaume-Uni, pour les bébés dont la référence fait suite à un seul prélèvement, 100 % des bébés devraient l'être à l'intérieur de 4 jours ouvrables, donc + 2 jours (total de 6 jours). À cet égard, le PQDSNN aurait respecté cette norme pour 95 % des cas référés en 2003-2004. Toutefois, pour les bébés ayant nécessité un 2^e et même un 3^e prélèvement, le délai s'étend jusqu'à 43 jours.

4.2.5.3 Délai dépendant des centres de référence

En 2003-2004, parmi les 48 cas de nouveau-nés référés pour une évaluation diagnostique, 39 cas avaient été confirmés positifs par un médecin. Le délai entre la référence et la prise en charge est calculé selon le nombre de jours écoulés entre la date de référence à un médecin (date où le responsable du PQDSNN téléphone et écrit à la fois au médecin du centre de référence et aux parents) et la date de prise en charge (date à laquelle le médecin du centre de référence a rencontré pour la première fois le bébé).

Le tableau 16 indique la répartition du délai entre la référence à un médecin et la prise en charge/traitement par celui-ci chez les cas confirmés positifs. Certains enfants présentant des symptômes cliniques, ou encore pour lesquels il y a un antécédent familial, peuvent être pris en charge pour une évaluation diagnostique par un centre de référence avant que le PQDSNN ne réfère le bébé. Pour ces cas, le centre de référence donne la date de « prise en charge » par le centre de référence à l'équipe de dépistage du programme qui l'inscrit dans la banque de données. Comme le calcul du délai référence – prise en charge est calculé par la soustraction des deux dates, il y a donc certains délais qui sont négatifs.

Au PQDSNN, 3 des 39 enfants ont rencontré un médecin dans un centre de référence avant d'être référés par le programme; donc, 36 bébés ont effectivement été référés par le programme et pris en charge à la suite de cette référence. Parmi ces derniers, la date de référence est inconnue pour un bébé (mais son délai naissance – prise en charge est de 6 jours), 22/35 (63 %) ont été rencontrés la journée même ou le lendemain, 31/35 (89 %) ont été rencontrés en 3 jours ou moins et 35/35 (100 %) l'ont été à l'intérieur de 5 jours. Certains retards d'une journée ou deux sont dus à la non-disponibilité du parent pour rencontrer le médecin.

Tableau 16 – Délai entre la référence du bébé et la prise en charge/traitement chez les enfants confirmés positifs, année 2003-2004

Jours	Nombre	%	% cumulé
-8	1	2,6	2,6
-3	1	2,6	5,1
-2	1	2,6	7,7
0	9	23,1	30,8
1	13	33,3	64,1
2	4	10,3	74,4
3	5	12,8	87,2
4	3	7,7	94,9
5	1	2,6	97,4
Manquant	1	2,6	100,0
Total	39	100,0	100,0

Note : Pour le cas dont la date de référence est manquante, le délai naissance – prise en charge est de 6 jours.

Comparaison avec des normes établies, lignes directrices et/ou recommandations existantes

Selon les programmes de dépistage définis au Royaume-Uni (2), il est souhaitable que les bébés dépistés positifs et référés soient vus dans les 24 heures suivant la référence ou, du moins, qu'il y ait un contact avec les parents. Selon le responsable du PQDSNN, les parents et médecins des centres de référence sont la plupart du temps contactés la journée même de la disponibilité du résultat final, mais il peut y avoir quelques délais dus à la difficulté de joindre les parents et aux jours fériés.

4.2.5.4 Délai total : naissance – prise en charge

L'un des objectifs du programme de dépistage est de référer le plus rapidement possible à un centre de référence les bébés dépistés positifs, afin qu'ils soient pris en charge et reçoivent un traitement approprié et précoce, puisque cela peut faire une grande différence dans le développement des enfants. Tel que mentionné précédemment, en 2003-2004, 39 nouveau-nés étaient de vrais positifs.

Le tableau 17 présente ce délai total pour les 39 nouveau-nés confirmés positifs. Dans le cadre du programme de dépistage sanguin, le délai de prise en charge est calculé en fonction de la date de naissance des nouveau-nés. Il s'agit en fait de l'âge du bébé lors de la rencontre du médecin pour les procédures diagnostiques et une prise en charge. Souvent, le traitement débutera la journée même de cette rencontre. Par contre, dans certains cas, particulièrement lorsque les résultats sont dans les zones limites ou lorsqu'un enfant est référé très tôt en raison d'histoire familiale de la maladie, des tests supplémentaires peuvent être nécessaires avant de confirmer le diagnostic, et le traitement sera donc retardé. C'est le cas, par exemple, d'un enfant ayant eu un délai référence – date de prise en charge de

1 jour (première visite), et pour lequel la date de début de traitement rapportée par le centre de référence est de 64 jours. Dans ce cas-ci, il s'agit d'un enfant avec des résultats d'un premier prélèvement dans la zone grise (incertaine) qui a nécessité un 2^e prélèvement et dont les résultats de ce 2^e prélèvement étaient anormaux mais toujours à la limite. Le médecin du centre de référence a donc voulu procéder à d'autres analyses avant de diagnostiquer une hypothyroïdie congénitale et débiter les traitements après 64 jours de la date de référence, soit à 92 jours de vie de l'enfant.

Tableau 17 – Délai total entre la naissance du bébé et la prise en charge/traitement pour les bébés vrais positifs, année 2003-2004

Jours	Total des enfants vrais positifs			Selon le nombre de prélèvements		
	Nombre	%	% cumulé	1 prélèv. Nombre	2 prélèv. Nombre	3 prélèv. Nombre
0	1	2,6	2,6	1	--	--
6	2	5,1	7,7	2	--	--
7	1	2,6	10,3	1	--	--
8	5	12,8	23,1	5	--	--
9	6	15,4	38,5	6	--	--
10	1	2,6	41,0	1	--	--
11	5	12,8	53,8	5	--	--
13	5	12,8	66,7	5	--	--
14	2	5,1	71,8	2	--	--
15	1	2,6	74,4	1	--	--
17	1	2,6	76,9	1	--	--
18	1	2,6	79,5	1	--	--
19	1	2,6	82,1	1	--	--
22	1	2,6	84,6	--	1	--
26	1	2,6	87,2	--	1	--
29	1	2,6	89,7	--	1	--
33	1	2,6	92,3	--	1	--
38	1	2,6	94,9	--	1	--
40	1	2,6	97,4	--	1	--
47	1	2,6	100,0	--	--	1
Total	39	100,0	100,0	32	6	1

Comparaison avec des normes établies, lignes directrices et/ou recommandations existantes

Tous les nouveau-nés confirmés positifs ont été pris en charge dans un délai de 47 jours de vie ou moins (1,5 mois). Cependant, lorsque l'on regarde uniquement les enfants ayant été référés après un seul prélèvement, ils ont tous été pris en charge dans un délai de 19 jours ou moins. Ces résultats sont conformes avec les normes pour le dépistage de l'HC et de la PCU suggérées par le Royaume-Uni (2) et l'Australie (9) qui prévoient une prise en charge/traitement autour de 3 semaines de vie des nouveau-nés (21 jours). De plus, au Royaume-Uni, il est spécifié dans le document sur les normes et politiques (2) que ces normes pourraient ne pas être atteignables pour les enfants nécessitant plus d'un prélèvement. Tel que mentionné précédemment, il faut toutefois tenir compte que ce sont des délais de prise en charge qui ne correspondent pas toujours au délai de traitement, lequel pourrait débiter plus tard. Dans le cas des enfants ayant nécessité plus d'un prélèvement pour l'année 2003-2004, ce sont tous des enfants atteints d'HC ayant eu un résultat de TSH entre 12 et 32 mU/L au premier prélèvement, donc dans une zone « incertaine », et avec une T_4 normale. Ces résultats impliquaient un deuxième prélèvement, tel que prévu dans l'algorithme présenté à la figure 4. Les résultats du 2^e prélèvement étant encore dans une zone incertaine, ces enfants ont été référés à un médecin d'un centre de référence. Le fait que les résultats soient dans une zone « incertaine » selon l'algorithme, indique une « déviation » biochimique moins sévère lors des tests de dépistage de la maladie et donc, à la limite, pouvant être moins urgente à traiter.

La figure 8 résume les délais obtenus pour le programme de dépistage sanguin.

Figure 8 – Résumé des délais, résultats, comparaison

Centres d'accouchements		Laboratoire central		Centres de référence
Âge au prélèvement	Délai envoi/réception	Délai entre réception au laboratoire et référence à un médecin		Délai prise en charge/traitement
Naissance	Prélèvement	Réception	Référence	Prise en charge
Résultats PQDSNN				
82 % ≤ 2 jours 97 % ≤ 4 jours	67 % ≤ 5 jours 81 % ≤ 6 jours	Tous les enfants référés : 73 % ≤ 6 jours Enfants ayant eu un seul prélèvement : 95 % sont référés ≤ 6 jours		72 % ≤ 2 jours 90 % ≤ 4 jours
Directive générale PQDSNN				
Entre 24 et 48 heures	Envoi dans les 24 heures + (si 1 jr poste de l'hôpital, 2 jrs poste et 2 jours fin de semaine) = max. 6 jours	Procéder aux analyses des échantillons au fur et à mesure (dans les 24 heures) Référer dans les 24 heures suivant les résultats		
Normes ou directives de programme du Royaume-Uni				
95 % entre 5 et 8 jours de vie	100 % dans les 4 jours ouvrables, + 2 jours fin de semaine = max. 6 jours	100 % dans les 4 jours ouvrables + 2 jours fin de semaine, max. 6 jours		Souhaitable : Contact et rencontre du bébé ≤ 24 heures
Conclusion / amélioration possible				
Pas vraiment responsable du délai global trop long mais la directive n'est pas respectée par tous	Problème potentiel : 19 % > 6 jours	5 % de ceux ayant un seul prélèvement ont un délai > 6 jours Ceux ayant 2 ou 3 prélèvements : le délai va de 13 à 43 jours, ce qui pourrait être diminué dans certains cas		10 % à 4 ou 5 jours

Bien qu'il existe des normes idéales et des directives pour les atteindre, il y a encore place à l'amélioration dans les programmes ayant des mécanismes d'assurance qualité et de suivi assez élaborés, tel qu'au Royaume-Uni. En effet, dans une étude portant sur le programme de dépistage du *NORTH THAMES* (22), sur plus de 100 000 enfants dépistés en un an, les

auteurs rapportent que 81 % des prélèvements ont été reçus au laboratoire dans un délai de 7 jours ou moins, et que seulement 9,7 % des résultats ont été lus au jour 10. Les auteurs concluent que les délais rencontrés dans leur processus de dépistage néonatal montrent une variation entre les districts qui est inacceptable et un délai trop grand pour acheminer les échantillons au laboratoire. Les auteurs suggèrent, entre autres, de recourir à la poste de 1^{re} classe le jour même de la prise de l'échantillon (22). Du côté du programme québécois, bien que les mécanismes d'assurance qualité ne soient pas optimaux, les résultats indiquent que 50 % des enfants atteints et ayant requis un seul prélèvement (41 % de tous les enfants atteints) sont pris en charge au jour 10, ce qui est supérieur au programme du *NORTH THAMES*, bien que ce dernier résultat s'explique aussi par leur directive de prise de l'échantillon sanguin entre le jour 5 et le jour 8 de vie du bébé. De plus, les délais naissance – prise en charge sont inférieurs à 21 jours pour tous les cas ayant nécessité un seul prélèvement, donc le PQDSNN atteint déjà cette norme de qualité prévue pour le programme du Royaume-Uni, pour ces derniers. Il y a toutefois encore place à l'amélioration, particulièrement au niveau de l'envoi des échantillons et de l'assurance qualité du processus entier de dépistage, incluant le système d'information.

4.2.5.5 Délai d'identification des nouveau-nés non testés

Quant au délai nécessaire pour identifier le nombre de nouveau-nés non testés et la raison associée, l'enquête téléphonique réalisée auprès des centres d'accouchements a révélé que seulement quatre hôpitaux pouvaient identifier rapidement le statut de chacun des nouveau-nés présents dans l'établissement. Dans les autres centres comme dans le cas des maisons de naissances, cette opération n'est possible qu'en relevant les dossiers individuels de tous les nouveau-nés. Seule la procédure de prélèvement suivie de routine dans les établissements leur permet de penser que ce nombre de nouveau-nés non testés est minime, mais on ne peut le chiffrer.

Du côté du laboratoire central du programme de dépistage, les données relatives aux naissances et aux prélèvements sont inscrites dans la base de données au fur et à mesure que le laboratoire reçoit ce genre d'information et des prélèvements. Il n'y a pas de mécanisme de vérification du pourcentage de couverture du programme auprès de la population ciblée autre qu'en fin d'année d'activité, lorsque l'équipe de dépistage vérifie la correspondance entre le nombre de 1^{ers} prélèvements reçus et le nombre de naissances vivantes rapporté par chacun des établissements participant au programme. Cette façon de faire ne permet pas d'identifier les nouveau-nés non testés, mais uniquement qu'un certain nombre d'entre eux n'auraient pas été testés. Cela ne permet pas non plus une relance auprès des parents des enfants non testés, tel que recommandé dans les lignes directrices du programme de dépistage du Royaume-Uni (2).

Comparaison avec des normes établies, lignes directrices et/ou recommandations existantes

À ce sujet, le Royaume-Uni suggère qu'un contact auprès de la famille des nouveau-nés non testés devrait avoir lieu moins de 24 heures après l'identification des dossiers concernés et que le prélèvement soit effectué dans un délai de 3 jours suivant le contact auprès des parents, pour 99 % des nouveau-nés identifiés non testés. Du côté du PQDSNN, il n'y a pas

de mécanisme, tant dans les centres d'accouchements qu'au niveau du laboratoire central, pour identifier les nouveau-nés non testés, alors que dans les centres d'accouchements, le dossier individuel du nouveau-né semble contenir cette information la plupart du temps.

4.2.6 Traitement / suivi des enfants atteints

Traitement approprié des enfants atteints

Présentement, la situation au Québec fait état de la présence de 5 centres de référence dont 1 à Québec, 2 à Montréal, 1 à Sherbrooke et 1 à Chicoutimi. Selon les entretiens téléphoniques, ces 5 centres disposent de ressources médicales fort différentes (génétiens, endocrinologues pédiatriques, pédiatres) et utilisent des protocoles « maison » (qui sont toutefois basés sur à peu près les mêmes recommandations) pour l'établissement des diagnostics, des traitements et le suivi des enfants confirmés positifs pour la PCU et l'HC. Non seulement les protocoles ne sont pas standardisés entre les centres de référence, par exemple pour le suivi et traitement de l'hyperphénylalaninémie, mais ils peuvent également différer parmi les médecins d'un même centre, comme dans le cas du protocole de suivi des enfants HC. La plus grande lacune ressortie des entretiens téléphoniques avec des représentants des centres de référence est que depuis la dissolution du RMGQ, il n'y a plus d'échanges ou très peu, entre ces spécialistes, quant à l'étude des dossiers rencontrés ou quant à l'établissement de valeurs seuils, tant pour le diagnostic que pour les traitements. Certains médecins de centres de référence se disent laissés à eux-mêmes pour l'amélioration des façons de faire et la performance des traitements établis. Certains médecins souhaitent qu'il y ait une standardisation des protocoles diagnostiques et de suivi/traitement. Il a également été mentionné qu'une personne ou un groupe de personnes soient responsables pour une maladie et puissent informer tous les centres des modifications à faire concernant les procédures diagnostiques ou les procédures de traitement et suivi.

Pour la tyrosinémie, du fait qu'il existe une étude pan-québécoise à laquelle participent tous les médecins impliqués dans la prise en charge et le suivi des patients atteints, ceci assure une standardisation des procédures et protocoles de diagnostic et de suivi/traitement pour tous les centres de référence.

Les cinq centres diagnostiquent et suivent les nouveau-nés référés pour les trois maladies dépistées à l'exception de celui de Sherbrooke où on réfère les rares cas de tyrosinémie au CHU Sainte-Justine pour le suivi et traitement, et de celui à Chicoutimi où on réfère les cas de PCU et d'hyperphénylalaninémie à Québec. Toutefois, un manque de ressources médicales spécialisées dans tous ces centres a été souligné dans le cadre de l'évaluation de viabilité du programme de dépistage sanguin (voir le chapitre 5). Selon les médecins des centres de référence, ce manque de personnel spécialisé n'affecterait pas la performance des délais pour le suivi et traitement des maladies dans le cadre du PQDSNN, puisque ces maladies sont priorisées, mais cela produit une attente plus ou moins longue concernant d'autres problèmes génétiques.

Généralement, le suivi des enfants se poursuit jusqu'à l'âge adulte (18 ans). Cependant, à Sherbrooke, on dit suivre les enfants à vie, mais le suivi des adultes est plus ou moins partiel et adéquat. Au CHU Sainte-Justine, depuis deux ans, la clientèle adulte qui était auparavant référée dans un autre centre hospitalier y demeure par manque de ressources spécialisées. Le manque de ressources a aussi des répercussions sur le suivi des femmes enceintes et diagnostiquées positives pour la PCU, l'hyperphénylalaninémie ou l'HC. Seulement au centre de référence à Sherbrooke, on suivrait officiellement les femmes enceintes diagnostiquées positives et ce suivi serait conjoint avec le médecin qui suit la grossesse. À Sherbrooke, on déplore le manque de ressources pour suivre les personnes diagnostiquées positives pour la PCU et vivant en institution, c'est-à-dire qui n'ont pas été dépistées par le programme dans les années passées.

Observance du traitement

Lorsqu'un enfant manque un rendez-vous fixé, le centre de référence fait les démarches nécessaires de rappel. Dans un cas, un centre s'est adressé à l'aide sociale pour « obliger » les parents d'un enfant à respecter la diète prescrite. Dans un autre cas, la Direction de la protection de la jeunesse aurait été impliquée dans le dossier car il y avait refus de traitement de la part des parents. Généralement, il n'y a pas de cas « perdus au suivi », à l'exception d'un centre où l'on dit ne pas avoir les ressources adéquates pour faire les relances nécessaires pour le suivi des personnes atteintes, d'un certain âge, et qui seraient institutionnalisées. Tous les centres de référence vérifient l'observance des traitements chez leurs patients lors des visites médicales prévues, que ce soit à partir des prélèvements effectués ou de l'évaluation du développement de l'enfant pour son âge.

Succès thérapeutique

D'après les médecins interrogés, le pourcentage de succès thérapeutique chez les nouveau-nés diagnostiqués positifs, pour chacune des trois maladies, serait de 100 % à l'exception d'un seul cas relevé où l'absence de compliance au traitement a entraîné des conséquences pour le développement de l'enfant. Aucun centre de référence ne tient de statistiques formelles quant au suivi de leur clientèle; seul le relevé de chacun des dossiers individuels permettrait d'avoir une idée plus juste du suivi des patients et du succès thérapeutique obtenu.

Suivi des femmes enceintes PCU et celles avec hyperphénylalaninémie

Selon l'équipe de dépistage, les renseignements conservés sur une longue période dans le système d'information permettent au programme de dépistage d'identifier les jeunes filles de 14 ans en âge de procréer et atteintes de l'une ou l'autre des maladies, favorisant ainsi un suivi plus attentif de celles-ci lors d'une grossesse ultérieure. En effet, cette information serait transmise au médecin qui a diagnostiqué la patiente. Cette procédure ne concerne que les cas dépistés positifs pour l'hyperphénylalaninémie.

Selon les entretiens téléphoniques réalisés auprès des médecins des centres de référence, il ne semble pas que les médecins fassent le suivi des femmes enceintes puisqu'elles ont

généralement plus de 18 ans ; l'information est plutôt donnée au médecin de famille de la femme et ce dernier serait chargé du suivi. En conséquence, il n'y a pas vraiment de moyen de vérifier si les femmes avec hyperphénylalaninémie sont effectivement suivies pour les taux de PHE durant leur grossesse.

Comparaison avec des normes établies, lignes directrices et/ou recommandations existantes

Les enfants reçoivent le traitement approprié en ce sens qu'ils sont suivis et reçoivent le traitement selon le protocole établi qu'utilise le médecin traitant. Toutefois, il n'y a pas de standardisation au niveau des protocoles utilisés, tel que recommandé pour un programme de dépistage populationnel et on ne peut être certain que tous les enfants ont accès aux mêmes traitements, particulièrement au niveau du traitement de l'hyperphénylalaninémie et de l'HC qui ne seraient pas standardisés. Il n'y a pas de mesure systématique du succès thérapeutique puisqu'il n'y a pas d'information sur le succès thérapeutique colligée dans une banque d'information. Ces données se trouvent uniquement dans les dossiers individuels des personnes suivies dans les centres de référence.

Du côté des femmes en âge de procréer avec hyperphénylalaninémie, le PQDSNN informe les médecins des centres de référence de leur statut, mais il n'y a pas de système pour s'assurer que ces femmes sont effectivement suivies pour les taux de PHE durant leur grossesse, tel que recommandé par le programme du Royaume-Uni (2). Toutefois, il n'y a pas de consensus concernant le traitement de ces femmes.

4.2.7 Amélioration continue du programme de dépistage sanguin

4.2.7.1 Formation du personnel affecté aux prélèvements

La documentation contenue dans le dépliant distribué aux établissements est restreinte. On peut penser que les infirmières qui échangent avec les parents, dans les centres hospitaliers, le font à partir de leurs connaissances personnelles entourant les maladies dépistées et les conséquences d'un diagnostic positif. En effet, si l'activité « prélèvement pour le dépistage sanguin » fait partie de l'orientation donnée aux infirmières qui commencent leur travail en postpartum, il n'y a pas de contenu formel inscrit dans les guides d'orientation entourant le programme et les maladies dépistées; les infirmières ne disposeraient que du dépliant pour répondre aux questions des parents. Pour ce qui est des sages-femmes, leur formation a lieu en milieu universitaire et l'information entourant le programme de dépistage et les maladies y serait passablement détaillée. Le Royaume-Uni recommande une formation certifiée de 4 heures pour les intervenants impliqués dans les programmes de dépistage néonatal, en plus de préciser les contenus essentiels qu'il faut aborder avec les parents (2).

Lors des entretiens téléphoniques, les intervenantes de certaines régions plus nordiques ont mentionné qu'elles ne savaient pas ce qu'il advenait des prélèvements qu'elles envoyaient à Québec et elles désiraient plus d'information concernant le programme et les maladies dépistées.

4.2.7.2 Rapport annuel

Chaque année, le programme de dépistage sanguin produit un rapport annuel spécifique à chacun des établissements participants, dans lequel les statistiques rapportées pour l'établissement sont comparées à celles de l'ensemble du Québec :

- nombre de naissances
- nombre de premiers prélèvements
- % de participation
- âge moyen des prélèvements
- nombre de prélèvements inadéquats
- nombre de rappels reçus
- % de qualité du prélèvement
- nombre de tests anormaux, nombre d'enfants dépistés, nombre cumulatif d'enfants diagnostiqués positifs pour chacune des maladies

Ce rapport annuel est acheminé aux répondants du programme dans chacun des centres d'accouchements et serait acheminé aux directeurs des services professionnels en milieu hospitalier. Il témoigne à la fois de la performance du programme de dépistage sanguin au niveau provincial et de chacun des établissements considérés individuellement. Ainsi, du côté des centres hospitaliers, la plupart des infirmières interrogées mentionnent qu'elles affichent le rapport annuel du programme, lorsqu'elles le reçoivent, pour en partager les résultats avec l'équipe; le nombre de prélèvements non conformes est relevé afin d'en améliorer la qualité. Du côté des sages-femmes, ces résultats font l'objet de discussions lors de réunions du conseil d'administration, également en vue d'assurer une amélioration de la qualité des activités.

4.2.7.3 Évaluation / Guide d'amélioration continue

Le processus d'évaluation continue prévoit quelques indicateurs pour les centres d'accouchements qui font les prélèvements et pour le laboratoire central du programme de dépistage, mais rien concernant le traitement et le suivi de l'enfant. Les informations contenues dans le rapport annuel du programme sont partielles et incomplètes; elles manquent également de précision pour certaines variables.

Comparaison avec des normes établies, lignes directrices et/ou recommandations existantes

Les lignes directrices et recommandations de différents organismes vont toutes dans le même sens. Au Royaume-Uni, on recommande l'établissement d'une structure locale de gestion de l'assurance qualité composée de représentants de toutes les instances concernées dans le processus de dépistage (23). Cette instance aurait comme mandat, entre autres, d'identifier les cibles à atteindre, de rendre des comptes sur une base locale et s'assurer que les standards sont rencontrés dans le programme. Des lignes directrices

devraient être développées localement, en vue de les adapter au contexte local, tout en visant les normes recommandées par le programme au niveau national (2) (9).

Des évaluations continues de la performance du programme doivent être réalisées et inclure des tests de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, délais de procédures, résultats chez les patients diagnostiqués et mesures d'effets à court et long terme (7) (9).

4.3 SYNTHÈSE

Chaque programme de dépistage doit avoir un système efficace pour mesurer la performance du programme et la comparer avec les normes québécoises qui auront été déterminées. L'information devrait être précise et objective et doit être recueillie et calculée de façon consistante, dans un but d'optimisation des processus et de l'atteinte des objectifs. Le système d'information servant au monitoring doit être en mesure d'identifier les problèmes potentiels pour permettre d'y remédier dans les plus brefs délais. Selon le rapport du *NSC Quality management for screening* (24), la responsabilité du système de mesure de performance devrait être suffisamment distante des responsables qui donnent les services afin de préserver une objectivité. Le système de mesure de performance doit impliquer les professionnels, le personnel et les utilisateurs et doit fournir de l'information pour le développement de standards nationaux, dans un but d'amélioration continue. L'évaluation de la performance ne doit pas être « punitive » mais doit soutenir ceux qui fournissent les services, dans l'amélioration de leur performance lorsque nécessaire.

Dans l'ensemble, il ressort que le programme québécois de dépistage sanguin permet l'atteinte des buts visés, c'est-à-dire identifier et traiter rapidement tous les enfants atteints, tout en minimisant les effets néfastes liés aux tests. En effet, selon les données des cinq dernières années, tous les enfants atteints ont été identifiés et pris en charge par un médecin pour le suivi et les traitements. Toutefois, lorsqu'on regarde plus en détail les objectifs informels du programme concernant certaines lignes directrices ou normes à respecter dans tout le processus de dépistage, on observe quelques lacunes, telles que démontrées ci-dessous.

Clientèle cible du programme

Le programme de dépistage sanguin cible tous les nouveau-nés nés au Québec, comme dans la littérature consultée où on reconnaît le caractère universel d'un tel programme de dépistage et l'importance qu'il revêt pour le mieux-être des nouveau-nés auxquels il s'adresse.

On reconnaît que les enfants nés en maison de naissances et ceux nés dans un centre hospitalier ont facilement accès au PQDSNN, puisqu'ils entrent dans le processus standard du programme de dépistage mis sur pied à cet effet. D'un autre côté, certaines situations sont non seulement ambiguës au niveau de leur inclusion dans la clientèle cible, mais également au niveau du processus par lequel cette clientèle pourrait être rejointe. On parle ici d'enfants nés à domicile, les enfants de l'adoption internationale, les enfants de parents

venant s'établir au Québec et les enfants de parents résidents québécois nés dans des hôpitaux ontariens qui offrent le dépistage de la PCU et de l'HC mais non de la tyrosinémie.

Information aux parents/consentement

Pour les différents intervenants dans les centres d'accouchements, la compréhension n'est pas uniforme au niveau de la transmission de l'information aux parents (sans ligne directrice claire quant au contenu à transmettre, à la façon d'approcher les parents, ni égard au moment où aura lieu le prélèvement sanguin), ainsi qu'au niveau de la possibilité qu'ont les parents de s'opposer aux tests de dépistage. Ceci se reflète dans les différents résultats obtenus lors des entrevues téléphoniques réalisées auprès des centres d'accouchements. L'information transmise aux parents est généralement donnée verbalement puis par écrit, sans égard au moment où aura lieu le prélèvement sanguin auprès du nouveau-né. Le droit des parents de s'opposer à ces tests est plus ou moins reconnu, à l'exception des situations où il y a présence d'une sage-femme et où la philosophie généralement préconisée respecte le libre arbitre des parents. Un refus explicite des parents est plus ou moins documenté dans le dossier du nouveau-né et le laboratoire central n'est généralement pas avisé de cette situation.

Couverture

Le pourcentage de couverture des dernières années étant d'environ 99 %, il resterait environ 1 % de population non rejointe, bien que ce pourcentage soit quelque peu imprécis. Toutefois, de ce 1 % de non-couverture, il faudrait exclure les bébés nés en Ontario et ayant participé au programme de dépistage ontarien, mais dont les parents sont des résidents du Québec et qui, finalement, ont été comptabilisés dans les naissances du Québec. À cet égard, il faut toutefois clarifier si ces enfants devraient avoir accès au dépistage de la tyrosinémie qui n'est présentement pas réalisé en Ontario, mais qui se trouve dans le programme québécois de dépistage sanguin.

Performance au niveau des prélèvements

La performance au niveau des prélèvements est assez bonne si on la compare aux performances américaines dans leur ensemble. Il est important de minimiser le nombre de prélèvements non conformes, afin de minimiser les rappels des parents pour un 2^e prélèvement qui nécessite un déplacement et qui peuvent engendrer de l'anxiété chez ceux-ci. Par ailleurs, il est important d'être en mesure de rejoindre les parents et de procéder, lorsque requis, au 2^e prélèvement qui se fait, soit dans un CLSC, soit dans une clinique de médecine familiale ou encore à l'hôpital. À cet égard, un pourcentage important d'enfants avec un prélèvement non conforme n'auraient pas de nouveau prélèvement (jusqu'à 25 % des prélèvements non conformes, ce qui représenterait une centaine d'enfants). L'information imprécise et incomplète du système d'information ne permet pas de bien faire le suivi et de bien comprendre les raisons de non-conformité des prélèvements.

Performance au niveau des tests

La performance des tests de dépistage (selon les algorithmes décisionnels déterminés pour le programme de dépistage) est excellente : le PQDSNN a atteint l'objectif idéal de 100 % de sensibilité pour les cinq dernières années, c'est-à-dire l'identification de tous les nouveau-nés atteints de l'une ou l'autre des trois maladies. Pour ce qui est des faux positifs, le programme a réussi à les minimiser et se compare avantageusement aux programmes similaires d'autres pays. Le seul problème se situe encore une fois au niveau de l'identification des nouveau-nés dans le système d'information et leurs caractéristiques de suivi, de façon à pouvoir identifier facilement lesquels ont eu un dépistage et selon quel processus (par exemple, les cas d'adoption internationale). Bien que le PQDSNN permette l'identification des résultats anormaux et que des procédures établies renseignent sur les actions appropriées à faire selon les cas, le système d'information ne nous permet pas de suivre facilement chacun des cas, ni d'identifier facilement le nombre de perdus au suivi.

Performance au niveau des délais

Au niveau du délai global, tous les enfants atteints ayant eu un seul prélèvement ont été pris en charge/traités à l'intérieur de 19 jours, ce qui respecte les délais recommandés. Lorsque l'on regarde également les enfants ayant eu des résultats dans la « zone grise » qui ont nécessité un deuxième ou un troisième prélèvement, ils ont été pris en charge/traités à l'intérieur de 47 jours. Toutefois, il y a toujours place à l'amélioration, particulièrement au niveau du délai envoi – réception du prélèvement, où 19 % des cas ont un délai \geq à 6 jours. De plus, il demeure encore des problèmes au niveau de la définition et de la précision des variables, de même que de la possibilité de faire correctement le suivi des enfants à partir du système d'information. En effet, le suivi des enfants anormaux sera fait en grande partie à partir de son dossier individuel.

Traitement/prise en charge

D'après les médecins traitants interrogés, le succès thérapeutique est évident et concernerait pratiquement tous les enfants atteints de PCU ou d'HC. Toutefois, il n'y a pas de renseignements sur le succès thérapeutique colligés dans une banque de données qui nous permettrait de valider cette information. Les observations comparatives des 30 dernières années avec la morbidité et mortalité avant le PQDSNN montrent toutefois une réelle amélioration au niveau de la morbidité de ces maladies.

Système d'information

Le système d'information actuel ne permet pas un bon suivi de tous les enfants, peu importe leur statut. Le système d'information permet de faire le monitoring de certains aspects de la performance du programme de dépistage : nombre de prélèvements effectués et conformes, nombre de résultats anormaux, diagnostics confirmés, etc. Toutefois, même à ce niveau, les données sont souvent imprécises (variables qui ne sont pas bien définies) et insuffisantes. De plus, certains variables ont été modifiées avec le temps et ne permettent plus de comparaison entre les années. La définition des variables et les procédures standardisées

n'étant pas courantes, la saisie des données dans le système d'information entraîne des erreurs assez fréquentes. À cet égard, des erreurs de transcription ont été observées pour au moins une variable chez 10 % des enfants atteints. Ces erreurs ou données plus problématiques sont vérifiées dans le dossier individuel de l'enfant uniquement si les données particulières font l'objet d'un questionnement. Ce programme de saisie date de 35 ans et n'est pas convivial avec d'autres programmes informatiques, ce qui rend très difficile l'utilisation des données pour l'évaluation du programme et, de plus, la connaissance de son fonctionnement est détenue par une ou deux personnes uniquement. Cette situation était connue depuis longtemps du personnel informatique qui, en avril 1985, a soumis aux dirigeants du programme à cette époque (Dr Claude Laberge et Jean-Paul Dubé) un protocole visant l'amélioration du système d'information. Ce projet a été mis de côté faute d'argent.

RÉFÉRENCES

- (1) Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Guide méthodologique : comment évaluer *a priori* un programme de dépistage, Cedex, France, 2004, 68 p.
- (2) UK Newborn Screening Programme Centre. Newborn blood spot screening in the UK. Policies and Standards, 2005.
- (3) Feldman W. Screening for phenylketonuria. In: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care. Health Canada, Ottawa, 1994;17:10 p.
- (4) Beaulieu M. Screening for congenital hypothyroidism. In: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care. Health Canada, Ottawa, 1994;18:6 p.
- (5) U.S. Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services: Second Edition. Screening for Phenylketonuria, 1996;44:8 p.
- (6) U.S. Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services: Second Edition. Screening for Congenital Hypothyroidism, 1996;45:5 p.
- (7) International Society for Neonatal Screening, ISNS General Guidelines for Neonatal Screening, 2005. <http://isns-neoscreening.org/FactSheets/Guidelines.htm>
- (8) Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses (AWHONN), National Standards for Newborn Screening, Policy Position Statement, 2005.
- (9) The Human Genetics Society of Australasia - The Royal Australasian College of Physicians (HGSA-RACP) Newborn Screening Policy, 2004. <http://www.hgsa.com.au/Word/HGSAPolicyStatementNewbornScreening0204-18.03.04.doc>
- (10) American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Test and Technology Transfer Committee Working Group. Tandem mass spectrometry in newborn screening. *Genet Med* 2000; 2(4):267-9.
- (11) WHO, Proposed International Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetics and Genetic Service, 2004, 15 p.
- (12) Brisson J, Major D. Plan de surveillance de la lutte contre le cancer du sein. I Cadre conceptuel et indicateurs. Ministère de la Santé et des Services sociaux, Gouvernement du Québec, Canada, 2000, 73 p.

- (13) Fant KE, Clark SJ, Kemper AR. Completeness and complexity of information available to parents from newborn-screening programs. *Pediatrics* 2005; 115(5):1268-1272.
- (14) National Newborn Screening Report - National Newborn Screening and Genetics Resource Center (NNSGRC), Austin, TX. <http://www2.uthscsa.edu/nnsis/>
- (15) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and the Association of the public health laboratories. Newborn Screening Quality Assurance Program, 2003 Annual Report, United States, 2004.
- (16) Laberge C, Ferreira P, Grenier A, Laframboise R, Morissette J. Hyperphenylalaninémias. The Canadian and Quebec experience. *Arch Fr Pediatr* 1987; 44 Suppl 1:643-7.
- (17) Scriver C, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 2001:1667-1724.
- (18) Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(12):4332-4.
- (19) Grenier A, Laberge C. A modified automated fluorometric method for tyrosine determination in blood spotted on paper: a mass screening procedure for tyrosinemia. *Clin Chim Acta* 1974; 57(1):71-5.
- (20) Laberge C, Grenier A, Valet JP, Morissette J. Fumarylacetoacetase measurement as a mass-screening procedure for hereditary tyrosinemia type I. *Am J Hum Genet* 1990; 47(2):325-8.
- (21) Giguère Y, Ruel J, Bélanger N, Grenier A, Laberge C. Neonatal mass screening for hereditary tyrosinemia type I by succinylacetone measurement: The Quebec experience. 54th Annual meeting of The American Society of Human Genetics, 2004;p. 316, Abrégé 1699/W, October 26-30.
- (22) Ades AE, Walker J, Jones R, Thompson S, Leonard JV, Smith I. Obstacles to timely neonatal screening in North Thames. *J Med Screen* 1998; 5(4):183-6.
- (23) Nuffield Institute for Health. Quality management for screening: Report to the National Screening Committee, University of Leeds, UK, 1999, 133 p.

5 ÉVALUATION DE LA VIABILITÉ DU PROGRAMME QUÉBÉCOIS DE DÉPISTAGE SANGUIN NÉONATAL

La méthodologie générale suivie pour l'évaluation du programme québécois de dépistage sanguin est présentée au chapitre 2. Elle reprend les concepts de l'évaluation dans son ensemble, ainsi que la collecte et les différentes sources de données pour chacun des volets de l'évaluation. Ci-dessous, est présenté le cadre conceptuel auquel nous avons spécifiquement référé pour l'évaluation de viabilité du programme de dépistage sanguin.

5.1 CADRE CONCEPTUEL DE L'ÉVALUATION DE VIABILITÉ

Les questions concernant le programme dans ses modalités de fonctionnement actuelles (voir le questionnaire détaillé à l'annexe 1) visent à mettre en évidence les mécanismes, principes et règles existants et appliqués par les principaux acteurs du programme concernant :

- le cadre de gestion du programme : financement, gestion budgétaire, ressources, gestion du personnel de l'équipe de dépistage du programme et encadrement, processus décisionnel des grands paramètres du programme, vision prospective
- l'assurance qualité : 1) concernant les activités du laboratoire : normes et contrôle de qualité, système d'analyse, de conservation des échantillons, d'accès et de récupération des données, de validation des résultats, mécanismes de rétroaction et évaluation de performance; 2) entourant le fonctionnement général du programme : information aux parents et consentement aux tests, formation du personnel affecté aux prélèvements, mécanismes de communication entre les établissements concernés, disponibilité et accès aux services appropriés
- l'imputabilité et la reddition de compte : financière, de performance, politique

Le tableau 18 ci-après présente les critères de la littérature retenus, de même que leur source, pour l'analyse de viabilité du programme de dépistage sanguin. Le lecteur pourra constater que certains critères énoncés pour l'appréciation d'une dimension spécifique du programme peuvent aussi s'appliquer à une autre dimension analysée. Bien qu'imparfait, le regroupement proposé des critères, selon qu'ils concernent plus particulièrement le cadre de gestion, l'assurance qualité ou l'imputabilité et la reddition de compte, sert de cadre de référence pour l'appréciation des résultats de l'évaluation de viabilité du programme de dépistage sanguin. Par ailleurs, la liste complète des critères proposés par chacune de ces sources de référence est présentée à l'annexe 2.

Tableau 18 – Critères d'appréciation retenus pour l'évaluation de la viabilité du programme québécois de dépistage sanguin néonatal

No	Critère	Source
1	Cadre de gestion et ressources	
1.1	Il existe un plan formel incluant un système d'information approprié pour gérer et monitorer les activités et la performance du programme de dépistage et apporter, le cas échéant, les adaptations nécessaires.	Adaptation, par l'équipe d'évaluation (1), du critère 4.5 du <i>National Screening Committee – NSC</i> (2); rejoint les critères 4 et 7 de <i>The Nuffield Institute for Health – NIH</i> (3)
1.2	Les utilisateurs du programme et les gens qui y travaillent devraient être impliqués dans le développement des systèmes et de la structure de gestion de qualité. Tous les aspects du système de gestion de qualité devraient être développés et améliorés selon un processus continu, à la lumière des évidences et de l'expérience.	Traduction libre des critères 3 et 4 du <i>NIH</i> (3)
1.3	Les modalités de fonctionnement assurent que du personnel et des installations adéquates en termes de qualité et de quantité sont disponibles pour le dépistage, le diagnostic et les traitements.	Adaptation, par l'équipe d'évaluation (1), des critères 4.6 et 4.7 du <i>NSC</i> (2); équivalent du critère 2.iv) de l' <i>International Society for Neonatal Screening – ISNS</i> (4), des critères 1.4 et 2.4 de l' <i>Human Genetics Society of Australasia – HGSA</i> (5), du critère 7 du <i>NIH</i> (3)
1.4	Une gestion de qualité devrait servir à aider chacune des personnes travaillant au sein du programme à développer, maintenir ou, si nécessaire, améliorer ses compétences et performance. Le personnel doit être soutenu et évalué.	Traduction libre du critère 2 du <i>NIH</i> (3)
1.5	Les tests de dépistage devraient être réalisés, si possible, dans des laboratoires centralisés de sorte que les coûts de fonctionnement sont maintenus au minimum et les gains en expertise, maintenus au maximum.	Traduction libre du critère 3.3 de l' <i>ISNS</i> (4)
1.6	Les programmes de dépistage devraient être organisés et contrôlés par une « structure », un comité auquel des professionnels de santé participent. Il est recommandé que le comité prenne avis, pour les opérations générales du programme de dépistage, auprès d'experts de toutes les disciplines.	Traduction libre du critère 3.2 de l' <i>ISNS</i> (4) ; équivalent du critère 2.2 de l' <i>HGSA</i> (5)
1.7	Une recherche continue dans l'histoire naturelle des maladies actuellement ou potentiellement détectables par un dépistage, de même que dans les caractéristiques de maladies particulières qui prouveraient l'utilité des tests de dépistage dans le futur, constitue une part essentielle de tout programme de dépistage. La recherche dans l'efficacité de traitements précoces est aussi importante; la recherche devrait être facilitée par le programme de dépistage.	Traduction libre du critère 5.1 de l' <i>ISNS</i> (4); rejoint les critères 5.1 et 5.2 de l' <i>HGSA</i> (5)

Tableau 18 – Critères d'appréciation retenus pour l'évaluation de la viabilité du programme québécois de dépistage sanguin néonatal (suite)

No	Critère	Source
2	Assurance qualité	
2.1	Un ensemble de normes explicites est reconnu pour l'assurance qualité et l'évaluation de la performance du programme. Le processus d'évaluation de la performance du programme doit être continu.	Adaptation, par l'équipe d'évaluation (1), du critère 4.5 du <i>NSC</i> (2); rejoint le critère 3.5 de l' <i>ISNS</i> (4) et le critère 6 du <i>NIH</i> (3) Traduction libre du critère 9 de l' <i>American College of Medical Genetics – ACMG</i> (6)
2.2	Un programme de dépistage comprend la somme des opérations nécessaires pour s'assurer, autant que possible, que tous les nouveau-nés visés sont testés, que le suivi nécessaire est fait et que tous les « cas » trouvés sont traités adéquatement, dans un délai réduit et en toute équité.	Traduction libre du critère 3.1 de l' <i>ISNS</i> (4); équivalent du critère 2.1 de l' <i>HGSA</i> (5); rejoint le critère 3 de l' <i>ACMG</i> (6)
2.3	Le directeur du laboratoire de dépistage est responsable de la performance et de l'interprétation correcte des tests, et doit s'assurer que le médecin traitant le nouveau-né ou les parents est informé de tout résultat anormal et que les actions appropriées sont prises. Le directeur devrait s'assurer que la responsabilité pour la suite des actions relève du professionnel de santé approprié.	Traduction libre du critère 3.4 de l' <i>HGSA</i> (5); rejoint le critère 4 de l' <i>ACMG</i> (6)
2.4	Le laboratoire devrait avoir l'expertise appropriée, préférablement combinée à une forme d'accréditation. Là où c'est possible, des évaluateurs externes devraient revoir le programme pour s'assurer que les tests sont appropriés, qu'il y a une assurance qualité, des « temps d'arrêt », des procédures de suivi et que des mécanismes de vérification du processus de dépistage sont en opération.	Traduction libre du critère 3.4 de l' <i>ISNS</i> (4)
2.5	Pour l'assurance qualité, les fonctions de type conseil sont clairement distinguées des fonctions de gestion.	Équipe d'évaluation du programme (1)
2.6	Les informations bien fondées et pertinentes qui expliquent les conséquences du test, de l'enquête médicale et du traitement, doivent être disponibles et accessibles aux participants potentiels afin de les aider à faire des choix éclairés.	Critère 4.8 du <i>NSC</i> (2); rejoint le critère 4.3 de l' <i>ISNS</i> (4)
2.7	Autant que possible, de l'information écrite devrait être fournie aux parents avant le test de dépistage.	Traduction libre du critère 4.1 de l' <i>ISNS</i> (4)

Tableau 18 – Critères d'appréciation retenus pour l'évaluation de la viabilité du programme québécois de dépistage sanguin néonatal (suite)

No	Critère	Source
2.8	Les professionnels de la santé et le public devraient être bien informés des programmes de dépistage. Spécifiquement, de l'information écrite et l'opportunité de discuter devraient être fournies aux parents avant le test, et les professionnels de la santé devraient être munis de lignes directrices compréhensibles décrivant tous les aspects du programme de dépistage, incluant la procédure à suivre pour la collecte adéquate des échantillons.	Traduction libre du critère 2.5 de l' <i>HGSA</i> (5); rejoint le critère 11 de l' <i>ACMG</i> (6)
2.9	La vie privée des patients et des familles devrait être soigneusement protégée et les résultats transmis à personne d'autre que les professionnels de la santé concernés, sans le consentement des parents. Une attention spécifique doit être portée aux futurs effets nuisibles possibles de certaines informations.	Traduction libre du critère 4.4 de l' <i>ISNS</i> (4); équivalent du critère 4.2 de l' <i>HGSA</i> (5)
2.10	Tout programme devrait développer une politique pour l'entreposage et l'utilisation future possible des échantillons de sang, incluant des dispositions pour la protection de la vie privée des individus et des familles. L'information écrite fournie aux parents devrait inclure de l'information concernant l'entreposage et l'utilisation potentielle des échantillons conservés.	Traduction libre du critère 4.5 de l' <i>ISNS</i> (4); rejoint le critère 4.4 de l' <i>HGSA</i> (5) et le critère 10 de l' <i>ACMG</i> (6)
2.11	Un système devrait être en place pour garantir à la population et faire savoir aux hôpitaux quels sont les échantillons reçus par le laboratoire de dépistage. Une attention particulière doit être portée pour s'assurer qu'un échantillon a été prélevé pour chacun des nouveau-nés ou que le refus de test est documenté et noté au laboratoire central.	Traduction libre du critère 2.8 de l' <i>HGSA</i> (5); rejoint le critère 4.1 de l' <i>HGSA</i> (5)
2.12	L'information entourant les enfants dépistés et diagnostiqués devrait être centralisée au même endroit, facilitant les études longitudinales qui peuvent servir l'évaluation de la performance du programme de dépistage au regard de maladies spécifiques.	Traduction libre du critère 8 de l' <i>ACMG</i> (6)
2.13	La pression du public visant à élargir des critères d'éligibilité pour réduire l'intervalle et pour accroître la sensibilité du test doit être anticipée et tenue compte. Les décisions relatives à ces éventualités doivent être scientifiquement justifiables pour le public.	Critère 4.9 du <i>NSC</i> (2)
3	Imputabilité et reddition de compte	
3.1	Les règles d'imputabilité sont cohérentes avec le contrôle sur le financement.	Équipe d'évaluation du programme (1)

Tableau 18 – Critères d'appréciation retenus pour l'évaluation de la viabilité du programme québécois de dépistage sanguin néonatal (suite)

No	Critère	Source
3.2	Chacun des individus ayant des responsabilités pour l'un ou l'autre des aspects du programme devrait avoir l'autorité, tant administrative que financière, pour être capable d'assumer ses responsabilités. Les conflits d'intérêt potentiels doivent être évités.	Traduction libre du critère 5 du <i>NIH</i> (3)
3.3	Les règles d'imputabilité sont établies à tous les niveaux (national, régional, local) et sont appuyées par des échanges d'information permettant la gestion de la performance à chacun des niveaux du programme.	Équipe d'évaluation du programme (1); rejoint le critère 5 du <i>NIH</i> (3)
3.4	Les autorités de santé ont la responsabilité de s'assurer que les tests de dépistage sont accessibles pour tous les nouveau-nés.	Traduction libre du critère 3.6 de l' <i>ISNS</i> (4)
	La politique courante de financement public, pour les programmes de dépistage néonatal, devrait être maintenue. Ces programmes devraient être organisés et contrôlés à l'intérieur du secteur de santé publique.	Traduction libre du critère 2.2 de l' <i>HGSA</i> (5)

5.2 RÉSULTATS DE L'ÉVALUATION DE VIABILITÉ

Les résultats de l'évaluation de viabilité sont présentés selon les trois thèmes évalués pour le programme de dépistage que sont le cadre de gestion, l'assurance qualité et l'imputabilité (incluant la reddition de compte). Dans chacune de ces sections, nous retrouvons des éléments d'information recueillis à partir du programme (point de vue des acteurs interrogés, matériel consulté, observations sur le terrain), à partir d'une comparaison avec ce que nous savons d'autres programmes similaires existant dans d'autres provinces ou pays et à partir de l'analyse de la situation selon l'application des critères énoncés par les organismes nationaux et internationaux.

5.2.1 À propos du cadre de gestion

5.2.1.1 Mécanismes de financement

D'abord financé comme un projet pilote, puis comme un projet de recherche et, plus tard, comme un programme de santé communautaire, le programme de dépistage sanguin est financé par le MSSS qui, depuis 1994 – soit au moment de la dissolution du Réseau de médecine génétique du Québec – a nommé le CHUS fiduciaire des programmes provinciaux de dépistage sanguin (centralisé à Québec) et urinaire (centralisé à Sherbrooke). De l'avis d'acteurs clés interrogés, ce chemin « détourné » pour financer le programme de dépistage

sanguin n'est pas vraiment important mais le financement ne rencontrerait pas les besoins réels du programme et, s'il en maintient l'existence, il n'en permet pas le développement. L'idée est répandue qu'année après année, le programme est déficitaire (d'environ 100 000 \$) et qu'aucune somme additionnelle n'est consacrée à son développement depuis 1994. Toutefois, aux dires des mêmes acteurs, ce manque de financement n'aurait pas de répercussion sur la qualité du programme et ne nuirait pas à son bon fonctionnement, tel qu'il existe actuellement.

L'équipe du programme de dépistage et d'autres acteurs interrogés déplorent l'absence d'un interlocuteur officiel au MSSS avec qui discuter des besoins du programme et des ajustements qui pourraient être apportés à son financement. Selon ces personnes, le manque de planification au MSSS au regard du programme, l'absence de budget décrété et de règles d'imputabilité, le changement fréquent de la personne répondante du dossier au MSSS (la personne à qui on arrive à parler d'une fois à l'autre) et la multiplicité des personnes concernées sont autant d'éléments qui pourraient expliquer l'état actuel du programme, lequel se retrouve davantage en mode de survie.

Si l'on sait que le financement provient du MSSS, les personnes dans l'entourage du programme de dépistage ont de la difficulté à identifier clairement les mécanismes entourant ce financement. Dans les faits, nous savons que le chèque est émis par la Direction Coordination, financement et équipement du MSSS tandis que le programme de dépistage, dans son contenu, interpelle à la fois la Direction générale de santé publique et plus précisément la Direction de la promotion de la santé et du bien-être (activités de dépistage et approche populationnelle) d'une part et, d'autre part, la Direction générale des Services de santé et médecine universitaire qui s'intéresse aux services et activités cliniques de génétique. Nos tentatives pour obtenir de plus amples informations concernant le financement du programme de dépistage sanguin ont été variées et rendues difficiles en raison de l'historique du programme qui s'échelonne sur 35 ans. En effet, les personnes actuellement en fonction dans l'un ou l'autre des établissements concernés ont de la difficulté à « remonter aux sources » des informations requises, entourant les mécanismes de financement du programme.

Des démarches ont été faites à l'endroit du MSSS, de l'administration du CHUQ et du CHUS. Au terme de ces démarches, nous savons qu'annuellement, le MSSS envoie à l'Agence régionale de santé et de services sociaux de l'Estrie les sommes nécessaires pour l'administration régionale de ses ressources de santé et de services sociaux. Dans le budget global transféré, un montant est identifié sous l'appellation « médecine génétique en fiducie » (7) et correspond au montant qui est acheminé au CHUS pour les programmes de dépistage sanguin et urinaire. À la dissolution du RMGQ à la fin de l'année 1993 et à la nomination du CHUS comme fiduciaire, le montant total accordé par le MSSS a été réparti selon des pourcentages prédéterminés pour les programmes de dépistage (urinaire, sanguin, facteurs hétérozygotes de génopathies). Également, un autre montant a été mis de côté et réservé. Selon un acteur clé interrogé, ce dernier montant devait servir pour répondre à d'autres besoins spécifiques des différents programmes et devait être administré par le comité multidisciplinaire créé en remplacement du RMGQ. Toutefois, tel que mentionné au chapitre 1 dans l'historique du programme de dépistage, le comité multidisciplinaire n'a

jamais vu le jour de sorte que ce montant réservé est resté intact, placé en fiducie, et s'accumule depuis ce temps (au 31 mars 2005, le solde est de 1 702 000 \$). À partir de la subvention totale, le pourcentage attribué au programme de dépistage sanguin est de 48,5 %. Bien que le budget annuel alloué aux programmes de dépistage semble ajusté depuis l'année 2001-2002 (voir le tableau 19), la répartition entre les deux programmes, sanguin et urinaire, est demeurée la même depuis le transfert de fiducie au CHUS.

Les tableaux 19 et 20 illustrent le financement accordé aux activités de dépistage pour quelques années, de même qu'un bref état de situation des dépenses de l'équipe du dépistage sanguin. À noter que ces tableaux rendent compte des dépenses de fonctionnement de l'équipe centrale du programme mais ne rendent nullement compte d'autres dépenses associées au programme et pour lesquelles on ne peut fournir l'ordre de grandeur; par exemple, les frais relatifs à l'occupation des espaces (chauffage, électricité, etc.), le temps consacré par des personnes externes au programme à l'administration de celui-ci, notamment au CHUQ, de même que le temps consacré au programme par les intervenantes qui effectuent les prélèvements dans les centres d'accouchements, par les commis et autres personnes qui s'occupent des envois postaux, des frais encourus par les envois postaux ou d'autres moyens utilisés pour faire parvenir les échantillons sanguins au laboratoire central, de même que par les médecins des centres d'accouchements et des centres de référence.

Tableau 19 – Évolution du financement alloué au programme de dépistage sanguin

Année	1987-1988	1990-1991	1994-1995	1995-1996	1997-1998	1998-1999	1999-2000	2000-2001	2001-2002	2002-2003	2003-2004	2004-2005	2005-2006
Coûts, fiducie, CHUS	--	--	--	--	20 000	20 000	20 000	20 000	20 572	21 112	21 699	21 933	22 255
Dépistage sanguin CHUQ	--	--	--	--	485 095	485 095	485 095	485 095	498 968	512 092	526 328	532 012	539 833
Dépistage urinaire CHUS	--	--	--	--	235 242	235 242	235 242	235 242	241 970	248 334	255 238	257 005	261 788
Autre dépistage McGill	--	--	--	--	53 545	53 545	53 545	53 545	55 076	56 524	58 095	58 722	59 585
Montant non distribué(1)	--	--	--	--	206 000	206 000	206 000	206 000	211 893	217 466	223 512	225 926	229 248
Total de la subvention (2)	--	--	--	--	999 882	999 882	999 882	999 882	1 028 479	1 055 528	1 084 872	1 096 589	1 112 709
Montant (\$) administré par le CHUQ (3)	694 767	812 536	744 956	572 374	?	?	?	449 030	?	?	?	546 807	?

-- Les montants antérieurs à 1997-1998 ne sont pas disponibles au CHUS.

? Ces montants ne sont pas disponibles au CHUQ.

1. Cette somme devait être redistribuée aux programmes de dépistage par le comité multidisciplinaire qui devait remplacer le RMGQ; comme ce comité n'a jamais été créé, le montant est resté en fiducie. Au 31 mars 2005, le solde est de 1 702 000 \$.
2. Source : Mme Linda Vallée, chef du Service des opérations comptables, CHUS; les montants ont été confirmés par M. Denis Ouellet, ministère de la Santé et des Services sociaux.
3. Source : M. Richard Cantin, responsable administratif du programme de dépistage sanguin au CHUQ.

Tableau 20 – Évolution des dépenses du programme de dépistage sanguin

Année	1987-1988	1990-1991	1994-1995	1995-1996	1997-1998	1998-1999	1999-2000	2000-2001	2001-2002	2002-2003	2003-2004	2004-2005	2005-2006
Total des dépenses (\$)													
CHUQ	761 679	842 049	686 551	625 142	491 583	457 284	440 623	549 313	478 029	--	--	465 633*	--

Sources : M. André Filion, chef technologiste du service de laboratoire, CHUQ (pavillon CHUL), pour les années 1997-1998 à 2001-2002; M. Richard Cantin, responsable administratif au CHUQ pour les autres années.

-- Information non disponible.

* Après 10 périodes administratives.

La lecture des tableaux 19 et 20 nous permet de faire quelques constats :

- Au tableau 19, pour les années 2000-2001 et 2004-2005, soit les deux années où nous avons de l'information sur les sommes administrées pour le programme de dépistage sanguin selon les CHUS et CHUQ, ces montants rapportés sont quelque peu différents (marqués en gras) et démontrent une certaine lacune dans la gestion budgétaire du programme de dépistage.
- Pour les années 1987-1988, 1990-1991, 1994-1995 et 1995-1996, soit les années où nous n'avons que des données fournies par le CHUQ : en 1987-1988, le déficit du programme (équipe de dépistage) avoisine les 65 000 \$ et en 1990-1991, ce déficit est d'environ 30 000 \$; en 1994-1995, après la dissolution du RMGQ, le programme présente un surplus d'environ 60 000 \$ tandis qu'en 1995-1996, le déficit est d'environ 50 000 \$.
- Pour les années 1997-1998 et subséquentes, où l'on peut comparer les revenus attribués selon le CHUS et les dépenses rapportées selon le CHUQ, on constate que : en 1997-1998, on observe une diminution des dépenses d'environ 133 000 \$ par rapport à l'année 1995-1996 et le déficit est d'environ 6 000 \$; en 1998-1999, la diminution des dépenses, par rapport à l'année précédente, est d'environ 43 000 \$, permettant au CHUQ de rencontrer un surplus budgétaire d'environ 28 000 \$; en 1999-2000, la diminution des dépenses, par rapport à l'année précédente, est d'environ 17 000 \$ et le surplus observé au CHUQ, par rapport à la somme attribuée, est de 45 000 \$.
- En 2000-2001, on observe une hausse des dépenses du programme d'environ 110 000 \$ par rapport à l'année précédente; le déficit rencontré est d'environ 100 000 \$ par rapport au montant administré selon le CHUQ, alors qu'il est d'environ 65 000 \$ selon le montant attribué par le CHUS.
- En 2001-2002, il y a diminution des dépenses du programme d'environ 72 000 \$ par rapport à l'année précédente et le surplus rencontré au CHUQ est de l'ordre de 20 000 \$.

Ainsi, plus souvent qu'autrement, la diminution des dépenses pour le programme de dépistage sanguin aura permis au CHUQ d'obtenir quelques surplus et, contrairement à l'idée généralement véhiculée, on observe un déficit réel d'environ 100 000 \$ seulement pour l'année d'activité 2000-2001. Bref, il est fort difficile d'obtenir des informations précises entourant le financement du programme de dépistage sanguin.

5.2.1.2 Cadre de gestion budgétaire

Le programme de dépistage sanguin n'a jamais été l'administrateur direct de son budget de fonctionnement. Dans les premières années d'existence du RMGQ, le CHUL en était le fiduciaire. Au démantèlement du Réseau, le CHUS est devenu le nouveau fiduciaire.

Aucune personne interrogée ne dit connaître véritablement les raisons de ce transfert de fiducie au CHUS, bien que plusieurs semblent avoir une opinion sur la question. De l'avis de quelques acteurs clés interrogés, le fait que l'argent soit dirigé vers le CHUS puis transféré au CHUQ occasionne un suivi inadéquat du budget et entraîne quelques méprises.

En matière de gestion budgétaire, l'équipe du programme de dépistage doit suivre les règles édictées par l'établissement hôte. Par exemple, au niveau des laboratoires, le CHUQ a pour politique de favoriser l'autofinancement de ces derniers. Lorsqu'un laboratoire souhaite changer l'un de ses appareils, il a pour obligation de gérer son budget de manière à ne pas présenter de déficit. Précisons que ces laboratoires génèrent quelques revenus externes permettant une forme d'autofinancement, ce qui ne saurait être le cas du laboratoire central du programme de dépistage sanguin qui génère très peu de revenus externes, sauf dans les quelques cas d'analyses de la tyrosinémie pour des établissements hors Québec. En l'absence de revenus suffisants, les dirigeants du programme de dépistage sanguin se refusent à amputer l'équipe centrale de ses ressources actuelles pour parvenir à renouveler les équipements lorsque nécessaire.

Aucune personne dans l'équipe de dépistage ne s'occupe des aspects administratifs relatifs au fonctionnement du programme. Seul le biochimiste clinique fait affaire avec des responsables administratifs au CHUQ pour honorer les commandes, gérer le personnel employé (paie, horaires et remplacements lorsque nécessaire) et assurer le suivi budgétaire. Un code budgétaire exclusif est attribué au programme de dépistage sanguin, dans le budget global du CHUQ, permettant à ce dernier d'en préciser les opérations dans son rapport annuel d'activité. Par contre, bien que l'on administre au quotidien le programme de dépistage sanguin, les acteurs interrogés à l'administration du CHUQ ne se disent pas en mesure d'en assurer l'efficacité, n'ayant pas l'autorité nécessaire pour travailler à ce niveau. Une enquête menée au Royaume-Uni (8) recommande que les ressources affectées aux programmes de dépistage soient distinctes et identifiées séparément des ressources affectées à des services cliniques. Dans un contexte d'amélioration de la performance des programmes, l'identification appropriée des ressources affectées aux programmes de dépistage permet d'en mesurer l'efficacité, l'efficacité et d'identifier les éléments inadéquats entravant l'atteinte des standards de performance fixés.

5.2.1.3 Cadre de gestion des ressources

Les intervenants de l'équipe de dépistage sanguin connaissent les voies officielles de gestion et d'administration des ressources du programme. Les ressources humaines relèvent administrativement du biochimiste clinique du service de génétique de laboratoire. Par contre, pour ce qui est de l'aspect « contenu » du travail, les employés de l'informatique et du travail clérical se réfèrent à l'analyste en informatique, les techniciens de laboratoire se réfèrent au biochimiste clinique et ce dernier, comme l'analyste en informatique, se réfèrent aux dirigeants du programme de dépistage lorsque nécessaire. Le programme étant à vocation provinciale, ses dirigeants qui relèvent de la Direction des services professionnels (DSP) du point de vue professionnel s'en réfèrent à eux-mêmes pour les décisions relatives au fonctionnement du programme de dépistage.

Pour certains oeuvrant au sein de l'équipe de dépistage, l'existence d'une double autorité de gestion du personnel, administrative et professionnelle, pose quelques problèmes. En fait, de l'avis de quelques membres du personnel, il y a souvent opposition entre les vues de gestionnaires et d'administrateurs et les vues de professionnels et de cliniciens. Les objectifs poursuivis et les priorités identifiées sont rarement les mêmes, notamment pour l'affectation

des ressources humaines et l'optimisation des ressources générales du programme. On soulève même des difficultés d'entente entre administrateurs quant à certaines décisions à prendre, telles que le remplacement temporaire ou permanent du personnel, le renouvellement ou non des équipements. L'administration du CHUQ est perçue comme lourde par certains et nuirait à l'efficacité du programme, dû à la lenteur des processus de prise de décision.

Quant aux ressources matérielles nécessaires au fonctionnement du programme de dépistage, le CHUQ paie les factures à la demande de l'équipe de dépistage. Tout le matériel lié aux activités de laboratoire est géré par le biochimiste clinique du service de génétique de laboratoire tandis que le matériel clérical est géré par un responsable administratif au CHUQ.

Pour ce qui est du système d'information créé pour les besoins du programme de dépistage (la base de données concernant l'identification des nouveau-nés et des résultats de laboratoire), il date des débuts du programme. En avril 1985, un protocole pour en améliorer le fonctionnement aurait été soumis aux dirigeants du programme de dépistage mais, faute d'argent et de ressources, il aurait été mis de côté. À noter que depuis les débuts, le système permet aussi la gestion des inventaires de matériel nécessaire pour les tests de dépistage.

Le programme de saisie étant un programme « maison », le service de l'informatique du CHUQ a été approché par l'administration de l'établissement pour évaluer les possibilités de convivialité du programme avec ceux du CHUQ ou d'amélioration du système d'information lui-même. Du point de vue de gestionnaires en milieu hospitalier, il faut constamment améliorer les systèmes, les mettre à niveau, maintenir une certaine efficacité et, dans ce cas-ci, assurer l'intégrité et la validité des données. Selon eux, le programme de dépistage étant de portée provinciale, le système d'information en place ne serait plus à la hauteur des exigences d'un tel type de programme. Ce programme de saisie des données a subi quelques mises à jour depuis ses débuts, tout comme l'équipement informatique a été mis à jour au fil des années et particulièrement pour le passage à l'an 2000. En dépit de ce qui précède, nos travaux réalisés pour le volet « évaluation de performance » du programme (chapitre 4) ont démontré que le système présente de nombreuses lacunes, notamment dans la définition des variables et dans sa capacité à fournir des informations valides et précises en réponse aux diverses requêtes qui lui ont été faites.

5.2.1.4 Gestion du personnel et de leur performance

L'équipe de dépistage s'accorde pour dire que le programme fonctionne très bien malgré le manque de ressources financières perçu et grâce à l'intérêt et à la bonne volonté de ses membres. Un haut degré d'autonomie, une confiance mutuelle, une culture et des objectifs communs ainsi que la capacité de déléguer expliqueraient le succès du programme et dépasseraient les avantages estimés d'un bon salaire ou d'une description formelle des tâches à accomplir, laquelle peut anéantir toute initiative selon ces personnes. Des administrateurs interrogés au CHUQ reconnaissent aisément la motivation intrinsèque et la performance du personnel affecté au dépistage. Dans le même sens, l'enquête réalisée par le *UK Newborn Screening Programme Centre* (8) attribue le succès historique des

programmes de dépistage sanguin à la diligence et au dévouement de plusieurs professionnels de la santé impliqués, particulièrement les directeurs de laboratoire et des services d'obstétrique.

Aucun système officiel de renforcement de la performance n'existe au sein du programme de dépistage. Tant du côté de l'équipe de dépistage que des dirigeants, la motivation provient de soi-même (objectifs personnels, auto-évaluation). Le personnel est encouragé à prendre des initiatives dans la mesure où le travail demeure bien fait et de qualité. Les opinions émises par le personnel sont aussi prises en considération. Un seul mécanisme d'évaluation et de suivi du travail serait prévu trois mois après l'embauche.

Bien que certaines tâches soient décrites, la documentation est succincte. Du côté du laboratoire, on s'affaire à préciser davantage les protocoles et procédures d'analyse. Du côté de l'informatique, les tâches écrites sont incomplètes par rapport à la réalité quotidienne du travail à accomplir et des imprévus fréquents. De plus, le volume de travail est inégal d'une journée à l'autre. Il en résulte que des personnes affectées au programme sur une base partielle y sont présentes tous les jours et que les personnes affectées à temps plein outrepassent assez souvent l'horaire de travail prévu. De l'avis de quelques personnes interrogées, le fonctionnement de l'un ou l'autre des aspects du programme ne devrait pas dépendre d'une seule personne, aussi compétente soit-elle, et le transfert des connaissances et de l'expertise dans les différentes tâches devrait se faire autrement que verbalement.

5.2.1.5 Processus décisionnel concernant les grands paramètres du programme

À l'origine du programme de dépistage, le dynamisme des médecins et chercheurs en place aura permis d'en établir les grandes lignes : but visé, objectifs poursuivis, activités à assurer, maladie à dépister. Avec la création du RMGQ en 1972, les décisions concernant les grands paramètres du programme ont été prises par un consensus d'experts. Depuis la dissolution du Réseau en 1993 et son non-remplacement par un comité multidisciplinaire, le programme n'a pas pu et n'a pas eu à évoluer dans ses grands paramètres de sorte qu'il n'y a pas eu de grandes décisions prises depuis ce temps; celles relatives au fonctionnement du programme de dépistage sont prises par les co-directeurs du programme.

Interrogés à ce sujet, la plupart des acteurs clés ont une opinion quant à certains paramètres du programme qu'il faudrait revoir et aux processus décisionnels à mettre en place dans le contexte actuel.

Pour l'une des personnes interrogées, si l'on souhaitait ajouter d'autres maladies à dépister, la décision ne serait pas simple et facile à prendre et ne devrait surtout pas être prise par une seule personne. Pour des personnes interrogées au Collège des médecins du Québec, l'ajout au programme de tests de dépistage exige une expertise extrêmement pointue qui dépasse la leur, plutôt orientée sur la dimension éthique des questions soulevées. Toutefois, les personnes interrogées s'entendent pour dire qu'il faut un comité scientifique constitué d'experts dans le domaine pour donner une orientation au programme et pour répondre aux préoccupations du Directeur national de santé publique. D'autres personnes interrogées

pensent également qu'en l'absence du RMGQ, les grands paramètres du programme pourraient être décidés par un comité multidisciplinaire dont les membres seraient des experts des diverses spécialités concernées et des représentants du MSSS. Cette dernière proposition n'est pas sans rappeler l'une des recommandations formulées dans le « Rapport Pinsky » en 1992. Toujours selon ces personnes, le comité ne devrait pas être seulement consultatif mais aussi décisionnel et devrait posséder un budget de fonctionnement qui lui est propre. On pense que si une personne au MSSS est bien au fait de l'ensemble du dossier « programme de dépistage néonatal », elle pourrait être membre du comité décisionnel et pourrait aussi devenir l'interlocuteur officiel pour ce programme au MSSS. D'autres personnes interrogées conviennent que l'idée d'ajouter des maladies à dépister est tellement importante qu'il serait judicieux et même obligatoire de s'appuyer sur des avis venant de l'extérieur (experts en santé publique, experts en technologie, en éthique, cliniciens, etc.) afin d'éviter les conflits d'intérêt et une subjectivité dans la prise de décision. Les personnes consultantes extérieures qui entérineraient ces décisions importantes devraient être choisies en accord avec le MSSS; les décisions prises par consensus seraient aussi entérinées par le MSSS, appuyées d'un document officiel qui préciserait les ressources nécessaires à la mise en œuvre de ces décisions.

Au MSSS, on pense que des questions telles que le mode de consentement ou l'ajout de maladies à dépister sont importantes et concernent certainement le Ministère mais que d'autres questions plus urgentes se posent; par exemple, la pertinence d'équiper le programme de la spectrométrie de masse en tandem et l'obtention explicite ou implicite du consentement des personnes pour le dépistage de nouvelles maladies.

5.2.1.6 Vision prospective du programme quant à son cadre de gestion

Quelques acteurs interrogés font état de solutions possibles au regard du manque de financement auquel le programme de dépistage est confronté ainsi qu'à d'autres lacunes soulevées concernant son cadre de gestion.

L'ensemble des acteurs interrogés conviennent que le programme a une vocation provinciale et que son identité doit être préservée en ce sens. Toutefois, du point de vue de personnes interrogées au CHUQ, une meilleure efficacité du programme de dépistage passe par une attribution différente des ressources humaines et par une gestion différente des équipements de laboratoire et de l'informatique. Au CHUQ, on ne voit pas la réorganisation des laboratoires et l'intégration des activités du programme de dépistage dans les laboratoires du CHUQ comme une menace.

D'autres acteurs interrogés s'entendent pour dire que le programme de dépistage sanguin devrait demeurer centralisé en un seul endroit (comme c'est le cas actuellement) et loger physiquement dans un milieu hospitalier universitaire, là où l'expertise est présente, ou dans un milieu de clinique et de recherche, ou encore dans un centre multidisciplinaire, de haute technologie et ultra-spécialisé. Un programme doté d'une structure provinciale et faisant partie d'une entité comprenant un grand nombre d'experts, tel qu'on peut considérer le CHUQ, réagirait mieux aux pressions technologiques, scientifiques, commerciales et publiques de plus en plus intenses. Le message contenu derrière tous ces propos demeure

le même. Le programme pourrait ainsi bénéficier de ressources de l'établissement hôte et faire des économies d'échelle quant aux frais courants de fonctionnement. Tant pour le programme que pour l'établissement hôte, les deux parties profiteraient de la proximité et d'un accès rapide à des ressources, à la prise de décision, aux échanges d'expertise de part et d'autre, tout en préservant le caractère provincial du programme et en empêchant l'ingérence budgétaire par l'établissement hôte. Cependant, une autre personne interrogée ajoute l'idée que si le programme est perçu comme « local » en étant situé dans un hôpital, il devient à la merci des décisions administratives locales qui sont prises. En d'autres mots, les besoins propres au programme de dépistage entreraient en compétition avec ceux d'autres départements ou programmes de l'hôpital.

Pour une autre personne interrogée, la gestion des activités du programme de dépistage devrait être distincte des autres activités de laboratoire de l'établissement qui l'héberge. La pertinence d'avoir un comité qui gérerait l'ensemble du programme semble évidente. En effet, si l'établissement hôte n'assure que la gestion administrative et budgétaire du programme, l'aspect « clinique » peut faire défaut, notamment en période de congés fériés ou autre.

Pour des personnes interrogées au CHUQ, les enjeux relatifs au programme de dépistage sont les suivants : la population vieillit, de même que le personnel engagé dans diverses disciplines de santé. On anticipe un manque de personnel dans cinq ans et la relève sera difficile. La solution réside dans une augmentation de la performance. Pour des acteurs clés du programme, le bon fonctionnement à long terme est impossible sans l'ajout de ressources humaines et financières. Pour d'autres personnes interrogées, il faut maintenir au moins le même niveau de fonctionnement que présentement puisque le programme fonctionne bien. Par contre, un comité d'experts pourrait évaluer les ajouts potentiels; parmi ses rôles, on retrouverait ceux d'informer, de renseigner et faire des propositions aux autorités décisionnelles du gouvernement.

Pour les personnes interrogées au CMQ, un programme comme celui du dépistage sanguin doit tenir compte des effets et de la pression qu'exercera sur le système de soins l'ajout d'autres maladies à dépister, c'est-à-dire un plus grand nombre de cas dépistés positifs puis diagnostiqués et devant être pris en charge, alors que l'on fait déjà face à une pénurie de médecins généticiens. Les experts des activités cliniques en génétique interrogés reconnaissent aussi ce manque de ressources en génétique. La plupart des généticiens approchent ou excèdent l'âge de la retraite. Il n'y a pas suffisamment de conseillers en génétique et de personnel pour les laboratoires en génétique. En réponse à ce problème, la médecine ne doit pas s'isoler. Il faut divulguer et partager les connaissances sous leurs multiples facettes. Il y a encore un énorme travail à faire pour informer à différents niveaux : les jeunes, l'école, les médecins autres que les généticiens et l'ensemble de la population. Selon les personnes interrogées, en l'absence de solutions, il faudra couper ce service à la population, alors qu'un comité créé pour le programme pourrait évaluer les besoins en ressources, pour la prise en charge des enfants ou pour la banque d'aliments, et prendre les décisions appropriées.

Bref, bien des personnes interrogées à propos du programme de dépistage sanguin voient qu'un comité aviseur ou qu'un comité d'experts, comme il en existe plusieurs aux États-Unis et en Europe pour ce type de programme, serait l'instance la mieux désignée pour prendre les grandes décisions entourant le programme de dépistage sanguin. Soulignons qu'aux États-Unis, à l'instar du Canada et d'autres pays, les États sont soumis aux mêmes grandes lignes directrices émises par les organismes nationaux mais chaque État gère ses programmes de dépistage de façon indépendante. Ainsi, en ce qui concerne les processus de décision entourant les grands paramètres de ce type de programme de dépistage, le groupe de travail de New York (9) rapporte que plusieurs États américains ont ajouté des tests de dépistage à leur programme de dépistage néonatal en l'absence de critères ou de processus pour les guider en ce sens. Le même groupe de travail recommande qu'un comité aviseur indépendant du programme de dépistage, composé d'experts médicaux, de professionnels de la santé et des laboratoires, de représentants de la communauté, soit présent et se réunisse au moins une fois par année pour établir les critères de dépistage, réviser les politiques de fonctionnement des programmes et les résultats attendus. Au Québec, depuis la dissolution du RMGQ en 1993, il n'y a pas eu d'instance officielle en mesure de prendre des décisions et de donner des orientations au programme québécois de dépistage sanguin.

5.2.1.7 Critères d'appréciation du cadre de gestion du programme

Sept critères énoncés par le NSC et d'autres organismes nationaux et internationaux, se rapportant au cadre global de gestion des programmes de dépistage néonatal, ont été retenus pour cette évaluation (voir le tableau 18).

Gestion des ressources du programme et de la performance

À la lumière des propos tenus par les acteurs clés interrogés, de même qu'à la consultation des documents et notes complémentaires, on peut supposer que le programme de dépistage sanguin s'est doté, dès le départ, d'un minimum de lignes directrices pour son fonctionnement en tant que projet pilote : maladie à dépister, façon de faire le prélèvement, comment, par qui, valeurs seuils pour l'analyse des résultats, détermination des ressources matérielles, financières et humaines nécessaires, répartition des tâches et responsabilités de chacune des personnes impliquées, modalités de référence des nouveau-nés dépistés positifs pour un diagnostic et un traitement, organisation des services de traitement et conception d'un système d'information permettant de colliger les informations essentielles. Bref, bon nombre d'éléments ont été définis dès le départ pour faciliter le bon fonctionnement du programme dans son ensemble (critère 1.1) mais la démarche est demeurée, au fil des années, plutôt opportuniste que planifiée et formelle. Aujourd'hui, nous sommes en présence d'un programme de dépistage populationnel de portée provinciale, qui fonctionne depuis 35 ans, mais dont les composantes méritent d'être mises à jour et formalisées. À titre d'exemple, c'est la présente démarche d'évaluation qui aura amené l'équipe du dépistage à définir plus formellement les tâches des personnes qui y sont employées et à illustrer les algorithmes de dépistage pour chacune des maladies dépistées (voir le chapitre 3 portant sur l'évaluation de pertinence). La documentation relative au programme de dépistage est fort succincte, souvent partielle, voire absente pour certaines

composantes du programme. Pour sa part, le programme de saisie des données est écrit dans un langage informatique qui n'est plus à jour et les instructions pour accéder à ce programme sont aussi rédigées dans un format peu accessible aux non-initiés.

D'une façon générale, si l'on perçoit que le personnel de l'équipe de dépistage peut émettre des suggestions pour améliorer les façons de faire, les approches tentées par l'administration du CHUQ quant à l'amélioration du système d'information du programme ont systématiquement échoué (critère 1.2). Il y a parfois opposition entre les vues de gestionnaires et d'administrateurs et les vues de professionnels et de cliniciens. Les objectifs poursuivis et les priorités identifiées peuvent quelquefois différer, notamment pour l'affectation des ressources humaines et l'optimisation des ressources générales du programme. Du côté des centres d'accouchements qui participent volontairement au programme de dépistage, on retrouve la même absence d'implication coordonnée dans le processus d'amélioration de la performance globale du programme de dépistage (voir le chapitre 4 sur l'évaluation de performance). Certes, les centres d'accouchements reçoivent annuellement un rapport faisant état des prélèvements effectués dans l'établissement, de la qualité de ces prélèvements et de certains délais rencontrés, mais la contribution possible de ces établissements à l'amélioration de la performance globale du programme de dépistage n'est possible que grâce à la bonne collaboration volontaire des ressources humaines qui y sont impliquées. Il n'y a pas d'échanges coordonnés et systématiques entre les centres d'accouchements et l'équipe de dépistage pour une amélioration de la performance des ressources qui y travaillent. Du fait que les intervenantes effectuant les prélèvements sont des infirmières pour la plupart, elles relèvent de la Direction des soins infirmiers dans chacun des centres hospitaliers et les dirigeants du programme de dépistage sanguin ne se reconnaissent pas l'autorité nécessaire pour responsabiliser et « gérer » adéquatement ces ressources, pour un meilleur fonctionnement du programme.

Au Royaume-Uni, l'enquête menée auprès d'équipes de programmes de dépistage néonatal et à l'origine des recommandations émises par le NSC nous informe sur certains éléments de gestion de ces programmes. Le Royaume-Uni regroupe quatre pays ayant des politiques de dépistage communes, développées à partir des critères du NSC. Toutefois, ces pays se distinguent par leur structure de fonctionnement gouvernementale, par les services mis en place et par les besoins en services de santé requis par les populations, pour ne nommer que ces éléments. La raison d'être du *UK Newborn Screening Programme Centre* consiste, notamment, à s'assurer de l'arrimage de ces pays à des standards de qualité communs, de manière à ce que chaque parent du Royaume-Uni obtienne le même niveau élevé de qualité des services, indépendamment de l'endroit où il vit. Cette forme de « chapeutage » à l'échelle du Royaume-Uni requiert une grande collaboration inter-organisations, alors que l'enquête menée par le *UK Newborn Screening Programme Centre* a justement révélé l'insuffisance de mécanismes de coordination pour assurer les liens entre les niveaux d'opération national, régional et local. Selon les experts, il est impératif qu'il y ait une personne identifiée responsable à chaque étape du processus de dépistage, garantissant de meilleures communications entre les organisations impliquées : qui prend les prélèvements, à qui sont référés les résultats positifs du dépistage, qui réfère les nouveau-nés aux médecins spécialistes pour des tests supplémentaires et des traitements lorsque requis, où sont enregistrés les enfants diagnostiqués positifs, etc. L'enquête du Royaume-Uni met

aussi en évidence l'importance que chaque professionnel de santé impliqué dans le processus de dépistage comprenne la nature de ses responsabilités et les effets possibles sur le reste du programme lorsqu'un ou des éléments de ce processus font défaut. Au sein du programme québécois de dépistage sanguin, la plupart de ces éléments sont inexistantes en ce sens qu'il n'y a pas de lien de responsabilité entre les partenaires du programme (centres d'accouchements, centres de référence) et le programme lui-même.

Pour ce qui est de l'administration financière et globale du programme de dépistage, plusieurs lacunes sont soulevées. Au CHUQ, bien que l'on administre au quotidien le programme de dépistage sanguin, les acteurs ne se disent pas en mesure d'en assurer l'efficacité, n'ayant pas l'autorité nécessaire pour travailler à ce niveau. Au sein du programme de dépistage, on déplore l'absence d'un interlocuteur officiel au MSSS avec qui discuter des besoins du programme et des ajustements qui pourraient être apportés à son financement. Depuis une bonne dizaine d'années, le programme de dépistage sanguin disposerait de ressources plutôt limitées (critère 1.3). Le financement global est considéré insuffisant par l'équipe de dépistage; il ne permet pas de renouveler les équipements et plus aucune somme n'est consacrée à la recherche, au développement et à l'amélioration des façons de faire depuis la dissolution du RMGQ en 1993. L'équipe de travail au CHUQ est restreinte, certains postes n'ont pas été renouvelés et le remplacement des absences, telles les vacances, pose parfois des problèmes. La plupart des tâches nécessaires au bon fonctionnement du programme de dépistage sont effectuées par une ou deux personnes; l'expertise est transmise verbalement, au quotidien, de sorte que la relève n'est jamais assurée, rendant le fonctionnement général du programme très vulnérable aux situations de crise et aux imprévus.

Dans l'enquête réalisée au Royaume-Uni, un financement insuffisant ou un manque de ressources ont empêché des équipes de travail ayant participé à l'enquête d'atteindre les normes de performance ou de tout simplement pouvoir mesurer la performance de leur programme. C'est sensiblement la même situation que l'on retrouve au sein du programme québécois de dépistage sanguin car, aux dires des personnes interrogées, le financement accordé ne servirait qu'à maintenir les opérations courantes de fonctionnement du programme; aucune somme ne peut être consacrée à l'amélioration des outils de travail, à l'évaluation du personnel ou à des éléments opérationnels du programme pour en améliorer la performance. Le groupe de travail de New York, le *Task Force on Life and the Law* (9), insiste sur le fait qu'un financement stable et permanent est nécessaire pour permettre aux programmes de dépistage de considérer des tests additionnels, d'implanter de nouveaux tests lorsque requis, d'être à l'affût et de considérer les changements dans les technologies de dépistage, d'améliorer les processus d'opération et de suivi, de soutenir les activités du comité avisier, etc.

Concernant les activités de diagnostic et de traitement, aux dires des experts du programme interrogés, si les enfants dépistés positifs pour l'une ou l'autre des maladies sont traités en priorité, les ressources spécialisées en génétique seraient insuffisantes pour répondre à la demande de services génétiques pour la population en général. Ces ressources sont limitées et concentrées dans cinq centres de référence répartis à Montréal, Québec, Sherbrooke et Chicoutimi.

Aucun système officiel de renforcement de la performance des personnes n'existe au sein du programme de dépistage (critère 1.4). Tant du côté du personnel du programme que des dirigeants ou administrateurs, la pression provient de soi-même (objectifs personnels, auto-évaluation). La gestion du personnel de l'équipe de dépistage demeure plus informelle que formelle. Pourtant, à moyen et long terme, la mobilisation du personnel ne peut se substituer à des mécanismes de gestion. Sans alourdir ou bureaucratiser à outrance la gestion, plusieurs améliorations pourraient être apportées à ce chapitre.

Un moyen pour le programme de dépistage de maximiser sa performance, dans ses conditions de fonctionnement actuelles et avec une limite de ressources, réside dans le fait que le laboratoire et l'équipe de dépistage sont centralisés et situés, physiquement, dans les locaux du CHUQ (critère 1.5). Toutefois, un programme de portée provinciale, logé dans un établissement de portée régionale ou même supra-régionale, présente à la fois des avantages et des inconvénients. S'il y a des possibilités quant à la mise en commun des ressources, à des économies d'échelle, au partage des expertises, la gestion différente des ressources d'un point de vue administratif ou clinique peut faire en sorte qu'il y ait conflit d'intérêt entre les instances décisionnelles et amener l'équipe du programme de dépistage à s'inquiéter de certains aspects. Notamment, d'une ingérence possible de l'établissement hôte dans la gestion quotidienne des activités du programme, de la possibilité que les économies budgétaires réalisées ne soient pas nécessairement orientées vers d'autres besoins, tels l'investissement dans la recherche et le développement, bref, qu'il y ait perte du caractère distinct du programme. L'important demeure de protéger la vocation provinciale du programme et de mieux définir les responsabilités entre les divers paliers décisionnels (MSSS, agences, centres hospitaliers et partenaires).

Gestion des grands paramètres du programme

Avec la création du RMGQ en 1972, les décisions concernant les grands paramètres du programme de dépistage ont été prises par un consensus d'experts (critère 1.6). Depuis la dissolution du Réseau en 1993 et son non-remplacement par un comité multidisciplinaire, tel que proposé dans le « Rapport Pinsky », il est difficile de prendre de grandes décisions pour le programme en toute objectivité. Idéalement, les décisions relatives aux grands paramètres du programme doivent être prises conjointement par les experts de santé publique, les experts techniques et les cliniciens, ce qui ne saurait être le cas actuellement pour le programme de dépistage sanguin que l'on pourrait qualifier de programme orphelin. Il n'y a pas de réel propriétaire, un responsable du programme capable d'assurer la viabilité et le développement de celui-ci, ni un comité multidisciplinaire capable d'en définir les grands paramètres et les orientations futures.

Également, l'absence de ressources suffisantes pour les activités de dépistage, le fait d'être en situation de ne pouvoir « qu'éteindre les feux » empêche le programme de dépistage de se tenir à l'affût des développements technologiques et scientifiques en cours (critère 1.7). En fait, si le programme de dépistage sanguin pouvait apparaître comme un précurseur en génétique dans les premières années de son existence, ce ne saurait être le cas ces dernières années.

Force est de conclure que le programme de dépistage sanguin rencontre très partiellement, peu ou même pas du tout certains des critères d'appréciation relatifs au cadre de gestion d'un tel programme. On sent une précarité des arrangements à tous les niveaux d'opération, rendant le programme de dépistage fort vulnérable à son environnement et aux décisions qui sont prises.

5.2.2 À propos des mécanismes d'assurance qualité

5.2.2.1 Mécanismes de contrôle entourant le consentement au test de dépistage effectué de routine

Au Québec, le prélèvement sanguin est effectué de routine auprès de tous les nouveau-nés nés dans un centre d'accouchements et le consentement des parents au test de dépistage est considéré comme implicite. Le Collège des médecins du Québec s'est impliqué dès les premières années des activités de dépistage pour reconnaître et endosser la légitimité de considérer le consentement des parents comme implicite. On pouvait lire dans le *Bulletin* de la Corporation professionnelle des médecins du Québec, en février 1974, que parmi les examens de laboratoire de routine à effectuer auprès des nouveau-nés figurait le test d'élimination de la phénylcétonurie (par épreuve sanguine ou autres méthodes reconnues) (10). En 1982, le Bureau de la Corporation abrogeait la norme établie en 1974 (11). Parmi les examens de laboratoire de routine à effectuer chez le nouveau-né, on prévoyait, dorénavant :

- l'épreuve de dépistage de la phénylcétonurie
- l'épreuve de dépistage de l'hypothyroïdie

En 1992, le Bureau de la Corporation adopte les résolutions nécessaires (B-92-11 et CA-92-44) pour qu'un comité d'experts soit créé et révisé de nouveau les normes d'examen de laboratoire de routine établies en 1982. Le comité propose un document (12) dans lequel les normes proposées ne peuvent prendre effet tant que l'article 6, 10^e paragraphe du *Règlement sur l'organisation et l'administration des établissements* n'est abrogé ou modifié par le MSSS, puisque cet article réfère explicitement « ... Aux normes adoptées par le Bureau le 16 juin 1982. » Sur acceptation du document proposé par le comité d'experts, le Bureau adopte une autre résolution, au mois d'août 1992, dans laquelle il est demandé au MSSS,

« ... D'amender le *Règlement sur l'organisation et l'administration des établissements* pour faire disparaître la référence aux normes du 16 juin 1982 et pour remplacer les termes « examens diagnostiques de routine » par les termes « examens de dépistage chez certains patients hospitalisés. » (CA-92-161)

Entre-temps, le document est soumis à la consultation des associations médicales qui ne sont pas toutes unanimes à recommander le maintien du caractère systématique des épreuves de dépistage prévues chez le nouveau-né (13) (14) (15). Cette consultation est l'occasion, pour des médecins membres du RMGQ et faisant aussi partie du Comité consultatif de génétique humaine du MSSS à l'origine du « Rapport Pinsky », d'exprimer leur

inquiétude à l'endroit du CMQ, à l'effet que le consentement des parents à la participation de leur enfant au dépistage néonatal des maladies génétiques est toujours considéré comme implicite alors que d'autres membres du Comité consultatif provisoire remettraient ce fait en question. De fait, la majorité des médecins membres du RMGQ considèrent que le prélèvement de sang au talon du bébé, pour les besoins du dépistage néonatal, est une activité de santé publique qui ne nécessite pas de consentement séparé de celui que donnent les parents pour les soins médicaux prodigués à leur enfant, à l'intérieur de l'hôpital où il naît. D'autres médecins membres du Comité consultatif sont d'avis qu'un consentement individuel séparé doit être donné pour un prélèvement à des fins de dépistage (16). Il y a donc dissidence, au sein du RMGQ, de considérer le consentement des parents aux tests comme implicite.

Au cours de l'année 1993, le contentieux du MSSS informe (17) le Comité consultatif provisoire qu'en se basant sur les textes de loi en vigueur, il est « ... *Forcé de conclure à l'obligation légale d'obtenir le consentement du titulaire de l'autorité parentale avant de procéder au dépistage sanguin des pathologies génétiques chez les nouveau-nés.* » La norme du Bureau du CMQ ne serait pas un cas d'exception au sens de la loi et, en conséquence, il est légalement obligatoire d'obtenir le consentement des personnes intéressées. Le fait de qualifier le test en question de « test de routine » n'habilite nullement à écarter les obligations découlant de la loi.

Le CMQ abonde dans le sens du Comité consultatif provisoire à l'effet que le consentement du titulaire de l'autorité parentale (dans le cas d'une personne mineure de moins de 14 ans) est nécessaire avant d'entreprendre une investigation, un traitement ou une recherche et que ce consentement doit être libre et éclairé (18). Les dispositions du *Code civil* et de la *Loi sur la protection de la santé publique* ne font pas exception dans le cas d'examens à des fins de dépistage. Toutefois, le CMQ considère que le consentement libre et éclairé à procéder aux examens de dépistage fait partie du consentement général aux soins et services signé à l'admission de la patiente et, selon l'une des personnes interrogées en 2005, « ... *Si l'on prend le soin d'expliquer aux parents que les examens de dépistage seront faits dans le cadre de ce consentement.* »

C'est en mars 1994 que le CMQ s'adresse à ses conseillers juridiques sur cette même question, ajoutant au dossier quelques documents dont le formulaire de consentement général signé par le titulaire de l'autorité parentale à l'admission en centre hospitalier. Les avocats consultés par le CMQ basent leur réponse sur les mêmes articles de loi que ceux cités par le contentieux du MSSS et sur les avis d'auteurs concernant la notion de consentement qui peut être écrit, oral, explicite ou implicite (19). À la lumière des faits rassemblés, ils répondront ne pas croire que la procédure de dépistage de routine soit soustraite à la nécessité du consentement, ni de façon réglementaire, ni en raison de la notion d'urgence, mais que ce consentement serait implicitement contenu au contrat de soins qui intervient entre la parturiente et l'établissement hospitalier (19). Les avocats concluent que le but recherché par la parturiente est que l'accouchement soit pratiqué dans les meilleures conditions et que soient pris tous les moyens et précautions raisonnables et sans risque pour assurer au nouveau-né la vie, l'intégrité physique et la santé.

Cette réponse allant dans le sens de la position déjà adoptée par le CMQ un an plus tôt, dès le début de l'année 1995, le CMQ publie de nouveau dans *Le Collège* (20) les normes relatives aux examens de dépistage chez certains patients hospitalisés prévoyant, pour le nouveau-né, les épreuves de dépistage de la phénylcétonurie, de l'hypothyroïdie et de la tyrosinémie héréditaire de type I. En effet, entre-temps, le RMGQ demandait officiellement au CMQ d'ajouter la tyrosinémie à la liste des épreuves prévues pour le nouveau-né (21) et au mois de mai 1993, le CMQ adoptait une résolution (B-93-20) en ce sens.

Le consentement présumé, complété d'une option de refus, serait la procédure appliquée partout au Canada (22). Pourtant, un article publié en 2001 (23) met toujours en évidence que même si le dépistage néonatal sans consentement parental explicite est chose courante au Canada, la pratique ne serait pas juridiquement défendable, car contraire à la loi canadienne. Les auteurs suggèrent que les fournisseurs et les établissements canadiens de soins de santé devraient modifier leurs pratiques pour respecter la loi ou faire des pressions pour la faire modifier afin de rétablir la compatibilité entre la pratique et le droit. Les auteurs précisent également que cette obligation de révision sera renforcée par les nouvelles technologies de dépistage génétique néonatal qui allongeront rapidement la liste des maladies héréditaires détectables de façon présymptomatique.

En 2004, le fondateur du programme de dépistage sanguin et deux chercheuses du Centre de recherche en droit public de l'Université de Montréal publient à leur tour un article (24) dans lequel ils se prononcent quant au dépistage des nouveau-nés, au consentement et à la mise en banque des échantillons.

« Le Royaume-Uni, le Canada et les États-Unis [à l'exception des États du Wyoming et du Maryland qui exigent un consentement explicite et par écrit des parents avant de procéder au dépistage] ont choisi le modèle de consentement présumé dans lequel les parents sont invités, dès leur arrivée à la maternité, à remplir les documents d'admission et à consentir au programme de dépistage des nouveau-nés en tant que partie des soins pédiatriques de routine... Toutefois, les politiques mentionnent qu'il incombe aux professionnels d'informer et de fournir un support continu et que l'obtention d'un consentement explicite et par écrit, comme la communication d'une information plus détaillée, sont des objectifs qui doivent être visés. » (Laberge, Kharaboyan et Avard, 2004, p. 4)

Du point de vue de personnes interrogées au CMQ en 2005, la question du consentement doit être replacée dans le cadre d'un programme de santé publique de dépistage des maladies héréditaires. On constate que depuis la création du programme, la législation a évolué, les pouvoirs et responsabilités des directeurs de santé publique et du directeur national sont mieux définis; ils ont des comptes à rendre concernant les programmes mis en place, lesquels doivent respecter les libertés fondamentales des individus. La notion de consentement a également évolué depuis 40 ans vers son expression explicite plutôt que présumée et l'une des personnes interrogées au CMQ verrait mal que, de nos jours, le CMQ souscrive à un consentement présumé. Elle aurait plutôt tendance à dire aux gens de la Direction générale de santé publique au MSSS qu'un programme de dépistage néonatal d'une maladie héréditaire, quelle qu'elle soit, devrait faire l'objet d'un programme de santé

publique spécifique dans lequel on identifie plusieurs paramètres : clientèle visée, maladies qu'on veut dépister, tests qu'on veut faire et nature de ces tests, qui va les faire, comment sera colligée l'information, comment cette information sera protégée, qui aura accès à cette information, qui va gérer le programme, quel sera le mécanisme de reddition des comptes, etc. Cet acteur considère que la notion de consentement implicite est plus « gérable » dans le contexte d'un programme de santé publique.

Au MSSS, la position adoptée ne serait pas tant de remettre en question ce qui a été établi par le passé mais plutôt de considérer toutes les options relatives au consentement pour chacune des maladies actuelles et à venir, advenant l'ajout de maladies à dépister.

Pour l'heure, le consentement présumé actuel est considéré acceptable, selon des cliniciens interrogés, dans la mesure où il s'agit de tests de dépistage de maladies métaboliques, de tests biochimiques et non génétiques et qu'il n'y a pas de véritables enjeux éthiques en cause. Pour un autre acteur interrogé, il n'y a pas non plus d'enjeux éthiques au regard des trois maladies actuellement dépistées par le programme, compte tenu des critères en vigueur (prévalence, symptôme, traitement disponible, etc.), pour justifier l'obtention d'un consentement écrit. Par contre, avec l'ajout de nouvelles maladies à dépister et en l'absence d'un consensus, il faudrait que la prise de décision implique l'État, les experts de la santé et également la population concernée. Pour une autre personne interrogée, le droit de refus des parents se situe au niveau du diagnostic et non à l'étape du dépistage, lequel serait de la responsabilité de l'État. Pour cette personne, la procédure actuelle devrait persister puisque permise par le CMQ et « ... *Tant que l'on ne trouvera pas une alternative au consentement implicite dont tous les nouveau-nés pourraient bénéficier.* » Enfin, selon un autre acteur clé interrogé, instaurer un mécanisme d'obtention d'un consentement écrit au sein du programme de dépistage sanguin commanderait une logistique beaucoup plus complexe et coûteuse que celle qui existe actuellement. En effet, le fait d'exiger un consentement explicite prendrait plus de temps, d'argent et du personnel dans chacun des centres d'accouchements pour bien expliquer aux gens le pourquoi de l'intervention. Il impliquerait des délais supplémentaires (réflexion, hésitation des parents) et pourrait réduire le taux de participation au programme. Cela pourrait aussi aller à l'encontre des objectifs du programme; on pourrait se retrouver avec plus d'enfants malades en raison d'un plus grand nombre de refus de participer ou d'enfants diagnostiqués trop tard. Toujours selon cette même personne interrogée, l'exigence d'un consentement explicite de la part des parents ne va pas dans le sens d'un bénéfice pour les nouveau-nés. Or au Maryland, qui est l'un des États américains à exiger le consentement écrit des parents avant d'effectuer les prélèvements, depuis 1996 principalement, on observe que 100 % des nouveau-nés éligibles sont dépistés pour au moins une des maladies retenues (25) (26).

Quant au programme québécois de dépistage sanguin, s'il est vrai que l'article 11 du *Code civil du Québec* reconnaît que « *Nul ne peut être soumis sans son consentement à des soins, qu'elle qu'en soit la nature, qu'il s'agisse d'examens, de prélèvements, de traitements ou de toute autre intervention* », et que l'article 12 prévoit que la personne consentant ou refusant des soins pour autrui est tenue d'agir dans le seul intérêt de cette personne, l'article 10 du même Code confirme qu'un consentement libre et éclairé (et pas nécessairement écrit) permettrait de respecter l'esprit et le texte de la loi. Un consentement

est libre lorsqu'il est donné de plein gré, sans pression aucune. Ce consentement est éclairé lorsqu'il est donné en connaissance de cause, c'est-à-dire à partir de l'information pertinente détenue. Dans le cas qui nous préoccupe, l'information entourant le test de dépistage donnée au moment de signer le consentement général à l'admission en centre hospitalier, tel que le suggère le CMQ, répondrait à cette exigence de permettre un consentement libre et éclairé. Toutefois, les données recueillies dans le cadre de la présente évaluation ne nous permettent pas d'affirmer que cette information est belle et bien transmise adéquatement lors de la signature du consentement général à l'admission. De plus, cette procédure ne peut s'appliquer aux naissances ayant lieu à domicile ou en maisons de naissances, dans la mesure où les parents ne signent aucun formulaire de consentement aux soins dans ces cas précis.

5.2.2.2 Mécanismes de contrôle entourant l'information aux usagers et leur participation au programme de dépistage

De l'avis de quelques acteurs clés interrogés, le consentement des parents dans le cadre du programme de dépistage sanguin devrait être explicite. Par contre, la responsabilité de bien les informer relevant du programme de dépistage, l'équipe centrale devrait s'assurer de la transmission adéquate de l'information aux parents, via les intervenantes qui effectuent le prélèvement. Ainsi, en prenant le temps nécessaire pour bien expliquer aux parents ce qui est fait dans le cadre du programme, ces derniers seraient en mesure de prendre une décision éclairée, sans diminuer pour autant le taux de participation au programme de dépistage. Une bonne information transmise aux parents, bien avant l'admission pour l'accouchement, c'est-à-dire lors du suivi de grossesse, et bien diffusée dans les cliniques d'obstétrique et de médecine familiale, favoriserait une bonne participation de ces derniers au programme de dépistage et l'obtention d'un consentement explicite. À ce propos, les dirigeants du programme mentionnent avoir déjà présenté au MSSS un projet de financement allant directement en ce sens mais le projet n'aurait pas été accepté.

Pour l'une des personnes interrogées dans le cadre de l'évaluation, une bonne information transmise à la population pourrait aussi, éventuellement, faciliter l'ajout au programme d'autres maladies à dépister, sans nuire au taux de participation. Selon une autre personne interrogée, il serait de la responsabilité du programme (via un éventuel comité aviseur ou autre) de sensibiliser et de divulguer l'information auprès de tous les acteurs qui gravitent autour de l'enfant.

Une étude publiée dans *Pediatrics* en 2002 (27), recensant les pratiques en cours dans les programmes de dépistage néonatal des 51 États et territoires américains, mentionne que dans 38 des 51 programmes, on informe les parents sur le dépistage mais on ne leur demande pas leur consentement pour le prélèvement, dans 10 autres États, on n'informe ni ne demande le consentement des parents avant de procéder au prélèvement, tandis que dans 3 États, on demande un consentement écrit. Par ailleurs, dans 2 États, on ne permet pas aux parents de refuser le dépistage alors que dans une majorité d'États (27/51), les parents peuvent refuser le dépistage néonatal pour des motifs religieux. Cependant, dans seulement 15 États les parents doivent signer un formulaire pour refuser officiellement le dépistage.

Le groupe de travail du Royaume-Uni (8) recommande que dans les situations de refus, la carte servant au prélèvement sanguin soit identifiée en ce sens et qu'y soit précisé lequel des tests ou l'ensemble des tests sont refusés, puis acheminée au laboratoire par les voies normales de la poste et être enregistrée telle quelle au laboratoire. Au niveau du programme québécois de dépistage sanguin, il n'y a pas de lignes directrices émises ni de mécanismes de contrôle entourant le refus possible des parents aux tests de dépistage. Également, en cas de refus, les centres d'accouchements ne préviennent généralement pas le laboratoire central des tests refusés et des nouveau-nés concernés.

Le groupe de travail du Royaume-Uni (8) précise aussi que les parents doivent recevoir une information de très haute qualité pour rendre leur choix éclairé, dans un format écrit et verbalement, et qu'ils doivent avoir le temps nécessaire pour faire leur choix. Pour ce faire, l'information aux parents doit être transmise dès le troisième trimestre de la grossesse puis après la naissance, mais au moins 24 heures avant de procéder au prélèvement. Les professionnels de la santé doivent s'assurer que les parents ont déjà en main, avant de procéder au prélèvement, une information écrite précisant les maladies pour lesquelles il y a un dépistage et discuter avec eux de ces tests. Le groupe d'experts y va de précisions en stipulant que toute discussion avec les parents, concernant le programme de dépistage, doit contenir les éléments suivants :

- quelles sont les maladies dépistées et comment le dépistage peut aider les bébés atteints de ces maladies
- comment l'échantillon sanguin est pris et le besoin, parfois, de reprendre ce prélèvement
- quand les parents devraient recevoir les résultats (tant négatifs que positifs), soit dans un délai de 6 à 8 semaines
- que le dépistage peut identifier les bébés porteurs de certaines maladies, telle la fibrose kystique (cette information ne s'applique pas au PQDSNN actuellement puisqu'il ne permet pas d'identifier des bébés porteurs sains)
- que les résultats ne sont jamais sûrs à 100 %
- que les parents ont la possibilité de poser des questions

De plus, cette discussion doit être consignée dans les dossiers, de même que la décision des parents au regard du dépistage et, le cas échéant, les raisons d'un refus. Dans ce genre de situation, les professionnels de la santé doivent explorer les raisons invoquées, sans exercer de pression sur les parents, et s'assurer que ces derniers ont reçu toute l'information nécessaire et savent qui contacter s'ils changeaient d'avis pour le dépistage.

Pour leur part, le fondateur du programme et deux chercheuses du Centre de recherche en droit public de l'Université de Montréal concluent dans leur article (24) que, bien que la plupart des programmes de dépistage des nouveau-nés visant des maladies traitables effectuent le dépistage sans avoir obtenu le consentement explicite des parents, un consensus général existe dans les lignes directrices émises par les groupes de travail internationaux, selon lequel les parents devraient être adéquatement informés sur le dépistage néonatal, et ce, avant de procéder au prélèvement.

En ce qui concerne le programme québécois de dépistage sanguin, nous constatons que le prélèvement effectué de routine en milieu hospitalier n'est pas précédé systématiquement d'une information complète et de qualité transmise aux parents, en vue de leur permettre de faire un choix éclairé. De plus, même si l'information entourant le programme de dépistage est donnée la plupart du temps verbalement et avant de procéder au prélèvement sanguin (voir le chapitre 4 portant sur l'évaluation de performance), peu de parents savent qu'ils peuvent s'opposer aux tests de dépistage et peu d'établissements offrent cette possibilité. Par ailleurs, le dépliant d'information destiné aux parents semble constituer la seule voie officielle par laquelle l'information entourant le programme de dépistage sanguin est transmise aux parents. Par contre, il n'y aurait pas de procédure systématique de distribution et de diffusion de ce dépliant dans les centres d'accouchements. Il n'y aurait pas non plus de directives ni de mécanismes de contrôle, au sein du programme de dépistage, quant à la façon dont cette information est mise à la disposition ou transmise aux parents, les questions auxquelles il faut répondre s'il y a lieu et la marche à suivre en cas d'hésitation ou de refus de la part des parents. Rappelons que l'équipe de dépistage ne se reconnaît pas l'autorité nécessaire pour « gérer » le travail des intervenantes impliquées dans les prélèvements. En définitive, il nous apparaît que dans plusieurs centres d'accouchements, l'acte d'informer les parents sur le programme, celui de procéder au prélèvement et celui d'offrir aux parents l'opportunité de s'opposer aux tests de dépistage semblent sans lien entre eux.

Une bonne information transmise aux parents implique du matériel éducationnel adéquat, de qualité, de même qu'une formation appropriée des personnes ayant la responsabilité de discuter avec les parents des programmes de dépistage.

Le groupe de travail de New York (9) recommande que le matériel éducationnel concernant les programmes de dépistage néonatal soit écrit dans plusieurs langues (correspondant à la multiplicité ethnique rencontrée aux États-Unis) et à un niveau de langage compréhensible par la majorité. Le matériel disponible doit expliquer le but du dépistage, fournir une description des maladies qui sont dépistées, indiquer les données d'incidence dans la population et le genre de suivi possible des enfants dépistés positifs. Ce matériel éducationnel doit être disponible auprès de ceux qui interviennent en prénatal, aussi bien que dans les hôpitaux et autres établissements de naissances. Pour le programme de dépistage sanguin, à défaut d'avoir une information complète et disponible tant en période prénatale que périnatale, le dépliant promotionnel est rédigé en français et en anglais, un minimum requis pour rejoindre la grande majorité de la population québécoise.

Le groupe de travail du Royaume-Uni (8) recommande que l'information promotionnelle soit détaillée, claire et appropriée au public auquel elle est adressée (population, professionnels de la santé qui font les prélèvements, médecins qui dispensent les soins de première ligne et qui peuvent aussi être appelés à expliquer ce qu'il en est du programme de dépistage, de la nature du dépistage, etc.). Par ailleurs, en matière d'assurance qualité, tout le personnel appelé à dispenser les services de dépistage ou à les gérer doit recevoir une formation « autorisée », basée sur des évidences et des données probantes; une formation qui doit aussi couvrir les capacités professionnelles, les habiletés de communication et de gestion – entre collègues et avec la clientèle – pour tout le personnel impliqué dans le programme. En ce qui concerne le programme québécois de dépistage, si la formation des sages-femmes

en milieu universitaire semble adéquate (absence de mécanismes de contrôle pour en vérifier la qualité), elle n'est pas aussi systématique dans le cas des infirmières qui bénéficient d'une orientation lors de leur arrivée dans un nouveau département et aucun mécanisme de contrôle n'a pu être instauré à ce sujet.

Au-delà des recommandations formulées précédemment, l'enquête réalisée au Royaume-Uni (8) a révélé que malgré l'ajout aux programmes de dépistage de l'hypothyroïdie congénitale en 1981, les documents originaux entourant les programmes et les modalités établies au départ n'avaient jamais été mis à jour depuis ce temps. Le Royaume-Uni a donc, lui aussi, un certain retard à rattraper à ce chapitre.

L'équipe du programme de dépistage a elle-même envisagé de diffuser davantage d'information sur le programme via un site web mais, compte tenu de la situation actuelle (restriction de budget et de personnel), le programme doit d'abord assurer sa survie. Il a également déjà été envisagé de mettre à jour le dépliant existant, dont le contenu a été révisé en 1998, et d'en refaire une distribution plus élargie aux bureaux de médecins, aux cliniques de suivi des grossesses mais, pour les mêmes raisons que précédemment, rien n'a été fait. Bref, on reconnaît que l'information n'est pas systématiquement donnée aux parents avant l'accouchement et qu'aucun moyen n'a pu être mis en place pour corriger cette situation.

5.2.2.3 Mécanismes de contrôle entourant le prélèvement sanguin

Les dirigeants du programme se disent responsables des normes entourant le prélèvement lui-même (délai après la naissance, qualité du prélèvement, délai d'envoi à l'équipe du programme de dépistage), mais n'ont aucun contrôle sur la façon dont il est effectué en centre d'accouchements et ne peuvent exercer une surveillance adéquate à ce chapitre, car les intervenantes qui effectuent ces prélèvements, infirmières pour la plupart, relèvent de la Direction des soins infirmiers dans chacun des centres hospitaliers. Par contre, des instructions sur la façon d'effectuer le prélèvement sont consignées par écrit (28) (29) et tous les centres d'accouchements participants en disposeraient. Un mémorandum daté du 4 juin 2003, ayant trait aux prélèvements sanguins sur papier buvard pour le dépistage néonatal renouvelé, à l'intention des centres d'accouchements, les étapes à suivre pour le prélèvement et met à jour les directives à suivre pour améliorer et maintenir la qualité de celui-ci : conditions d'alimentation du nouveau-né à respecter pour le prélèvement, temps de séchage requis, mise à la poste des échantillons dans les délais prescrits (30). Aux dires des dirigeants du programme, cette information est jugée adéquate puisque la plupart des prélèvements sont conformes ou utilisables.

Un contrôle de qualité appliqué aux prélèvements est possible via les compilations effectuées par le système d'information du programme. Un rapport de résultats concernant les prélèvements non conformes est réalisé sur une base hebdomadaire et un « feed-back » est donné aux centres d'accouchements si nécessaire. Également, des informations supplémentaires ou des précisions sont transmises aux centres qui en font la demande, par téléphone ou par courrier. Le relevé de ces interventions et des centres d'accouchements qui sont les plus fréquents à présenter des prélèvements non conformes permet d'assurer un

certain contrôle de qualité à ce niveau. Pour notre part, le suivi des prélèvements non conformes pour le calcul des statistiques de performance du programme de dépistage s'est avéré fort difficile et a démontré le besoin de clarifier les variables inscrites dans le système d'information et les lacunes rencontrées dans le traitement de ces informations. Du point de vue du personnel de l'informatique au sein de l'équipe de dépistage, des rappels faits aux centres d'accouchements (30), à propos des prélèvements non conformes par manque de renseignements, semblent peu efficaces. Le plus souvent, ces rappels sont faits auprès des infirmières-chefs alors que le message ne se rendrait pas jusqu'aux nouvelles infirmières « sur le terrain », soit les premières appelées à effectuer les prélèvements, à compléter les formulaires des renseignements nécessaires et dont le « roulement », particulièrement en certaines périodes de l'année, est élevé. Pour pallier à cette situation, des membres de l'équipe de dépistage proposent un mécanisme de « correction » en insérant dans les boîtes acheminées aux hôpitaux une feuille précisant tout ce qui est généralement manquant comme renseignement jugé important et essentiel dans le formulaire qui accompagne le prélèvement. Cette feuille pourrait être affichée sur les babillards pour que les infirmières (ou toute autre intervenante réalisant le prélèvement) soient sensibilisées à fournir les informations souvent manquantes.

Pour ce qui est de la reprise de prélèvement parfois nécessaire lorsque le premier prélèvement effectué est souillé, de qualité insuffisante ou pris avant 24 heures de vie du nouveau-né, depuis quelques mois, le personnel de l'équipe de dépistage dit pouvoir référer les parents vers des endroits de proximité géographique pour faire reprendre ce prélèvement. L'équipe s'est dotée d'un modèle de lettre type qui s'adresse aux parents et leur demande de faire effectuer un nouveau prélèvement lorsque nécessaire. Les parents sont invités à se présenter à la clinique externe de l'hôpital ou au bureau du médecin avec la lettre en main (servant de prescription médicale requise pour le prélèvement) et un nouveau formulaire à compléter concernant l'identification de l'enfant. Or, les sept maisons de naissances rejointes et toutes les responsables des centres hospitaliers sauf un confirment avoir toujours accepté de reprendre ce prélèvement lorsque nécessaire bien que pour elles, cette situation serait rarement arrivée. En quelques endroits seulement, les parents sont référés au CLSC ou dans un centre de prélèvement externe à l'hôpital pour faire reprendre le prélèvement, en raison de la structure de fonctionnement établie dans l'établissement.

L'équipe du programme de dépistage dit tenir un registre des incidents (spécimens non conformes ou non valides, provenance, etc.) et disposer de rapports informatiques hebdomadaires pour communiquer avec les établissements « fautifs ». Cependant, cette même équipe ne peut exercer de contrôle quant à l'obtention d'un prélèvement sanguin pour chacune des naissances rapportées par un établissement. En effet, cette vérification n'est effectuée qu'en fin d'année seulement, en comparant les données inscrites dans le système d'information avec les données fournies par les centres d'accouchements. Hormis quatre établissements hospitaliers interrogés par téléphone et en dépit d'une procédure de prélèvement qui se veut systématique, les centres hospitaliers et les maisons de naissances participant au programme de dépistage sanguin ne sont pas en mesure de confirmer le statut des nouveau-nés ayant fait un séjour dans l'établissement (testés, non testés et indication, refus des parents et indication, « manqués » au départ, etc.) sans faire le relevé individuel des dossiers de nouveau-nés.

5.2.2.4 Mécanismes de contrôle entourant les tests de dépistage

Des directives et mécanismes de contrôle de la qualité sont élaborés pour ce qui concerne les analyses en laboratoire. En effet, le personnel du laboratoire central du programme dispose de mécanismes internes de contrôle de la qualité des analyses et des outils ont été développés à cet effet. Le programme de dépistage s'est également doté de mécanismes de contrôle de qualité externes puisque le laboratoire central participe à des contrôles auprès des *Centers for Disease, Control and Prevention – CDC* pour deux des trois tests de dépistage⁶. En effet, le dépistage de la tyrosinémie est exclu, car le test a d'abord été développé au sein du programme québécois de dépistage sanguin et commence à servir de référence à travers le monde. Le *CDC* exerce deux formes de contrôle : 1) trimestriel, pour évaluer les aspects quantitatif, de décision et d'interprétation des échantillons et comparer avec d'autres laboratoires ; 2) semestriel, pour aider à l'équilibrage des tests.

Des personnes interrogées dans le cadre de l'évaluation mentionnent que le gouvernement n'a pas de structure provinciale permettant de gérer le contrôle de qualité des laboratoires. Or, selon les personnes interrogées au MSSS, le projet de loi 113 (2002) prévoit justement l'agrément des laboratoires et tous les laboratoires médicaux sont tenus de se conformer à des normes ISO (c'est ce qui explique la démarche amorcée par le CHUQ pour réorganiser ses laboratoires); le secteur de la génétique serait aussi concerné.

Enfin, pour des personnes interrogées au sein du programme de dépistage, l'appréciation des résultats du programme se fait principalement d'un point de vue clinique et au quotidien : délais, explications quant au nombre élevé de cas dépistés positifs s'il y a lieu, bonification et standardisation des procédures employées en laboratoire et des documents qui en découlent, etc. Le bilan annuel (statistiques) témoigne indirectement de sa performance en tant que programme de dépistage et les échanges sont constants entre le laboratoire et le système d'information du programme.

Le Royaume-Uni s'est doté de lignes directrices à suivre et de normes à rencontrer concernant les prélèvements sanguins, les tests de dépistage et les systèmes d'information prévus pour les besoins des programmes de dépistage (8). Notamment, des lignes directrices sont énoncées pour améliorer les pratiques entourant les prélèvements et portent sur les buts du dépistage, l'équipement requis, le temps opportun pour effectuer les prélèvements, les mécanismes de communication à assurer et les procédures à suivre en cas d'acceptation et de refus des dépistages. Des feuilles explicatives détaillées pour les dépistages de la phénylcétonurie et de l'hypothyroïdie congénitale précisent les standards à respecter. Les prélèvements doivent être acheminés au laboratoire dans les 12 heures suivant la prise de l'échantillon effectuée entre le 5^e et le 8^e jour de vie du nouveau-né et un délai de quatre jours est prévu pour la réception de ces échantillons au laboratoire, selon que l'on a utilisé la poste ou d'autres moyens de transport des spécimens. En comparaison, le programme québécois de dépistage prévoit qu'idéalement, la prise de l'échantillon ait lieu entre 24 et 36 heures après l'ingestion de protéines mais avant 48 heures de vie du bébé, un temps de séchage de 6 heures et l'envoi au laboratoire central dans les 24 heures suivant le

6. Voir le chapitre 4 portant sur l'évaluation de performance du programme de dépistage sanguin.

prélèvement. Par contre, aucune ligne directrice n'est définie pour l'acheminement des prélèvements au laboratoire central, la disponibilité des résultats ou le délai de référence à un médecin d'un enfant dépisté positif, en dépit du fait que les informations pertinentes entourant les délais sont enregistrées dans le système d'information du programme et que les délais de 1^{er} prélèvement, de réception au laboratoire et de référence constituent des indicateurs importants pour l'évaluation de performance du programme de dépistage.

5.2.2.5 Mécanismes de contrôle entourant la conservation des échantillons et leur utilisation ultérieure

Pour ce qui est de la durée, des motifs et des conditions de conservation des échantillons sanguins, il n'y aurait pas de lignes directrices clairement établies à ce sujet au Canada ni de consensus entre les provinces (22). Du point de vue du contrôle de la qualité, les échantillons obtenus pour le programme de dépistage étant de qualité inégale, leur conservation pourrait difficilement excéder deux ans. Au cours des années, les dirigeants du programme ont convenu que les échantillons normaux seraient conservés à la température de la pièce et détruits lorsque les validations annuelles des résultats sont complétées, tandis que seuls les échantillons anormaux seraient conservés indéfiniment à -80° C. Le Québec est la seule province canadienne à détruire ses échantillons sanguins normaux après la validation annuelle des résultats (22).

Quant à l'utilisation « secondaire » des échantillons sanguins entreposés, il n'y a pas non plus de consensus à ce niveau au Canada (22). L'un des dirigeants du programme de dépistage précise qu'à un moment donné dans l'évolution de celui-ci, il a été décidé que tous les échantillons sanguins ne seraient utilisés qu'aux seules fins du dépistage et conservés le temps nécessaire (dans le cas des résultats normaux) pour la validation des statistiques annuelles. Par contre, d'autres acteurs clés interrogés à ce sujet émettent des opinions variées. L'une de ces personnes mentionne qu'utiliser les échantillons sanguins à des fins de surveillance, de développement, d'équilibration des tests, à des fins de santé publique, avec l'autorisation d'un Comité d'éthique au CMQ ou dans une autre instance, serait acceptable. Pour une autre, dans la mesure où les échantillons seraient dépourvus de renseignements nominatifs, leur utilisation à des fins de recherche serait acceptable sans la présence d'un consentement écrit. Également, la pertinence de conserver les échantillons sanguins sur une longue période est associée à la possibilité, par exemple, de devoir faire une enquête pour un enfant chez qui les symptômes de maladie apparaîtraient plus tard, c'est-à-dire au-delà de la période d'entreposage habituelle. Aux dires d'un acteur clé interrogé, l'accès aux échantillons sanguins dans ces circonstances peut être déterminant pour établir un diagnostic.

Dans l'étude qui recense l'ensemble des pratiques rencontrées aux États-Unis (27), dans 36 des 51 programmes de dépistage néonatal, on rapporte conserver les échantillons sanguins sur une courte période (non précisée). De ces 36 programmes, 31 entreposent les échantillons en y conservant aussi l'identité des nouveau-nés concernés, 2 entreposent les échantillons complètement anonymisés et 3 utilisent un système de double codage pour les échantillons et l'identité des nouveau-nés correspondants. Également, dans 12 des 36 États, on entrepose les échantillons sans aucune raison officielle alors que dans le reste de ces

États, on entrepose les échantillons en raison de la possibilité d'un dépistage futur (13/36), du besoin de revoir les résultats en cas de décès du nouveau-né (7/36), en tant que mécanisme d'assurance qualité des dépistages (8/36) ou pour la recherche (5/36). Enfin, dans 25 États, les données sont agrégées pour une utilisation possible pour la recherche.

Toujours aux États-Unis, un consortium national regroupant 10 groupes de travail régionaux (le *Newborn Screening Committee of the Council of Regional Networks for Genetic Services – CORN*) a été créé en vue d'améliorer la quantité, la qualité et la disponibilité de services génétiques efficaces pour la population. L'un des buts majeurs de ce comité consistait à proposer des solutions aux problèmes rencontrés par la Santé publique en matière de programme de dépistage néonatal. Le consortium devait pouvoir aider à développer des protocoles concernant l'entreposage et l'utilisation secondaire des échantillons après les fins du dépistage, tout en considérant le potentiel d'une banque de données d'ADN que constituent les échantillons sanguins conservés. Dans l'un des États américains, le consentement au test de dépistage implique automatiquement le consentement à l'utilisation de l'échantillon résiduel à des fins d'évaluation anonyme de programmes ou de recherches. Avec la prolifération des utilisations secondaires possibles, la nature du consentement ou du refus dans les programmes de dépistage doit être davantage clarifiée. Le consortium américain concluait que « *Dans tous les cas, les programmes de dépistage néonatal devraient avoir des procédures écrites concernant l'entreposage et pour faciliter l'usage ultérieur des échantillons conservés* » (Traduction libre, *USA CORN*, 1996, p. 117) (31).

Le groupe de travail de New York, le *Task Force on Life and the Law* (9), recommande lui aussi que les programmes de dépistage prévoient une politique écrite concernant l'entreposage, la durée de conservation des échantillons et les conditions de leur utilisation ultérieure. En fait, comme nous l'avons vu plus haut, plusieurs programmes de dépistage néonatal américains permettent l'utilisation des échantillons sanguins conservés pour des fins de recherche. Le groupe de travail de New York considère que cette utilisation est appropriée si les échantillons sont anonymes; la recherche avec des échantillons identifiés ou codés est également permise selon certaines conditions. Par ailleurs, ce groupe de travail mentionne que les parents devraient être informés des possibilités d'utilisation anonyme des échantillons à des fins de recherche ou à des fins d'activités d'assurance qualité.

Au Danemark, le consentement au dépistage est distinct d'un consentement à la conservation de l'échantillon sanguin au terme du processus de dépistage (22). Le Danemark privilégie également que l'entreposage des échantillons sanguins soit séparé de l'entreposage des données nominatives relatives aux échantillons, considérant que les échantillons sanguins des nouveau-nés représentent des spécimens précieux d'ADN.

Au Royaume-Uni, à la suite de l'enquête réalisée par le *UK Newborn Screening Programme Centre* (8), tout laboratoire de dépistage néonatal devra dorénavant se conformer aux standards établis pour l'assurance qualité des programmes de dépistage néonatal. Parmi ces standards, notons :

- une durée de conservation des échantillons sanguins d'au moins 5 ans, lorsque les conditions d'entreposage des programmes le permettent;
- la spécification, par les programmes, des conditions requises pour maintenir une qualité appropriée des échantillons sanguins conservés, assurer la sécurité de l'accès et la capacité de retrouver les bons échantillons en temps voulu;
- les échantillons doivent être conservés dans un endroit différent des données d'identification personnelle des nouveau-nés. Seul le laboratoire pourra faire les liens entre les échantillons et les données d'identification et ces liens ne pourront être faits que par des personnes autorisées;
- l'utilisation ultérieure des échantillons conservés serait permise pour des motifs de vérification, de formation, d'amélioration et de développement des méthodes de dépistage en laboratoire, de surveillance en santé publique; l'usage ultérieur serait également permis pour des recherches, moyennant l'obtention du consentement spécifique des parents à cet effet; par ailleurs, le consentement au test de dépistage n'est pas synonyme d'un consentement à l'utilisation de l'échantillon sanguin pour des fins de recherche;
- si une permission légale est requise pour l'utilisation des échantillons sanguins d'enfants décédés en vue d'établir une paternité, les échantillons de bébés vivants ne doivent pas être accessibles depuis que des alternatives de détermination de la paternité existent;
- la conservation et l'utilisation ultérieure des échantillons ne doit pas se faire au détriment du programme de dépistage des nouveau-nés qui est d'une importance majeure de santé publique;
- l'entreposage et l'utilisation ultérieure des échantillons sanguins doivent faire l'objet d'une procédure détaillée qui reflète le courant de pensée actuel entourant l'information et la gestion de l'utilisation d'échantillons biologiques.

Le *UK Newborn Screening Programme Centre* prévoit qu'un nouveau code de conduite soit établi en matière de conservation et d'utilisation secondaire des échantillons sanguins dans les programmes de dépistage. Ce nouveau code de conduite devrait être établi par un groupe d'experts constitué à cette fin, lequel comprendrait des représentants des parents et prévoyant la consultation d'experts juridiques et autres. Le code de conduite devrait refléter les politiques et lois en vigueur au regard de l'utilisation du matériel biologique humain, des tests génétiques et de la confidentialité des données. L'organisme propose que le nouveau code de conduite remplace celui en vigueur et qu'il soit mis à la disposition de la population et des professionnels de la santé via un site Internet (8). En ce qui concerne le programme de dépistage sanguin, toutes ces recommandations seraient difficilement respectées sans l'ajout de ressources et des adaptations au mode de fonctionnement actuel du programme.

Pour ce qui est du Canada, des travaux sont en cours et visent à regrouper des partenaires de chaque province au sein d'un comité de travail qui se penchera sur la formulation d'un texte normatif (politique canadienne en matière de dépistage) (Denise Avaré, communication personnelle, automne 2005).

5.2.2.6 Mécanismes de contrôle entourant le système d'information du programme

Concernant le système d'information (base de données sur les nouveau-nés et de gestion du matériel du programme), des contrôles de qualité sont appliqués sur une base journalière, hebdomadaire, mensuelle, et ont été définis à l'interne puisque le système est unique au Québec. Globalement, des procédures sont prévues pour la validation des renseignements enregistrés dans le système, les sauvegardes et, en cas de « crash » ou de problème majeur du système informatique, l'équipe du programme de dépistage peut effectuer des procédures manuelles diverses pour la réception, les analyses, l'expédition de matériel aux établissements. Elle peut aussi recourir au système de dépannage du CHUQ (jamais requis jusqu'à présent) ou obtenir de l'aide technique d'une compagnie ontarienne accessible 24/24 heures.

Selon l'équipe de dépistage, le système d'information en place est conforme aux règles de sécurité et de conservation exigées par la Commission d'accès à l'information (CAI). De fait, à la suite de l'entrée en vigueur de la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels*, le CHUL a déclaré à la CAI le fichier constitué pour les besoins du programme de dépistage et a obtenu la confirmation que les mécanismes d'accès, d'utilisation et de protection de la banque de données du programme étaient conformes aux règles prévues. L'accès y est limité aux seules personnes autorisées.

En terme de procédure de contrôle de la qualité, les formulaires contenant les renseignements sur les enfants dépistés et les spécimens sanguins sont saisis en double; une première fois pour entrer les données et la deuxième, pour les valider. La mise à jour de la banque de données est effectuée environ une fois par mois afin de corriger des erreurs telles qu'une naissance multiple (jumeaux non identifiés comme tel), les reprises de cas « normaux », etc. Les corrections des données informatiques sont vérifiées par l'analyste en informatique. Avec les renseignements contenus dans le système d'information, l'équipe de dépistage produit un rapport annuel dans lequel on retrouve des données pour le Québec et des données propres aux centres d'accouchements concernés. Malgré ce qui précède, les requêtes en statistiques formulées pour l'évaluation de performance du programme démontrent qu'un nombre significatif d'erreurs d'enregistrements persiste dans le système d'information du programme, que certaines des variables contenues dans le système manquent de précision et le fait que ces indicateurs sont insuffisants, en quantité et en qualité, pour exercer un monitoring continu et adéquat de la performance du programme de dépistage sanguin.

Aux États-Unis, l'*American College of Medical Genetics* mentionne dans un rapport (6) que plusieurs États tiennent un registre des échantillons non conformes mais que les actions qui en découlent, dans l'optique d'améliorer les prélèvements, varient d'un État à l'autre. Pour sa part, le Royaume-Uni (8) dispose d'un registre national (*Child Health Records Department*) dans lequel sont inscrits les naissances, les dates de prélèvement, les refus et indication s'il y a lieu, l'âge des nouveau-nés au moment des prélèvements et les résultats des tests de dépistage. Le registre national doit permettre de repérer facilement les bébés à tester qui ne l'ont pas encore été, contacter la maternité où réside le bébé identifié pour prendre les

mesures nécessaires, en informer le directeur de santé publique au niveau de la coordination nationale du programme et faire en sorte que la date et les détails du contact auprès de la famille soient notés dans le carnet de santé de l'enfant. Ainsi, pour tout bébé qui serait « nouveau résident » d'un pays du Royaume-Uni, il faudrait obtenir la preuve que l'enfant a été testé, de même que les résultats du test. En l'absence de cette preuve, le bébé serait considéré non testé et devrait subir le test de dépistage. Pour le programme québécois de dépistage sanguin, le seul mécanisme de vérification du taux de couverture du programme prévoit la relance des établissements une fois par année, pour obtenir le nombre total de naissances et en ce sens, cela ne diffère pas de ce qui est recommandé au Royaume-Uni. Par contre, aucune démarche n'est faite par l'équipe de dépistage pour relancer, au terme de l'année, les nouveau-nés qui n'auraient pas été dépistés; le système d'information ne permettant pas d'identifier ces nouveau-nés.

En Colombie-Britannique, la politique provinciale (32) encourage les hôpitaux à développer des procédures de routine pour le dépistage néonatal. Ce peut être en se dotant de systèmes d'information dans les hôpitaux permettant de repérer rapidement, avant le départ de l'hôpital, les nouveau-nés pour lesquels des prélèvements sont faits ou non et en inscrivant au Registre des naissances que le processus de dépistage est complété. Si le dépistage est différé dans le temps, il faut pouvoir le documenter dans les notes médicales en précisant quand et où sera pris le prélèvement. Le médecin ou la sage-femme sont reconnus potentiellement responsables des situations où le dépistage n'aurait pas été fait et que les nouveau-nés ont été « manqués » par le programme de dépistage.

5.2.2.7 Mécanismes de contrôle entourant la formation du personnel

Concernant la formation continue des technologistes du laboratoire central du programme de dépistage, selon les dirigeants du programme, elle n'est pas systématisée en raison de difficultés rencontrées pour les horaires et dû au fait que le programme a peu évolué dans les dernières années; les techniques sont toujours les mêmes. Par contre, il est dans leurs préoccupations de développer un programme de formation continue qui porterait sur les besoins et intérêts du personnel.

Concernant la formation du personnel de l'informatique et du personnel clérical, la formation ou la transmission des connaissances est généralement faite de personne à personne et au quotidien, c'est-à-dire au fur et à mesure que les situations se présentent et que des questions émergent.

Concernant la formation des intervenantes qui procèdent au prélèvement sanguin dans les centres d'accouchements, l'entretien téléphonique réalisé auprès des responsables des maisons de naissances révèle que la formation clinique des sages-femmes transmise en milieu universitaire prévoit de nombreuses informations entourant le programme de dépistage, les maladies dépistées et leurs conséquences pour le développement de l'enfant, l'importance et l'utilité du dépistage précoce, l'importance et la nécessité d'instaurer rapidement le traitement, etc. Bref, les sages-femmes considèrent détenir passablement d'informations pour répondre adéquatement aux questions des parents. Dans le cas des

centres hospitaliers, il nous a été mentionné que les informations relatives au prélèvement sanguin font partie des informations données de routine, lors de l'orientation des infirmières à leur arrivée « sur le département ». Dans quelques cas, cette tâche serait inscrite dans les tâches de routine à effectuer par les infirmières. Cependant, il semble que cette information soit moins élaborée que celle transmise dans le cadre de la formation des sages-femmes, bien que certains établissements aient complété l'information disponible de statistiques pertinentes. Nous ne pouvons nous prononcer sur la quantité et la qualité des informations transmises aux infirmières, d'autant plus que le programme de dépistage ne dispose d'aucun mécanisme de contrôle de qualité à ce niveau. Par contre, à la question de savoir ce que font les infirmières lorsque les parents posent des questions relatives au programme, la plupart d'entre elles se disent capables de répondre à ces questions et connaissent l'importance du dépistage néonatal précoce des maladies métaboliques chez le nouveau-né. Lorsque nécessaire, le pédiatre peut être appelé à fournir davantage d'explications aux parents, particulièrement dans les cas d'hésitation ou de refus d'accéder au dépistage.

5.2.2.8 Mécanismes de contrôle entourant la référence, le suivi et le traitement des enfants diagnostiqués positifs

La communication des résultats des enfants dépistés positifs est généralement assurée par le biochimiste clinique du programme de dépistage sanguin. La référence est faite auprès des parents et auprès des centres de référence, par téléphone et par écrit. L'équipe du programme s'est dotée d'un modèle de lettre qui est acheminée au médecin, après l'appel téléphonique, concernant l'enfant référé et les résultats du test de dépistage à confirmer. Quelques semaines après la référence, une feuille d'information et de confirmation du diagnostic final est acheminée au médecin qui effectue la prise en charge, en vue de compléter adéquatement les données inscrites dans le système d'information du programme de dépistage. Selon le protocole d'investigation conçu à l'époque du RMGQ, une personne du programme de dépistage néonatal doit s'assurer que le lien est établi avec un centre de référence, que le rendez-vous est pris pour un enfant dépisté positif et que les spécialistes cliniciens prennent la relève en appliquant le protocole d'investigation.

En matière de communication des résultats, l'enquête réalisée aux États-Unis (27) révèle que dans seulement 2 États, on ne donne aucune suite à des résultats normaux alors que dans les 49 autres États, on communique ces résultats normaux à l'hôpital de naissance, au médecin traitant de l'enfant et/ou aux parents, dans un délai d'un mois suivant la disponibilité des résultats. Pour ce qui est de la communication des résultats anormaux, les procédures sont plus variées et combinent différents moyens : téléphone, lettre, lettre certifiée, télécopie. Les résultats anormaux sont communiqués aux médecins traitants des nouveau-nés dans tous les États alors que dans certains d'entre eux, les résultats sont aussi communiqués aux hôpitaux de naissances, aux parents des enfants et/ou à des généticiens.

Les centres de référence québécois disposent de différents protocoles écrits pour le suivi et le traitement des enfants diagnostiqués positifs. La responsabilité des contrôles de qualité entourant la prise en charge et le suivi des enfants après la référence reviendrait à ces centres qui assurent les traitements. Or, la plus grande lacune ressortie lors des entretiens téléphoniques réalisés auprès des centres de référence du Québec est que depuis la

dissolution du RMGQ, il n'y a plus d'échanges entre ces spécialistes quant à l'étude des dossiers rencontrés ou quant à l'établissement de valeurs seuils, tant pour le diagnostic que pour les traitements.

De plus, hormis les données de l'étude pan-québécoise concernant le traitement et le suivi des patients atteints de tyrosinémie qui sont centralisées à l'Hôpital de Montréal pour enfants, aucun centre de référence ne tient de statistiques spécifiques aux activités liées au programme de dépistage (nombre de cas vrais positifs, faux positifs, faux négatifs, suivi des enfants, observance des traitements, succès thérapeutique, etc.; voir le chapitre 4 sur l'évaluation de performance). Comme c'était le cas pour les centres d'accouchements, il n'est pas possible de faire le bilan des dossiers actifs dans les centres de référence sans faire le relevé des dossiers individuels des patients suivis.

Les recommandations énoncées par le *UK Newborn Screening Programme Centre* (8) prévoient une référence des nouveau-nés qui la requièrent dans les quatre jours suivant la réception des échantillons au laboratoire. Pour ce faire, les programmes de dépistage doivent pouvoir mesurer le temps de disponibilité des résultats analysés par les laboratoires et le temps de référence des nouveau-nés dépistés positifs. Il est recommandé de procéder aux analyses de laboratoire sur une base quotidienne, de communiquer les résultats positifs par téléphone et par écrit et d'enregistrer la date de référence des nouveau-nés dépistés positifs. Cette date de référence pour traitement marque la fin du processus de dépistage et constitue la donnée initiale du Registre de dépistage sanguin des bébés positifs pour phénylcétonurie et hypothyroïdie congénitale et, par le fait même, signifie le début du processus de prise en charge des nouveau-nés dépistés positifs. Selon la maladie dépistée, le programme de dépistage doit pouvoir référer les nouveau-nés aux ressources médicales appropriées et conformément au guide de référence prévu. Le programme québécois de dépistage sanguin recourt à des façons de faire qui rencontrent, globalement, ces recommandations mais aucune ligne directrice formelle et explicite n'existe à ces propos.

5.2.2.9 Mécanismes de contrôle entourant la satisfaction des parents à l'égard du programme

Il n'est pas possible de se prononcer sur le niveau de satisfaction des parents à l'égard du programme de dépistage sanguin; à notre connaissance, aucune étude de satisfaction de la clientèle n'a été conduite dans le cadre du programme de dépistage sanguin et aucune approche directe auprès des parents n'a été faite en ce sens, dans le cadre de la présente évaluation. Par contre, indirectement, les entretiens téléphoniques réalisés auprès des centres d'accouchements nous révèlent que, généralement, les parents n'expriment pas de réticences à l'endroit du dépistage, que les cas de refus sont rares (dans quelques cas, il s'agit d'un refus systématique de toute intervention « ajoutée » auprès du nouveau-né). Aucun commentaire négatif au sujet du programme de dépistage ne serait émis par les parents, lors du séjour entourant la naissance, si ce n'est que l'on peut trouver désagréable la piqûre faite au talon mais que l'on comprend l'utilité du prélèvement et la pertinence du programme lui-même. Le faible nombre d'enfants diagnostiqués positifs diminue grandement le stress pouvant être associé au dépistage. Du côté des centres de référence, les entretiens téléphoniques rapportent une très grande satisfaction et le sentiment de réconfort chez les

parents dont le nouveau-né est atteint à l'égard des services reçus, de même que le sentiment d'être soutenu et le grand soulagement observé chez les parents à travers le suivi de l'enfant et l'observance des traitements.

5.2.2.10 Mécanismes de contrôle entourant la performance générale du programme

Dans les centres d'accouchements où sont effectués les prélèvements, le bilan annuel du programme (statistiques) témoigne indirectement de sa performance en tant que programme de dépistage. La plupart des infirmières interrogées mentionnent qu'elles affichent le rapport annuel du programme, lorsqu'elles le reçoivent, pour en partager les résultats avec leur équipe; le nombre de prélèvements non conformes est relevé afin d'en améliorer la qualité. Du côté des sages-femmes, ces résultats font l'objet de discussion lors de réunions du conseil d'administration, également en vue d'assurer une amélioration de la qualité des activités.

Pour sa part, un acteur clé interrogé dira que la pertinence et l'efficacité du programme de dépistage sont démontrées. D'autres personnes interrogées conçoivent que la responsabilité de respecter les normes et d'assurer des contrôles est une responsabilité à la fois de l'établissement (la Direction des services professionnels doit y prendre part financièrement) et du secteur technologique, en particulier les directeurs et les directeurs adjoints des laboratoires, les directeurs de programme.

Au MSSS, on pense que peu importe le programme de dépistage :

« Un tel programme ne peut exister sans un encadrement serré porté sur les objectifs, la clientèle cible, les examens qui en font partie, tous les mécanismes d'assurance qualité prévus, etc. Tout cela est absolument essentiel. Aucun programme de dépistage ne peut exister s'il n'a pas tout ça et une infrastructure nous permettant de voir si le programme est conforme à toutes ces normes. Sans quoi, ce serait un programme opportuniste et non pas un programme de dépistage. Maintenant, à qui revient-il d'élaborer les normes? Au Ministère? Aux acteurs du programme? »

« La nouvelle orientation du Ministère consiste à définir de grandes orientations pour les établissements régionaux qui devront réaliser les travaux et rendre des comptes. Les allocations budgétaires sont maintenant plus ciblées [par programme]. »

Au Royaume-Uni, un projet commandé en 1998 par le *National Screening Committee (NSC)* a conduit une équipe de chercheurs du *Nuffield Institute for Health (NIH)* à faire des recommandations entourant l'assurance qualité des programmes de dépistage populationnel actuels et à venir, de même que concernant la structure de coordination nationale des programmes de dépistage prévue pour le Royaume-Uni (4); cette structure nationale de coordination comporte également des niveaux de coordination et de gestion régional et local. Au niveau local, le rapport prévoit l'identification de « Commissaires à la santé » responsables d'assurer une mesure de performance significative du programme de

dépistage, de s'assurer que les standards nationaux sont rencontrés et de s'assurer que le programme de dépistage est accessible, de façon équitable, à l'ensemble du groupe de population éligible. À l'échelle plus petite des équipes de travail pour le dépistage, le rapport recommande qu'une personne soit responsable de la coordination des activités touchant tous les aspects du programme, de s'assurer qu'il y ait de bons systèmes internes d'assurance qualité et que le personnel et les utilisateurs du programme soient impliqués dans les processus d'amélioration de la qualité. Chaque programme de dépistage doit disposer d'un système d'information efficient et permettant de mesurer la performance des équipes de travail. L'information doit être continuellement à jour, objective et colligée de la même manière dans chacun des pays composant le Royaume-Uni.

Au niveau national, le *UK Newborn Screening Programme Centre* (8) a établi six standards d'assurance qualité pour les programmes de dépistage néonatal :

- le prélèvement doit être de qualité et effectué dans les délais attendus
- les échantillons sanguins sont acheminés selon une procédure bien établie et dans les délais attendus
- la couverture du programme doit être complète (que l'on connaisse le statut de testé, non testé, refusé, etc. de tous les nouveau-nés nés sur le territoire)
- le système mis en place doit avoir la capacité de retracer tous les dossiers et doit pouvoir rencontrer les besoins du programme pour la mesure de la performance
- le laboratoire central doit pouvoir identifier à temps les dossiers pour lesquels un échantillon est manquant
- l'analyse des résultats doit être faite dans les meilleurs délais attendus

Pour une saine gestion clinique des programmes de dépistage et pour une qualité de l'ensemble des soins, le groupe d'experts du Royaume-Uni suggère que les programmes instaurés dans les différents territoires se dotent de lignes directrices claires entourant les responsabilités et l'imputabilité, d'un programme d'amélioration continue de la qualité compréhensible pour les différents acteurs du programme de dépistage et de politiques claires de gestion des risques. Le groupe souligne également qu'à la lumière de l'expansion possible des programmes de dépistage à d'autres maladies que celles déjà identifiées, assurer la qualité devient nécessaire. Une plus grande collaboration entre les professionnels jouant un rôle clé dans le dépistage est requise pour s'assurer que l'expansion des programmes respecte de hauts niveaux de standards de qualité. Pour ce faire, le groupe d'experts du Royaume-Uni recommande une mise à jour de la politique nationale concernant le dépistage néonatal. Également, des mécanismes d'assurance qualité doivent être développés, impliquant les étapes de suivi et de traitement des cas positifs. On recommande de renforcer les liens de communication et de coordination entre les étapes du dépistage et les étapes de prise en charge, de suivi et de traitement des enfants atteints des maladies dépistées. Selon les experts du Royaume-Uni, ces liens seraient la faiblesse de plusieurs États américains qui sont organisés de façon à assurer les activités de court terme entourant le dépistage et le diagnostic mais qui sont limités dans leurs capacités à assurer les activités de long terme, c'est-à-dire les activités concernant les traitements et services aux enfants

atteints des maladies diagnostiquées (8). La même faiblesse des liens de communication et de coordination des activités de dépistage, de diagnostic et de traitement a été établie précédemment pour le programme québécois de dépistage sanguin néonatal, dont la responsabilité envers la population ciblée cesse avec la référence des enfants dépistés positifs vers les centres de référence et l'assurance qu'ils sont pris en charge dans ces centres de traitement.

Le groupe de travail de New York (9) recommande, outre ce qui a déjà été mentionné plus haut et pour la performance générale des programmes de dépistage :

- de s'assurer que les bébés testés positifs aient rapidement accès aux services de diagnostic et de traitement, en vue de maximiser les bénéfices des traitements
- de s'assurer que les nouveau-nés diagnostiqués par les programmes obtiennent les soins nécessaires et appropriés, sans égard à la capacité de payer; un effort doit aussi être porté à l'endroit des enfants « perdus au suivi »
- d'évaluer de façon continue les tests de dépistage effectués, de même que la possibilité d'ajouter de nouveaux tests
- que les programmes de dépistage néonatal soient performants auprès de l'ensemble de la population des nouveau-nés et non pas seulement auprès de groupes minoritaires considérés à haut risque pour une maladie en particulier
- l'utilisation d'un formulaire de consentement dans les cas de tests génétiques

5.2.2.11 Critères d'appréciation de l'assurance qualité du programme

Treize (13) critères d'appréciation de l'assurance qualité des programmes formulés par les organismes nationaux et internationaux ont été retenus (voir le tableau 18); certains de ces critères sont complémentaires entre eux.

Normes établies et mécanismes de contrôle pour l'assurance qualité

Malgré ses 35 années d'existence, le programme de dépistage sanguin s'est doté de peu de lignes directrices et de mécanismes de contrôle pour l'assurance qualité de ses activités, hormis les activités de laboratoire, non plus que de normes pour l'évaluation continue de sa performance en tant que programme de dépistage populationnel (critère 2.1). Certes, des instructions sur la façon d'effectuer adéquatement les prélèvements sont consignées par écrit et tous les centres d'accouchements participants en disposent. Des décisions auraient également été prises par les dirigeants du programme en ce qui concerne la conservation et l'utilisation des échantillons sanguins au laboratoire central mais rien n'est écrit de façon explicite. Des mécanismes de contrôle de la qualité sont plus élaborés pour tout ce qui concerne les analyses en laboratoire, pour chacune des trois maladies.

Par contre, bien que ces analyses soient faites sur une base quotidienne, tout retard ou erreur d'analyse pourrait entraîner de lourdes conséquences pour les nouveau-nés devant être traités; pourtant, aucun mécanisme d'évaluation de la performance du personnel n'existe. Si la formation de base des technologistes employées par le programme de

dépistage assure une certaine qualité des interventions, la formation continue n'est pas systématisée. Une formation plus formelle serait susceptible d'améliorer la qualité des interventions du personnel, tant cléricale que de laboratoire.

En dépit de la responsabilité, pour le biochimiste clinique du programme de dépistage, de s'assurer que les nouveau-nés dépistés positifs sont référés, rencontrés et pris en charge dans un centre de référence approprié et dans un délai qui se veut le plus court possible, aux dires des dirigeants du programme, la responsabilité des contrôles de qualité entourant la prise en charge et le suivi des enfants après la référence reviendrait aux centres de référence eux-mêmes. D'autant plus que l'intervention associée au programme de dépistage se termine avec la confirmation que l'enfant dépisté positif pour une maladie est pris en charge par un centre de référence; ce qui va à l'encontre du critère 2.2 énoncé dans la littérature et qui mentionne « *Qu'un programme de dépistage comprend la somme des opérations nécessaires pour s'assurer, autant que possible, que tous les nouveau-nés visés sont testés, que le suivi nécessaire est fait et que tous les cas trouvés sont traités adéquatement* » (voir le tableau 18).

Dans l'attente de l'accréditation officielle des laboratoires du CHUQ, conformément au projet de loi élaboré en 2002, le biochimiste clinique du programme de dépistage s'assure que les tests de dépistage utilisés sont valides et rencontrent les normes de contrôle établies à l'interne et proposées à l'externe, notamment par les *CDC* (critère 2.4). D'après les résultats de l'évaluation de performance, les tests effectués au laboratoire central rencontrent les normes de qualité dans ce domaine. Par ailleurs, des mécanismes de contrôle de la qualité des prélèvements sont appliqués à l'interne, via les compilations effectuées par le système d'information du programme. L'équipe de dépistage du programme tient aussi un registre des incidents (échantillons non conformes ou non valides, provenance, etc.) et dispose de rapports informatiques hebdomadaires pour communiquer avec les établissements dont le nombre de prélèvements non conformes est plus ou moins élevé.

Le biochimiste clinique du programme de dépistage a la responsabilité de contacter par téléphone et par écrit, à la fois les parents des enfants dépistés positifs et les équipes de travail dans les centres de référence appropriés, pour s'assurer de la confirmation du diagnostic et de la prise en charge des enfants dépistés positifs (critère 2.3). À tout le moins, en s'assurant de la prise en charge des enfants atteints, le biochimiste clinique s'assure qu'un médecin en particulier amorce le suivi et le traitement de ces enfants qui lui sont référés.

Dans un autre ordre d'idée, tel que démontré dans la section précédente portant sur le cadre de gestion du programme de dépistage sanguin, les fonctions de gestion administrative sont assurées par le CHUQ et distinctes des fonctions associées au contenu professionnel et clinique des activités du programme, lesquelles sont assurées par le biochimiste clinique et les co-directeurs du programme. Par contre, en matière d'assurance qualité, les administrateurs financiers du programme de dépistage sanguin (en l'occurrence les personnes ressources du CHUQ) devraient pouvoir prendre les décisions nécessaires et relatives à l'efficacité du programme (utilisation adéquate des ressources, performance du matériel utilisé, remplacements appropriés, performance économique des tests, etc.), en

toute liberté et indépendamment des décisions prises par les dirigeants du programme dont les fonctions seraient plutôt de type conseil (critère 2.5). Or, il a été démontré dans les propos recueillis concernant le cadre de gestion du programme de dépistage que le CHUQ ne fait qu'honorer les dépenses encourues par le programme et que, même si le personnel de l'équipe de dépistage est soumis à certaines règles de fonctionnement administratives prévues pour le personnel du CHUQ, notamment pour les remplacements de vacances et les congés, l'établissement hôte ne se reconnaît aucune autorité pour gérer la performance administrative du programme.

Qualité de l'information éducationnelle entourant le programme de dépistage sanguin

Le contenu de l'information transmise aux parents et le matériel promotionnel du programme présentent de nombreuses lacunes.

Bien que l'information relative aux tests de dépistage soit relativement disponible et accessible aux participants potentiels via le dépliant (critère 2.6), cette information serait incomplète si l'on se réfère aux contenus suggérés plus haut par les organismes nationaux et internationaux. Également, bien que de l'information écrite existe, dans la quasi totalité des centres d'accouchements rejoints par l'enquête téléphonique, cette information écrite est transmise aux parents lors du départ de l'hôpital ou au terme de la visite à domicile effectuée par la sage-femme, soit après avoir procédé au prélèvement (critère 2.7). Par ailleurs, aucun mécanisme de contrôle n'existe en ce qui concerne la disponibilité réelle du dépliant dans l'ensemble des établissements, sa distribution adéquate et en temps opportun (critère 2.7) aux personnes concernées. Les entretiens téléphoniques réalisés au cours de l'été 2005 ont mis en évidence, particulièrement pour des établissements situés dans des régions au nord du Québec, que l'information relative au programme de dépistage était insuffisante.

Dans 10 des 20 centres hospitaliers rejoints et dans la totalité des maisons de naissances, c'est une information verbale qui est transmise aux parents avant de faire le prélèvement (critère 2.8). Il apparaît également que seule la formation des sages-femmes réalisée en milieu universitaire est garante d'une information entourant le programme de dépistage et les maladies passablement détaillée (critère 2.8). En effet, il apparaît que les infirmières échangeant avec les parents en milieu hospitalier le font à partir de leurs connaissances personnelles entourant les maladies dépistées et les conséquences d'un diagnostic positif. De plus, si l'activité « prélèvement pour le dépistage sanguin » fait partie de l'orientation donnée aux infirmières qui commencent leur travail en postpartum, il n'y a pas de contenu formel inscrit dans les guides d'orientation des établissements entourant le programme et les maladies dépistées. Rappelons, une fois de plus, que l'équipe du programme de dépistage ne se reconnaît pas l'autorité nécessaire pour intervenir à ce niveau.

Il semble que la quantité, la qualité et le moment de communiquer cette information varie selon les endroits. Pourtant, dans un contexte où l'on considère le consentement des parents comme implicite, il est de la responsabilité du programme de dépistage de diffuser en temps opportun une information pertinente qui éclaire les parents sur les principaux éléments de ce programme et leur permet d'exprimer, s'il y a lieu, leur opposition aux tests de dépistage en toute connaissance de cause (critère 2.7). Or, nous avons constaté que

dans plusieurs établissements, le test de dépistage est effectué très souvent indépendamment du moment où les parents sont informés du programme. Également, les parents n'ont généralement pas l'opportunité de s'opposer au dépistage puisque dans la plupart des établissements hospitaliers, ce choix n'est tout simplement pas offert aux parents (critère 2.6). De surcroît, on ne connaît pas le niveau de satisfaction des usagers au sujet de la pertinence et de la qualité des informations reçues.

Assurance qualité du programme de dépistage

Le programme de dépistage sanguin s'est doté de quelques mécanismes de contrôle de la qualité pour certaines de ses composantes. Ainsi, bien que le consentement des parents au processus de dépistage ne soit pas écrit et explicite, le caractère privé des informations qui en résultent est protégé (critère 2.9). Seuls les médecins spécialistes concernés et les parents dont les résultats des nouveau-nés sont anormaux sont contactés. Le programme répond aux exigences de la CAI et aurait agi à titre de précurseur dans ce domaine, lorsque la loi a été adoptée. Peu de personnes ont accès au système d'information et seuls les échantillons sanguins anormaux sont conservés sur une longue période. Par contre, les données associées aux résultats anormaux sont consignées dans un registre papier et le système d'information est conçu de telle façon que le dossier complet du nouveau-né peut être reconstitué si nécessaire.

Des lignes directrices relatives au prélèvement sanguin ont été élaborées par les dirigeants du programme mais le contrôle de qualité est difficile à effectuer, compte tenu que les intervenantes effectuant les prélèvements ne relèvent pas de l'autorité du programme de dépistage et que le réseau des partenaires (les centres d'accouchements) n'a jamais identifié clairement une personne responsable de l'application et du suivi de ces consignes au sein de chacun des établissements. Cependant, le système d'information du programme permet de relever la non-conformité de certains prélèvements tandis que le personnel de l'équipe de dépistage est en mesure d'obtenir certaines informations manquantes et indispensables au suivi des prélèvements reçus, ce qui peut être considéré comme un contrôle de qualité sur l'application des directives. Une procédure mise en place prévoit la relance des parents pour reprendre un prélèvement lorsque celui-ci a été jugé non conforme ou inadéquat. Les centres d'accouchements reçoivent, annuellement, le bilan de leurs activités et sont informés de la qualité des prélèvements effectués dans leur établissement. Toutefois, une responsabilité clairement établie dans les établissements et une information plus disponible contribueraient aussi à améliorer la qualité des prélèvements.

Par ailleurs, les dirigeants du programme ont décidé de refuser toute utilisation secondaire possible des échantillons sanguins conservés, malgré le caractère « précieux » de l'information génétique qui y est contenue et malgré le fait que dans certaines circonstances, comme dans le cas d'enfants décédés, il s'agit de la seule preuve matérielle qui permettrait d'établir un diagnostic. Cette directive n'est cependant pas écrite dans le dépliant remis aux parents, pas plus que le programme ne s'est véritablement doté d'une politique officielle entourant les prélèvements, la conservation et l'utilisation des échantillons sanguins (critère 2.10).

Dans un autre ordre d'idée, malgré les nombreux mécanismes de contrôle prévus pour le système d'information du programme de dépistage, ni l'équipe du programme de dépistage, ni la plupart des centres d'accouchements interrogés ne sont en mesure d'établir le statut de tous les nouveau-nés inscrits au programme (testés, non testés et indication, refus et indication, etc.) (critère 2.11). En cas de refus, bien que la situation soit rare selon les personnes interrogées dans les centres d'accouchements, l'absence de prélèvement est notée au dossier du nouveau-né mais personne ne prend généralement le soin d'en informer le laboratoire central du programme. Rappelons qu'aucune ligne directrice n'est prévue à l'endroit des centres d'accouchements entourant l'option de refus ou d'opposition des parents à l'égard des tests de dépistage. Par ailleurs, le système d'information du programme permet de mesurer le pourcentage de couverture obtenu en fin d'année d'activité seulement. Pour ce faire, l'équipe du programme considère le nombre de 1^{ers} prélèvements reçus et le compare au nombre de naissances rapportées par chaque établissement de naissances. Dans certains de ces établissements où l'information n'est pas disponible, le nombre de naissances est établi sur la base des statistiques observées l'année précédente (communication personnelle auprès de l'équipe du programme, 2004), ce qui biaise cet indicateur.

L'information contenue dans le système d'information du programme comprend les résultats des tests de dépistage et la confirmation d'un diagnostic positif pour quelques nouveau-nés (critère 2.12). Par contre, toutes les notes médicales relatives au suivi des enfants dépistés positifs, l'observance des traitements, le succès thérapeutique associé au traitement établi ne sont disponibles que dans les dossiers médicaux des enfants suivis dans les centres de référence. Interrogés à ce propos, les médecins des centres de référence disent ne « tenir » aucune statistique sur la performance de leurs interventions au regard du diagnostic et du traitement des enfants dépistés positifs par le programme de dépistage.

Accessibilité du programme

Tant le MSSS que le CHUQ ou l'équipe du programme de dépistage sanguin ne reçoivent de pression de la part du public au regard de ce programme (critère 2.13). En fait, il est raisonnable de penser que la considération du consentement des parents comme implicite, le fait qu'il s'agit de matériel génétique potentiel mais que le dépistage lui-même n'est qu'un test biochimique et qu'il n'y a pas d'utilisation secondaire de ce matériel, ou de partage des informations conservées sur les nouveau-nés, déplace le débat à un autre niveau qu'à celui de la population. Les entretiens téléphoniques réalisés auprès des centres d'accouchements confirment qu'hormis des personnes d'autres cultures, la plupart des parents voient le programme comme une intervention préventive et de routine; il s'agit d'un test de dépistage facile à faire et qui en vaut la peine, compte tenu que le risque de diagnostic positif est faible et que les avantages d'un dépistage précoce l'emporte largement sur les inconvénients d'un traitement tardif, pour le mieux-être de l'enfant.

5.2.3 À propos de l'imputabilité et de la reddition de compte

5.2.3.1 Imputabilité générale du programme

Pour l'un des dirigeants du programme de dépistage sanguin, la seule règle d'imputabilité qui existe consiste à « *Sortir les résultats de dépistage de tous les nouveau-nés en un temps raisonnable, avec une qualité supérieure et avec les moyens qu'on a.* » Le programme serait donc imputable des résultats qu'il produit. Pour une autre personne interrogée, la question d'imputabilité du programme renvoie à son identité provinciale, aux liens qu'il faut développer avec le MSSS en conséquence et à la nécessité de sortir des locaux du CHUQ pour la survie du programme.

« En fait, si le programme est géré par le CHUQ et qu'il n'y a pas d'interlocuteur formel au niveau provincial pour le programme, il est probable que les décisions des gestionnaires du CHUQ auront préséance sur toutes les autres décisions. Or, les intérêts des gestionnaires sont d'ordre budgétaire, c'est-à-dire différents des objectifs poursuivis par le programme provincial de dépistage sanguin; ce qui peut en compromettre la viabilité, faute de ressources adéquates pour fonctionner. Dans ce contexte, l'imputabilité du programme de dépistage sanguin est davantage en lien avec le CHUQ qu'avec le Ministère, malgré son caractère provincial. »

Au MSSS, on reconnaît le caractère provincial du programme. Dans le *Programme national de santé publique 2003-2012* (33), un objectif à atteindre d'ici 2012 consiste à « *Réduire la morbidité liée à la phénylcétonurie ou à l'hypothyroïdie congénitale* » (MSSS, 2003, p. 40). Parmi les activités de promotion et de soutien des pratiques cliniques préventives, on prévoit le dépistage systématique de la phénylcétonurie et de l'hypothyroïdie congénitale auprès des nouveau-nés et ces activités font partie des mesures de surveillance de l'état de santé de la population prévues pour l'ensemble des régions du Québec au cours des prochaines années.

Existe-t-il des liens d'imputabilité « verticale » ou « horizontale » pour le programme de dépistage?

Selon l'un des dirigeants du programme de dépistage sanguin, il n'y a aucun lien d'imputabilité entre les établissements qui effectuent les prélèvements et le programme, en termes de qualité ou de performance. Lorsque des correctifs doivent être apportés, ils le sont sur une base volontaire, de bonne entente avec les établissements concernés. D'autres personnes interrogées pensent également qu'il n'y aurait aucun lien d'imputabilité verticale ou horizontale du programme de dépistage envers d'autres institutions. Une autre personne est d'avis que, puisque la responsabilité du programme de dépistage cesse avec la prise en charge de l'enfant par un centre de référence, il y a vraiment très peu d'aspect clinique à gérer. Pour le personnel du laboratoire central, les liens d'imputabilité verticale avec le patron sont évidents, du point de vue de la qualité des résultats produits. Cependant, de façon générale, le personnel du programme de dépistage mentionne qu'aucun principe, politique ou règle d'imputabilité formelle n'existe pour le programme.

Au Royaume-Uni, le groupe d'experts du *UK Newborn Screening Programme Centre* (8) recommande que le Directeur de santé publique ou son équivalent, responsable de la santé de la population dans chacune des communautés, s'assure que tout nouveau-né ait accès au programme de dépistage et reçoive dans les délais requis les services qui lui sont nécessaires. Cette même personne serait responsable de la qualité et de la performance du programme dans son ensemble. En ce qui concerne le programme québécois de dépistage sanguin, il semble qu'à l'exception des co-directeurs, personne n'est en mesure ou en position de s'attribuer la responsabilité du bon fonctionnement et de la performance globale du programme de dépistage. Aux États-Unis, l'une des recommandations du groupe de travail de New York (9) consiste à désigner, par texte de loi, le « Commissaire à la Santé » pour réglementer les maladies pour lesquelles les programmes de dépistage devraient performer. Cette même personne devrait aussi promouvoir une réglementation qui exigerait du programme national de dépistage néonatal de procurer le matériel éducationnel nécessaire aux professionnels de la santé qui interviennent dans les périodes prénatale et périnatale pour le programme. Bref, les informations à ce chapitre sont plutôt limitées mais, de plus en plus, les groupes de travail nationaux font des recommandations visant à uniformiser les pratiques de dépistage à l'échelle d'un pays. Le Canada travaillerait un peu dans le même sens en essayant de regrouper des partenaires de chaque province au sein d'un comité de travail pour faire consensus et établir une politique canadienne en matière de dépistage néonatal (Denise Avard, communication personnelle, automne 2005).

5.2.3.2 Imputabilité financière

Pour des personnes interrogées au CHUQ, du fait qu'aucune politique ou règle d'imputabilité n'est définie pour le programme de dépistage sanguin, que ce soit en lien avec le CHUQ, le CHUS fiduciaire ou même avec le MSSS, il devient difficile pour le programme de rendre des comptes à qui que ce soit. Pour ces personnes, il apparaît que le processus de gestion du programme de dépistage a besoin d'être bonifié.

La responsabilité financière du CHUQ au regard du programme de dépistage sanguin se limite principalement à payer les factures sur demande de l'équipe du programme. Selon un acteur interrogé dans cet établissement, la réorganisation éventuelle des laboratoires serait l'occasion d'intégrer entièrement la gestion du programme de dépistage et de travailler à sa performance économique; la dimension scientifique appartenant aux responsables du programme.

« Le but de la réorganisation n'est pas d'imposer, ni de retirer les pouvoirs des chefs de service actuels; l'exercice doit conduire à une structure, à un organigramme de gestion cohérente avec la reddition de compte que nous avons à faire quand vient le temps de témoigner de l'utilisation à bon escient des fonds publics. »

Un autre renforcera les propos précédents en précisant qu'en l'absence de suivi ou de contrôle budgétaire du programme de dépistage, il est difficile pour le CHUQ de rendre des comptes.

Selon un acteur clé interrogé, le programme de dépistage étant de nature provinciale mais logeant dans un établissement à vocation régionale, les mandats sont forts différents et on convient que le programme devrait demeurer autonome dans sa gestion budgétaire. Un autre acteur clé renforce l'idée que chacun des programmes (dépistage sanguin et urinaire) devrait avoir une autonomie financière et décisionnelle de telle sorte que le directeur d'un programme est entièrement imputable de son programme, à la fois pour les succès et les échecs.

Enfin, du point de vue d'un expert clinicien interrogé, le fait que le budget du programme de dépistage soit intégré à celui de l'établissement hôte pourrait amener ce dernier à faire des coupures dans le programme aux profits d'autres postes budgétaires. Il serait donc préférable d'avoir un budget dédié, clair et séparé pour le programme de dépistage sanguin (ce qui est le cas du programme actuel, considérant l'information sur le financement dont nous disposons). De l'avis d'un autre clinicien interrogé, dans la mesure où le programme est géré par le CHUQ et qu'il n'y a aucun autre interlocuteur de niveau provincial pour le programme, ce dernier devrait rendre des comptes à l'établissement hôte.

Au MSSS, on est en train d'établir des principes généraux et des règles afin de clarifier les liens d'imputabilité entre les différents intervenants impliqués dans les programmes.

5.2.3.3 Imputabilité politique

La notion d'imputabilité politique réfère aux concepts d'identité et de portée de la responsabilité du programme.

L'un des dirigeants du programme de dépistage sanguin voit celui-ci comme pouvant être redevable envers la population qu'il dessert, l'établissement qui l'héberge (CHUQ) et l'organisme qui le finance (MSSS). Pour une autre personne interrogée au sein du programme, le CHUQ a une vocation régionale tandis que le programme a une vocation provinciale. Indépendamment de l'emplacement physique, le programme de dépistage aurait tout intérêt à s'identifier à un organisme de santé publique ou autre, dont la portée serait provinciale.

Le CHUQ est actuellement en processus de réorganiser ses laboratoires et, à la demande du MSSS, ses activités liées à la génétique : activités cliniques et de laboratoire. Pour une personne interrogée au CHUQ, le programme de dépistage néonatal doit être considéré à travers ce double exercice. Il ne faut pas perdre de vue que le programme est presque autosuffisant et que les responsables administratifs du CHUQ sont là pour aider l'équipe centrale du programme, si nécessaire, à mener à bien sa mission.

Le programme est-il vraiment visible et important aux yeux du MSSS, de la population?

L'une des personnes interrogées pense que le programme est perçu comme essentiel et que le MSSS en reconnaît l'importance. Une autre pense plutôt que le programme ne serait pas très visible au niveau du MSSS puisque celui-ci réagirait publiquement seulement quand un incident est étalé au grand jour et rapporté dans les médias. Du côté du MSSS, on a l'impression que le programme passe quasi inaperçu auprès du public, probablement en

raison de son caractère « systématique ou de routine ». En ce sens, le MSSS trouve important d'établir clairement que le programme n'est pas destiné seulement à la clientèle du CHUQ mais qu'il concerne toute la population québécoise, d'où l'importance de lui donner un statut particulier.

Au MSSS, on reconnaît que le programme de dépistage sanguin est autonome. Mais, à moins qu'il y ait des changements majeurs sur le plan administratif, le programme devrait demeurer au CHUQ, avec un encadrement particulier pour que le financement dédié lui soit réservé. On avance aussi que le MSSS pourrait envoyer des lettres à l'Agence régionale de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale et au CHUQ pour statuer clairement sur la nature du programme et définir les règles de fonctionnement de ce programme de portée provinciale. À partir des conclusions du présent rapport, le MSSS entend prendre des décisions administratives qui ne devront pas nuire au fonctionnement du programme au niveau provincial. Les mandats et responsabilités dédiés aux instances des niveaux national, régional, local sont de plus en plus précisés dans les textes de loi. En conséquence, de l'avis d'une personne au MSSS, « *Un programme provincial comme celui-là ne devrait pas subir les aléas de la direction de l'établissement hôte.* » Au contraire, il faut lui donner les ressources et les outils nécessaires pour performer et être efficace. Il faut identifier les mécanismes de reddition de compte permettant de conclure que le programme rencontre adéquatement les objectifs pour lesquels il a été conçu. Il faut aussi faire en sorte que le programme soit viable, capable de relever des défis, d'évoluer et de consolider ses mécanismes d'assurance qualité.

5.2.3.4 Critères d'appréciation de l'imputabilité et de la reddition de compte du programme

Parmi l'ensemble de la littérature consultée, quatre critères d'appréciation de l'imputabilité et de la reddition de compte du programme de dépistage néonatal ont été retenus (voir le tableau 18).

Imputabilité financière

Les personnes interrogées au sujet du programme de dépistage sanguin sont unanimes à dire que les règles d'imputabilité et de reddition de compte ne sont pas claires, pour ne pas dire absentes (critère 3.1). En effet, le MSSS transmet aux agences régionales les budgets nécessaires pour l'administration des ressources de santé et de services sociaux dans chacune des régions du Québec. Les agences sont imputables et rendent des comptes au MSSS quant à l'administration financière des établissements régionaux. À l'Agence régionale de santé et de services sociaux de l'Estrie, une partie du financement accordé est dédiée à la médecine génétique en fiducie et destinée au CHUS qui est fiduciaire des programmes de dépistage urinaire et sanguin. Le CHUS, tout comme les autres établissements administrés sur le plan régional, est imputable et rend des comptes à l'Agence régionale. Le CHUS transfère annuellement un montant au CHUQ pour les besoins du programme de dépistage sanguin, selon un pourcentage fixé lors de l'accord de fiducie en 1994. Le CHUQ paie les factures du programme sur demande. Au bout de l'année, si les dépenses reliées au programme dépassent les revenus qui lui étaient réservés, le CHUQ

assume la différence et rend compte de ses activités cliniques et financières à l'Agence régionale de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale, laquelle est imputable envers le MSSS. L'absence d'un interlocuteur officiel pour le programme au MSSS, de même que la nomination d'un tiers comme fiduciaire, ne permettent pas aux dirigeants du programme de dépistage sanguin de rendre adéquatement des comptes à l'organisme qui le finance, non plus qu'ils ne peuvent exprimer les besoins ou revoir les priorités dans l'attribution et la répartition des ressources. Pour résultat, le MSSS ignorerait que le programme rencontre un déficit année après année et ignore d'autant plus que le CHUQ absorberait ce déficit. Il devient donc urgent d'identifier un responsable du programme à l'intérieur d'un organisme à vocation provinciale.

De plus, que ce soit au niveau du financement, du partage des responsabilités entre les divers intervenants, de la prise de décision, de l'imputabilité ou de la performance du programme, personne n'est en mesure de définir et de répondre formellement de l'ensemble de ces dimensions. Le programme est soumis aux règles de fonctionnement de l'établissement qui l'héberge, notamment pour la gestion administrative de ses ressources. Les intérêts des gestionnaires sont généralement d'ordre budgétaire, c'est-à-dire qu'ils poursuivent des objectifs de performance économique différents des objectifs de santé publique poursuivis par le programme québécois de dépistage sanguin (critère 3.2). Les tableaux 19 et 20 présentés dans la section sur les mécanismes de financement illustrent bien la disparité qui peut survenir entre une gestion à la baisse des dépenses d'une part et les déficits ou surplus rencontrés au regard des revenus attribués d'autre part. L'attribution au programme de dépistage sanguin de la gestion de son financement lui permettrait de pouvoir suivre l'évolution budgétaire et les résultats atteints, d'administrer ce financement en fonction des besoins actuels du programme et de lui donner l'opportunité de planifier ses besoins futurs.

Mécanismes de communication

Dans la mesure où le programme est de portée provinciale et que son financement provient d'une instance de même niveau, des mécanismes de communication clairs et directs entre les deux entités devraient être établis. Or, les dirigeants du programme de dépistage sanguin n'ont pas de lien de communication direct avec une personne au MSSS qui serait responsable du programme et de son financement. Également, de par la nature de ses activités, le programme de dépistage sanguin peut être associé à la fois à la Direction générale de la santé publique et au secteur de la génétique. De surcroît, il semble qu'il n'y ait pas de lien de communication clairement établis entre les directions du MSSS interpellées par le contenu du programme et la direction du financement à qui il faudrait rendre des comptes sur les activités et la performance du programme (critère 3.3).

Par ailleurs, les liens formels et informels établis entre l'équipe de dépistage et les administrateurs du CHUQ font en sorte que chacune des parties interprète les situations de son point de vue, pouvant créer des malentendus, empêcher la prise de décision et laisser le programme de dépistage dans une position de statu quo.

Imputabilité politique

Bien que le dépistage de la phénylcétonurie et de l'hypothyroïdie congénitale fasse partie des activités inscrites dans le Programme national de santé publique pour la période 2003-2012, on ne peut affirmer que le Directeur national de santé publique s'approprie le programme de dépistage sanguin et qu'il met en place, régionalement, tous les mécanismes nécessaires pour faciliter les liens entre les établissements de naissances et le programme et viser à rejoindre tous les nouveau-nés nés au Québec en cours d'année (critère 3.4). Au MSSS, on se dit en train d'établir des principes généraux et des règles afin de clarifier les liens d'imputabilité entre les différents intervenants concernés. On avance aussi que le MSSS pourrait envoyer des lettres à l'Agence régionale et au CHUQ pour statuer clairement sur la nature du programme et définir les règles de fonctionnement de ce programme de portée provinciale.

Bref, à l'analyse des informations disponibles, nous devons reconnaître qu'il n'existe aucun mécanisme formel d'imputabilité à quelque niveau que ce soit. Cela ne nous surprend pas outre mesure, compte tenu que les responsabilités ne sont pas clairement définies, pour ne pas dire inexistantes dans certains cas, et ce, à tous les niveaux du programme. Or, le préalable à tout système d'imputabilité demeure une définition claire des responsabilités de chacun des intervenants pour l'ensemble du programme. On ne peut attribuer la responsabilité d'un acte ou des résultats de cet acte à une personne qui n'est pas informée de ses responsabilités (niveau, limites). Cependant, à la lumière des résultats atteints par le programme, nous pouvons affirmer que la très grande majorité des intervenants du programme possèdent un fort sentiment de responsabilité envers les actes accomplis; nous parlons ici d'une responsabilité morale et à cette responsabilité morale correspond une imputabilité morale.

5.3 SYNTHÈSE

Le programme québécois de dépistage sanguin est sans aucun doute un bon programme de santé publique, en ce sens que ses activités de dépistage et de référence précoce, pour le traitement des nouveau-nés atteints des trois maladies dépistées, contribuent certainement à réduire la morbidité et la mortalité entourant ces maladies et, par conséquent, rencontrent ses propres objectifs de même que l'objectif ultime de santé publique qui consiste à améliorer l'état de santé d'une population donnée. Toutefois, dans ce chapitre portant sur l'évaluation de viabilité du programme de dépistage sanguin, de nombreuses lacunes sont soulevées. La viabilité du programme demeure fragile à court et à moyen terme et plusieurs éléments sont à améliorer si l'on souhaite en assurer la pérennité.

En ce qui concerne le cadre de gestion du programme, il a été démontré que quatre des sept critères énoncés, relatifs aux mécanismes de financement, à la gestion des ressources et au processus de prise de décision ne sont pas rencontrés. Les lacunes les plus importantes concernent l'absence d'une implication concertée des principaux intervenants concernés par la gestion de l'assurance qualité du programme, l'absence d'un système d'évaluation et de renforcement de la performance des ressources humaines qui y travaillent, l'absence d'un

comité aviseur, multidisciplinaire, composé d'experts, qui encadrerait le programme dans ses grands paramètres et, enfin, un financement insuffisant qui empêche l'équipe du dépistage d'assurer une veille scientifique et technologique et d'investir en recherche et développement pour que le programme de dépistage sanguin retrouve le caractère de « précurseur » en génétique qu'il a perdu au fil du temps. Au chapitre du financement, le budget annuel accordé au programme de dépistage sanguin est demeuré sensiblement le même depuis quelques années, alors que les besoins en termes de développement et de mise à jour des paramètres et des outils de travail ont évolué et augmenté. L'absence d'ajustement budgétaire correspondant a pu engendrer quelques déficits dont il est difficile d'en mesurer exactement l'étendue et qui auraient été absorbés, d'année en année, par l'établissement hôte. Le manque de financement suffisant a, entre autres, été un élément crucial dans le retard, voire l'absence d'amélioration du système d'information datant de trois décennies.

En matière d'assurance qualité, le bilan est plus positif. Dix des treize critères énoncés sont respectés totalement (quelques-uns) ou partiellement (la plupart). De fait, quelques lignes directrices et des mécanismes de contrôle existent, principalement pour les activités entourant les prélèvements, leur analyse, la consignation des informations dans un système. Par contre, des normes explicites et officielles sont inexistantes et le programme de dépistage sanguin pourrait bénéficier davantage d'une gestion axée sur les résultats en se dotant d'un processus continu d'évaluation de sa performance générale. Beaucoup reste à faire dans l'expression explicite des lignes de conduite retenues, des mécanismes de contrôle à mettre en place et des normes à rencontrer. Les fonctions de type conseil doivent être clairement distinguées des fonctions de gestion. Or, au sein du programme de dépistage sanguin, les fonctions de gestion sont plus ou moins partagées par des tiers qui ne détiennent pas l'autorité nécessaire pour prendre les décisions appropriées et en complémentarité des besoins de ceux qui occupent les fonctions de type conseil ou scientifique. Le système d'information comporte des lacunes et des limites. Enfin, tout l'aspect information du public, des parents concernés par le dépistage, des partenaires impliqués dans l'une ou l'autre des étapes du programme de dépistage est à bonifier. Tant que le CMQ légitime le dépistage sanguin systématique des nouveau-nés sans un consentement explicite des parents, pour la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale et la tyrosinémie, le programme de dépistage se trouve à opérer dans un contexte qui rejoint celui de la majorité des pays exerçant ce type de dépistage néonatal. Toutefois, nombre de ces pays insistent pour que soient mis en place tous les efforts pour transmettre aux parents une information juste et complète, en temps opportun, respectant le principe d'autonomie individuelle reconnu à chacun. Dans l'éventualité où le programme de dépistage sanguin serait appelé à ajouter des maladies à dépister, les façons de faire actuelles au regard des trois maladies dépistées devrait être réexaminées à la lumière des enjeux légaux et éthiques toujours présents et non résolus.

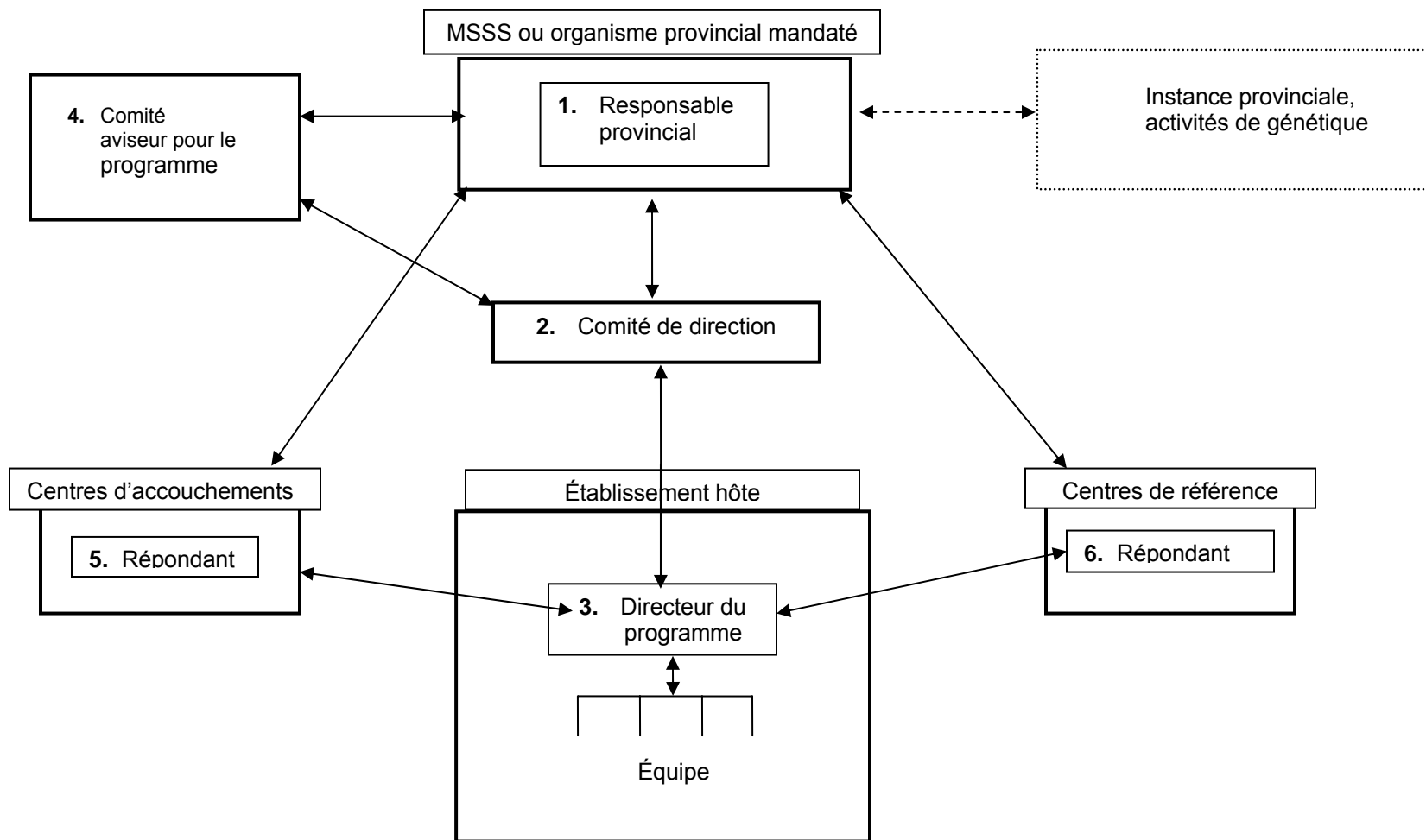
Enfin, en ce qui a trait à l'imputabilité et à la reddition de compte, le programme ne rencontre aucun des quatre critères identifiés dans la littérature. Nous sommes en présence d'un programme orphelin, sans réel responsable, interlocuteur ou répondant au niveau provincial, situé à l'intérieur d'une structure organisationnelle à vocation multiple et où les responsabilités en fonction du programme sont implicites pour ne pas dire inexistantes. Le processus décisionnel existant au sein du programme de dépistage est plus ou moins

transparent, chacun s'attribuant la responsabilité d'une partie des décisions, sans trop connaître clairement son rôle et ses responsabilités envers le programme. Cette situation gruge beaucoup d'énergie chez les gestionnaires et influence l'ensemble des mécanismes de prise de décision (financement, cadre budgétaire, gestion des ressources). Cette situation est difficilement contrôlable pour l'établissement hôte qui ne ferait qu'honorer les factures présentées par l'équipe de dépistage. De plus, les responsabilités n'étant pas clairement déterminées au niveau des divers établissements impliqués, de l'équipe de dépistage, ainsi que des intervenantes dans les centres d'accouchements, cela rend quasi impossible l'exercice d'une imputabilité réelle sur les objectifs, la bonne marche, l'optimisation de la performance et le développement du programme de dépistage dans son ensemble.

Certains qualifient d'imputabilité verticale le fait que l'équipe du programme de dépistage relève, administrativement, du biochimiste clinique. Or, il n'existe aucun mécanisme formel d'évaluation des résultats et, de plus, les descriptions de fonction demeurent imprécises ou incomplètes, ne reflétant pas la réalité des actes posés. On ne peut donc associer ce lien d'autorité à une forme d'imputabilité verticale (imputabilité que nous pourrions qualifier d'administrative). Ce manque d'imputabilité (il serait plus exact de parler ici de responsabilité) existe également à l'horizontal, entre l'équipe du programme de dépistage et les divers partenaires entourant le programme (centres d'accouchements, le personnel de ces centres, les intervenants du MSSS, du CHUQ et du CHUS, les centres de référence).

Indépendamment des recommandations que nous pouvons formuler pour le programme québécois de dépistage sanguin, nous proposons ci-après une nouvelle façon de concevoir l'environnement organisationnel du programme (voir la figure 9) permettant, notamment, de clarifier le partage des responsabilités qui pourrait être appliqué auprès des diverses instances concernées.

Figure 9 – Proposition d'un environnement organisationnel pour le programme québécois de dépistage sanguin



Proposition de partage des responsabilités

1. *Responsable provincial*

Est responsable des éléments suivants :

- Raison d'être du programme
- Vision
- Financement
- Performance globale
- Définition des responsabilités des établissements impliqués
- Visibilité du programme auprès du public
- Plan d'évaluation du programme

2. *Comité de direction du programme (composé de représentants de l'équipe centrale incluant le directeur du programme, des centres de référence, des centres d'accouchements)*

Est responsable de l'ensemble des décisions de gestion du programme et du suivi auprès des répondants des centres d'accouchements et de référence :

- Planification d'un plan pluriannuel de développement (orientations, objectifs, indicateurs de production, d'effets et d'impacts)
- Détermination des priorités
- Identification et détermination des mécanismes d'assurance qualité :
 - définition des rôles et responsabilités des intervenants dans le programme (personnel de l'équipe centrale et répondants des centres)
 - vérification de la conformité des actes en fonction des normes de qualité
 - mécanismes d'échange (appels, réunions, rapports, etc.) et de suivi des résultats atteints par les centres
 - évaluation et standardisation des protocoles et des techniques utilisés
 - formation continue du personnel de l'équipe centrale et des répondants
 - information pertinente transmise aux parents
- Consultation du personnel sur les besoins du programme

3. *Directeur du programme*

Préside le comité de direction et est responsable de la gestion quotidienne du programme :

- Mise en oeuvre du plan de développement
- Mise en place des mécanismes d'assurance qualité, du suivi et de l'évaluation
- Gestion du personnel de l'équipe centrale du programme

- Gestion budgétaire
4. *Comité aviseur (est composé d'experts de différentes disciplines reliées aux activités du programme de dépistage, d'un représentant du MSSS et de représentants du public)*

Émet des avis au responsable provincial et au comité de direction du programme. Objet des avis :

- Ajouts de maladies
- Technologies utilisées
- Consentement des parents
- Protocoles et techniques utilisés à toutes les étapes et dans toutes les composantes du programme de dépistage sanguin
- Politique de conservation (durée, raisons, conditions de conservation) et d'utilisation secondaire des échantillons sanguins entreposés
- Tout autre sujet à caractère professionnel, à la demande du responsable provincial ou du comité de direction

Pour rencontrer ses responsabilités, le comité aviseur peut demander qu'un comité *ad hoc*, composé d'experts de disciplines spécifiques, soit formé et ait pour mandat d'étudier l'un ou l'autre des sujets à caractère professionnel concernant le programme de dépistage sanguin.

5. et 6. *Répondants des centres (une personne en autorité ou mandatée par celle-ci)*

Assurent les liens de communication entre l'équipe de dépistage et le centre (d'accouchements, de référence) :

- Informe le personnel du centre sur la quantité et la qualité des activités à réaliser (protocoles, normes, etc.) dans le cadre du programme de dépistage
- S'assure que les informations nécessaires à l'accomplissement des actes par le personnel ont été transmises correctement et, si nécessaire, qu'une formation pertinente soit disponible
- Informe le comité de direction du programme et la direction du centre des résultats quantitatifs et qualitatifs des actes accomplis dans le cadre des activités du programme.

RÉFÉRENCES

- (1) Jacob R, Laflamme N. *Programme québécois de dépistage sanguin des maladies génétiques du nouveau-né*, Devis d'évaluation. Direction Systèmes de soins et services, Institut national de santé publique du Québec, Québec, 27 octobre 2004, 11 p.
- (2) National Screening Committee. The NSC Criteria, The criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme, 2 p.
http://www.doh.gov.uk/nsc/library/lib_ind.htm
- (3) Nuffield Institute for Health. Quality management for screening : Report to the National Screening Committee, University of Leeds, UK, 1999, 133 p.
- (4) International Society for Neonatal Screening. ISNS General Guidelines for Neonatal Screening, 5 p. <http://isns-neoscreening.org/FactSheets/Guidelines.htm>
- (5) The Human Genetics Society of Australasia - The Royal Australasian College of Physicians (HGSA-RACP) Newborn Screening Policy 2004.
<http://www.hgsa.com.au/Word/HGSApolicyStatementNewbornScreening0204-18.03.04.doc>
- (6) American College of Medical Genetics. Newborn screening : toward a uniform screening panel and system, 2005, 329 p.
<ftp://ftp.hrsa.gov/mchb/genetics/screeningdraftformemmet.pdf>
- (7) Communication personnelle avec Madame Linda Vallée, chef du Service des opérations comptables au CHUS, novembre 2005.
- (8) UK Newborn Screening Programme Centre. Newborn blood spot screening in the UK. Policies and Standards, 2005, <http://www.newbornscreening-bloodspot.org.uk>
- (9) Task Force on Life and the Law, Genetic testing and screening in the age of genomic medicine, 21 p., <http://www.health.state.ny.us/nysdoh/taskfcr/screening.htm>
- (10) CPMQ. Extrait du Bulletin, Vol. xiv, No 1, février 1974, p. 9-10.
- (11) Lettre de la Corporation professionnelle des médecins du Québec adressée aux présidents des Conseils des médecins, dentistes et pharmaciens des centres hospitaliers du Québec, signée par le docteur A Roy, Président-secrétaire général, 29 août 1985.

- (12) Bourbeau D. Normes relatives aux examens de dépistage chez certains patients hospitalisés (parturientes, nouveau-nés, malades devant subir une anesthésie générale, épidurale, rachidienne ou causale). Comité ad hoc composé des docteurs D Bourbeau, F Turcotte, M-C Lemonnier, A Papageorgiou et L Perreault pour le Comité d'inspection professionnelle de la Corporation professionnelle des médecins du Québec, Montréal, 1^{er} juin 1992, 2 p.
- (13) Lettre de l'Association des anesthésistes-réanimateurs du Québec adressée au docteur A Lapierre, Secrétaire général adjoint, Corporation professionnelle des médecins du Québec, signée par le docteur J Demers, Président, 11 septembre 1992.
- (14) Lettre de l'Association des pédiatres du Québec adressée au docteur A Lapierre, Secrétaire général adjoint, Corporation professionnelle des médecins du Québec, signée par le docteur M Guay, Président, 25 septembre 1992.
- (15) Lettre de la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec adressée au docteur A Lapierre, Secrétaire général adjoint, Corporation professionnelle des médecins du Québec, signée par le docteur G des Rosiers, Directeur de la formation professionnelle, 6 octobre 1992.
- (16) Lettre du CHU Sainte-Justine adressée au docteur J Brière, Corporation professionnelle des médecins du Québec, signée par le docteur SB Melançon, Professeur de pédiatrie et Chef du service de génétique médicale, 16 décembre 1992.
- (17) Lettre de la Direction des affaires juridiques, Santé et Services sociaux, Direction générale des affaires juridiques, ministère de la Justice adressée à monsieur É Laplante, Secrétaire, Comité consultatif en médecine génétique, signée par m^e S Ouellet, avocate, 14 juillet 1993.
- (18) Lettre de la Corporation professionnelle des médecins du Québec adressée au docteur SB Melançon, Chef du service de génétique médicale, CHU Sainte-Justine, signée par le docteur J Brière, Secrétaire général adjoint, 8 janvier 1993.
- (19) Lettre de Pouliot, Caron, Prévost, Bélisle, Galarneau, avocats, adressée au docteur J Brière, Secrétaire général adjoint, Corporation professionnelle des médecins du Québec, signée par m^e G Pouliot, avocat, 5 avril 1994.
- (20) Collège des médecins du Québec. *Normes relatives aux examens de dépistage chez certains patients hospitalisés*, Le Collège, vol. xxxv, No 1, avril 1995.
- (21) Lettre du Réseau de médecine génétique du Québec adressée au docteur A Roy, Président, Corporation professionnelle des médecins du Québec, signée par le docteur C Laberge et madame BM Knoppers, 5 février 1993.

- (22) Université de Montréal. Les banques de sang soulèvent des questions, Forum, Édition du 4 avril 2005, Vol. xxxix, No 27, 3 p.
<http://www.iforum.umontreal.ca/Forum/article4616.htm>
- (23) Wildeman S et Downie J. Dépistage néonatal des affections génétiques et métaboliques, La question du choix des parents, automne 2001, p. 58-67.
<http://www.isuma.net>
- (24) Laberge C, Kharaboyan L et Avard D. Le dépistage des nouveau-nés, le consentement, et la mise en banque, GenEdit, Volume II, no 3, 2004, 17 p.
<http://www.humgen.umontreal.ca/int/GE/fr/2004-3Fr.pdf>
- (25) Mandl, KD, Feit S, Larson C et Kohane, IS. Newborn Screening Program Practices in the United States : Notification, Research, and Consent, in Pediatrics, Vol. 109, No 2, February 2002, p. 269-273.
<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/109/2/269?maxtoshow=&HITS=10>
- (26) Birkel BS, Panny SR and al. Title V Maternal and Child Health Services Block Grant Application Federal Fiscal Year 2002, Submitted July 2001, Maryland Department of Health and Mental Hygiene, Maryland.
<http://www.pha.state.md.us/och/pdf/titlev2002.pdf>
- (27) Moy R, Benjamin, GC and Glendening, PN. Title V Maternal and Child Health Block Grant Application FFY 2001, Submitted July 15, 2000, Community and Public Health Administration, Maryland Department of Health and Mental Hygiene.
<http://www.fha.state.md.us/och/pdf/titlev2001.pdf>
- (28) RMGQ. Dépistage de maladies métaboliques héréditaires, Instructions au médecin pour le prélèvement de sang. Carton rédigé en français et en anglais en mode recto-verso. Non daté. RPC-11-12-13-14 (12).
- (29) RMGQ. Le prélèvement de sang sur papier buvard (2 heures ou plus après un boire). Document non daté, 2 p.
- (30) RMGQ, MEMORANDUM ayant pour sujet : Prélèvements sanguins sur papier buvard pour le dépistage néonatal, signé par le docteur Claude Laberge, Responsable, *Programme de dépistage sanguin*, 4 juin 2003.
- (31) Therrell BL, Hannon WH, Pass KA et al. Guidelines for the Retention, Storage, and Use of Residual Dried Blood Spot Samples after Newborn Screening Analysis : Statement of the Council of Regional Networks for Genetic Services – USA CORN, in Biochemical and molecular medicine, 57:116-124 (1996), article No 0017.
- (32) British Columbia, Reproductive care program, Neonatal guideline 9 Newborn Screening, novembre 1999, 5 p. www.rcp.gov.bc.ca/guidelines.htm

- (33) MSSS, Programme national de santé publique 2003-2012, sous la direction de R Massé et L Gilbert, Direction générale de la santé publique, Québec, 2003, 126 p.

CONCLUSION

Le *Programme québécois de dépistage sanguin des maladies génétiques chez le nouveau-né* existe depuis 1969, à la suite du dynamisme de médecins et chercheurs québécois qui partageaient, sur le plan international, des objectifs communs d'avancées médicales et scientifiques pour le mieux-être des nouveau-nés. Si le dépistage de la phénylcétonurie et de l'hypothyroïdie congénitale s'inscrit dans les programmes de dépistage néonataux de nombreux pays industrialisés depuis les années '60, celui de la tyrosinémie y est moins présent, probablement en raison de l'incidence de la maladie beaucoup moins élevée ailleurs qu'au Québec.

Le programme québécois réalise donc le dépistage de la phénylcétonurie depuis 1969, de la tyrosinémie depuis 1970 et de l'hypothyroïdie congénitale depuis 1974; dans ce dernier cas, ce fut à la suite du développement d'une méthode de dépistage par le docteur Jean H. Dussault du CHUL qui fut adoptée sur le plan mondial.

Quant à la pertinence de dépister ces maladies, la documentation scientifique en a fait la démonstration pour la phénylcétonurie et l'hypothyroïdie. En se basant sur les critères formulés par le *National Screening Committee (NSC)* qui permettent d'apprécier l'ampleur du problème de santé, la validité, précision et sécurité des tests utilisés, la reconnaissance de traitements efficaces et l'efficacité du programme de dépistage mis en place, l'évaluation a révélé que les deux maladies rencontrent l'ensemble de ces critères. Par contre, concernant la tyrosinémie, la documentation scientifique de certains critères de pertinence reste partielle. Notamment, aucun guide spécifique pour le diagnostic de la tyrosinémie, son traitement et le suivi à offrir aux patients n'est publié par des organismes reconnus autres que québécois. En effet, de tels guides sont disponibles au Québec alors que deux des partenaires du programme de dépistage sont reconnus comme Centre d'expertise et de référence pour le dépistage et le suivi des enfants tyrosinémiques au niveau international. Tel que mentionné, la maladie présente une plus faible incidence ailleurs dans le monde qu'au Québec, tandis que le programme québécois a développé une méthode de dépistage et d'analyse de la tyrosinémie valide et précise. Cependant, malgré les bénéfices importants associés au traitement de la maladie et identifiés dans le cadre de l'étude pan-québécoise en cours à Montréal, les données portant sur les effets des traitements à long terme sont limitées dû à l'introduction assez récente du NTBC et l'impact sur la survie des enfants tyrosinémiques demeure incertain. S'il y a suffisamment de données favorables et très significatives pour continuer le dépistage de cette maladie, il est évidemment nécessaire d'en connaître plus sur certains critères majeurs de pertinence et la recherche demeure importante à ce chapitre.

Quant à la performance du programme québécois de dépistage, dans l'ensemble, il ressort que le programme atteint les objectifs poursuivis, c'est-à-dire identifier et faire traiter rapidement tous les enfants malades, tout en minimisant les effets néfastes du dépistage. En effet, le programme actuel permet d'identifier tous les enfants atteints de l'une ou l'autre des trois maladies en minimisant le nombre de faux positifs. Par ailleurs, tous les enfants atteints sont effectivement pris en charge par un médecin d'un centre de référence. Toutefois, lorsqu'on regarde plus en détail les différentes composantes du programme, à la lumière des

lignes directrices et normes formulées par les organismes nationaux et internationaux en matière de performance d'un programme de dépistage néonatal, quelques lacunes sont soulevées.

De fait, il n'y a pas de ligne directrice claire énoncée concernant la clientèle ciblée par le programme, soit les nouveau-nés nés en sol québécois, dans les centres hospitaliers et dans les maisons de naissances. Le programme ne prévoit pas non plus de mécanismes pour rejoindre les nouveau-nés qui n'entrent pas dans le programme de dépistage selon les processus habituels, c'est-à-dire les enfants nés à domicile, les enfants de l'adoption internationale, les enfants de parents venant s'établir au Québec et les enfants de parents résidents québécois nés dans des hôpitaux ontariens qui offrent le dépistage de la PCU et de l'HC mais non de la tyrosinémie. Il n'y a pas de ligne directrice énoncée par le programme concernant l'information à transmettre aux parents à propos des tests de dépistage et destinée à pallier à l'absence de consentement explicite; une situation unique au Québec puisque la pratique du dépistage de routine, systématique, est légitimée par le Collège des médecins du Québec. Le droit des parents à s'opposer aux tests de dépistage ne fait pas toujours partie des options offertes alors que la philosophie préconisée par les programmes de santé publique, ces dernières années, vise le respect de l'autonomie individuelle. Également, bien qu'il y ait des lignes directrices entourant la façon de faire le prélèvement sanguin, ce sont les mécanismes de contrôle de qualité entourant ces prélèvements (réduction des prélèvements non conformes), de même que l'identification des nouveau-nés manqués par le programme qui sont absents.

Le programme a démontré une performance certaine en ce qui concerne le délai le plus important du programme, soit celui qui s'étend de la naissance à la prise en charge précoce des enfants diagnostiqués positifs. Bien qu'aucune ligne directrice explicite et aucune norme de performance ne soit établie formellement, tous les enfants ayant nécessité un seul prélèvement ont été pris en charge / traités à l'intérieur de 21 jours de vie, tel que préconisé par d'autres pays. D'autre part, des lignes directrices ont été émises concernant les délais d'envoi et d'analyse des échantillons reçus au laboratoire mais ces délais, en particulier le délai entre l'envoi et la réception du prélèvement, ne sont pas toujours rencontrés. Cette situation pourrait être problématique si elle touchait les enfants atteints, ce qui n'était pas vraiment le cas dans l'année évaluée.

Le système d'information du programme doit contenir des informations précises et objectives, recueillies et calculées de façon consistante, dans un but d'optimisation des processus et de l'atteinte des objectifs. Le système de surveillance doit aussi permettre d'identifier les problèmes potentiels entourant le fonctionnement du programme pour pouvoir y remédier dans les plus brefs délais. Or, pour cet élément du programme comme pour d'autres, de nombreuses lacunes ont été soulevées. Le système d'information présente des lacunes importantes au niveau de la définition et de la précision de plusieurs variables qui y sont enregistrées, ainsi que de la faible documentation s'y rattachant. Les faiblesses du système d'information sont connues du personnel informatique depuis longtemps mais, faute de temps et de ressources, les améliorations souhaitées n'ont pu être apportées. Également, parmi les nombreuses informations qui pourraient témoigner de la performance du programme et qui sont manquantes dans ce système d'information, on remarque l'absence

de variables relatives au traitement. Ainsi, le système ne permet pas davantage la mesure de performance du programme de dépistage en ce qui a trait au but ultime qui consiste à réduire la morbidité et la mortalité associées à ces maladies.

Quant aux lignes directrices à définir et aux mécanismes à mettre en place pour la viabilité du programme, en se basant sur des critères d'appréciation formulés par le NSC et d'autres organismes reconnus sur les plans national et international, l'évaluation a démontré, une fois de plus, de nombreuses lacunes. Le programme de dépistage ne dispose d'aucun cadre de gestion de ses ressources ni d'aucune structure externe pour la prise de décision des grands paramètres. Nous sommes en présence d'un programme orphelin. Le processus décisionnel existant au sein du programme est loin d'être transparent et cette situation influence l'ensemble des mécanismes de prise de décision. Les responsabilités des diverses personnes et instances impliquées n'étant pas clairement déterminées, cela rend quasi impossible l'exercice d'une imputabilité réelle sur les objectifs, la bonne marche, l'optimisation de la performance et le développement du programme de dépistage.

Le financement du programme suffit tout juste au maintien précaire de ses modalités de fonctionnement actuelles. Au fil des années, l'absence d'ajustements budgétaires a nui à l'amélioration du fonctionnement général du programme, de ses outils de travail et l'a empêché de se tenir à l'affût des changements scientifiques et technologiques qui ont cours. Aujourd'hui, le programme québécois accuse un retard certain dans l'évaluation de la pertinence de dépister d'autres maladies dans le cadre du dépistage néonatal. Bien que le choix de maladies à dépister dans les provinces voisines et dans d'autres pays ne soit pas toujours basé sur des données probantes, la pertinence de chacune des maladies potentielles à ajouter au programme québécois de dépistage nécessitera une évaluation en profondeur avant d'envisager toute extension du programme. D'autre part, la pertinence de recourir à la spectrométrie de masse en tandem (SM/SM) dans le cadre du dépistage néonatal fait déjà l'objet d'un mandat indépendant donné à l'AETMIS et provenant du MSSS. Outre sa bonne performance pour certains tests, l'avantage de cette technologie se situe principalement au niveau de sa capacité de couvrir, en une seule étape analytique, une plus grande quantité de maladies (si jugées pertinentes à dépister au préalable), et ce, à moindre coût.

Par contre, dans l'éventualité où le programme québécois serait appelé à ajouter des maladies à dépister, toute la procédure actuelle entourant les façons de faire au regard des trois maladies dépistées, incluant tout l'aspect information du public, des parents concernés par le dépistage, la technologie utilisée pour les tests de dépistage, de même que l'obtention d'un consentement résultant d'un choix éclairé et la reconnaissance d'un droit de refus est à bonifier. En effet, dans l'éventualité d'ajouter au programme des maladies à dépister ou d'en modifier des composantes, tous ces éléments devront être réexaminés à la lumière des nouveaux enjeux légaux et éthiques que ces changements ne manqueront pas de soulever.

Bref, ce rapport global d'évaluation a démontré que les choix passés du programme de dépistage sont pertinents; les maladies dépistées sont appuyées de données probantes (à tout le moins au Québec pour ce qui est de la tyrosinémie), les tests sont valides, les traitements efficaces et le programme répond aux critères d'appréciation de la pertinence

mis à jour par le *National Screening Committee* du Royaume-Uni. Les performances du programme de dépistage sont relativement bonnes en ce qui a trait à la couverture de la clientèle cible qui avoisine les 100 %, aux prélèvements sanguins qui sont de qualité, aux délais qui permettent l'atteinte des objectifs du programme, lesquels consistent à identifier, dépister, référer et assurer la prise en charge précoce des enfants atteints de l'une ou l'autre des maladies. Mais à plusieurs égards, que ce soit au niveau du système d'information, de l'assurance qualité, du cadre de gestion et de l'imputabilité du programme, plusieurs maillons de la chaîne sont faibles, les conditions d'exercice sont relativement précaires et nécessitent des ajustements à court terme pour ne pas entraver la viabilité et la performance globale du *Programme québécois de dépistage sanguin des maladies génétiques chez le nouveau-né*.

RECOMMANDATIONS

Au terme de cette évaluation globale du programme québécois de dépistage sanguin néonatal, dans ses volets de pertinence des maladies dépistées, de performance et de viabilité du programme lui-même, nous formulons deux recommandations générales:

1. Que le ministère de la Santé et des Services sociaux dote le programme d'un cadre de référence complet qui lui confère officiellement le statut de programme de santé publique. Ce cadre de référence devrait être développé en collaboration avec les parents, les professionnels de santé et un comité aviseur composé d'experts de toutes les disciplines concernées.
2. Que le ministère de la Santé et des Services sociaux initie une démarche pour faire évaluer la pertinence d'ajouter d'autres maladies à dépister chez le nouveau-né.

Le cadre de référence doit préciser les grands paramètres du programme :

- but et objectifs visés
- population cible
- maladies à dépister
- lignes directrices et mécanismes de contrôle concernant toutes les composantes et activités du programme : accès au dépistage, information aux parents et consentement, tests de dépistage à utiliser, système d'information permettant le monitoring adéquat des activités, durée et conditions de conservation des échantillons sanguins, utilisation secondaire de ces échantillons, protocoles de référence, de diagnostic, de prise en charge et de suivi des enfants atteints
- indicateurs de résultats, cibles à atteindre, normes à rencontrer
- modalités de financement
- cadre de gestion des ressources
- environnement organisationnel et description des rôles et responsabilités des instances créées, clarifiant l'imputabilité et la reddition de compte
- mécanismes d'évaluation et d'amélioration continues du programme
- activités pour le développement futur du programme
- activités de recherche scientifique et technologique

En vue de faciliter les travaux entourant l'élaboration du cadre de référence pour le programme, nous formulons des recommandations spécifiques qui portent sur les éléments du programme devant être corrigés ou pouvant être améliorés. Les recommandations de la Section A sont qualifiées de transitoires à l'élaboration complète du cadre de référence en ce sens qu'elles peuvent être appliquées au programme de dépistage sanguin assez rapidement et sans grands investissements supplémentaires de ressources. Bien que les autres recommandations nous apparaissent toutes aussi importantes, leur mise en œuvre requiert des investissements que notre travail n'a pas permis de déterminer. Toutefois, l'évaluation a

mis au jour un montant d'argent identifié et réservé pour le dépistage génétique, non dépensé et accumulé en fiducie depuis une dizaine d'années, qui pourrait éventuellement servir pour les besoins de développement ponctuels du programme de dépistage.

SECTION A – RECOMMANDATIONS TRANSITOIRES

Concernant les activités de dépistage actuelles

3. Poursuivre le dépistage néonatal sanguin pour les trois maladies présentement dépistées (PCU, HC et TYR). Toutefois, les activités concernant le dépistage de la TYR devraient être appuyées par des recherches visant à fournir l'information manquante pour juger, en toute connaissance de cause, de la pertinence des activités de dépistage.

À propos des tests ou méthodes de dépistage

4. Conserver les méthodes actuelles qui sont simples, valides et précises.
5. Poursuivre la recherche, ou du moins la veille technologique, pour s'assurer de l'utilisation des méthodes de dépistage optimales.

À propos des traitements utilisés

6. Poursuivre la recherche, ou du moins la veille technologique, pour s'assurer de l'utilisation des traitements optimaux, particulièrement au niveau de la tyrosinémie où il y a place à l'amélioration.

Concernant les grands paramètres du programme

7. Que la vocation provinciale du programme soit maintenue et que son caractère de santé publique soit officiellement reconnu.

À propos des processus décisionnels

8. Que le responsable provincial conçoive un environnement organisationnel pour le programme qui clarifie le partage des responsabilités, les fonctions de gestion, les lignes d'imputabilité et de reddition de compte de chacune des instances et partenaires impliqués dans le processus entier de dépistage, de référence et de traitement (voir l'environnement organisationnel suggéré à la figure 9).
9. Qu'une personne au niveau provincial soit responsable et imputable de l'ensemble du programme (raison d'être, vision, financement, performance globale, responsabilités des établissements, visibilité auprès du public, évaluation). Le responsable provincial pourra en référer au comité aviseur.
10. Que les grands paramètres professionnels reliés au programme (ajout de maladies, technologies à utiliser, etc.) soient proposés aux autorités compétentes par un comité aviseur à créer et dont les membres sont retenus pour leur expertise professionnelle (généticiens, épidémiologistes, médecins biochimistes, pédiatres, éthiciens, experts de la santé publique, etc.), de même que de représentants de la population et d'un représentant du MSSS. Ce comité pourrait éventuellement coordonner ses activités, au niveau national, à celles concernant la génétique.

11. Que le programme soit administré par un comité de direction à mettre en place et qui sera responsable de l'ensemble des décisions de gestion et du suivi à effectuer auprès des nouveau-nés dépistés positifs. Ce comité devrait être composé du directeur du programme et de membres ayant une connaissance de chaque étape du programme, tels que des représentants des centres d'accouchements, du laboratoire central et des centres de référence. Il est essentiel d'inclure dans ce comité à la fois des personnes impliquées dans le développement et l'utilisation des technologies de dépistage et des experts dans la prise en charge des conditions dépistées.
12. Que le comité de direction élabore, en collaboration avec le comité aviseur et les principaux intervenants du programme, un plan de développement à moyen terme, afin d'offrir des services adaptés aux nouvelles réalités de l'environnement et de se doter d'une vision cohérente et attirante de l'avenir du programme.

Concernant l'imputabilité et la reddition de compte

13. Que le responsable provincial du programme définisse les rôles et les responsabilités de l'ensemble des organismes et comités impliqués dans le programme : MSSS, établissement hôte, centres d'accouchements, centres de référence, comité de direction, comité aviseur.
14. Que le comité de direction s'assure qu'une définition des rôles et des responsabilités existe et représente la réalité pour l'ensemble des intervenants au programme, soit le personnel du programme, de l'établissement hôte impliqué dans le programme, les répondants des centres d'accouchements et des centres de référence, etc.
15. Que le comité de direction élabore les mécanismes nécessaires (responsabilité établie, objectifs, suivi, appréciation, rétroaction) à la pratique de l'imputabilité, sans trop alourdir ou bureaucratiser le programme pour le personnel du programme et les répondants régionaux dans les établissements.

À propos des mécanismes de financement et du cadre budgétaire

16. Que les responsabilités liées au financement soient clairement déterminées par le responsable provincial du programme, et ce, pour l'ensemble des intervenants concernés par le programme.
17. Que le financement actuel soit révisé en fonction des nouveaux paramètres définis pour le programme, qu'il soit dédié et acheminé directement au comité de direction du programme.
18. Que le budget alloué au programme demeure suivi à l'intérieur d'un poste budgétaire unique.
19. Que le comité de direction consulte le personnel du programme et les partenaires impliqués sur les besoins réels et sur les améliorations à apporter au financement du programme.

Concernant le cadre de gestion des ressources

20. Que le comité de direction vérifie que les fonctions de travail et les responsabilités soient clairement définies pour l'ensemble des intervenants impliqués dans le programme, soit l'équipe du programme, les répondants des centres d'accouchements et des centres de référence.
21. Que le comité de direction implante progressivement un mode de gestion axé sur les résultats : établissement d'objectifs annuels, d'attentes significatives, de mécanismes de suivi et de mobilisation, d'une reddition de compte et d'une valorisation du personnel.
22. À l'étape du dépistage, que les opérations du programme demeurent centralisées dans un établissement universitaire.

SECTION B – AUTRES RECOMMANDATIONS SPÉCIFIQUES POUR LE CADRE DE RÉFÉRENCE

Concernant les composantes du programme

À propos de la clientèle ciblée par le programme

23. Clarifier la population cible, en particulier en ce qui concerne les enfants arrivant au Québec via l'adoption internationale, les immigrants et les enfants nés en Ontario de parents résidents québécois. Le responsable provincial pourra en référer au comité aviseur.
24. Concevoir une procédure standard concernant les nouveau-nés nés à domicile, dont la mère n'aurait pas été suivie par une sage-femme, ainsi que pour les autres groupes particuliers que l'on désire inclure dans la population cible (c'est-à-dire les nouveau-nés qui ne passent pas par les mécanismes habituels de dépistage). Ce qui impliquera, éventuellement, de former le personnel qui aura à rencontrer ces groupes de population pour les informer et les orienter vers le programme de dépistage.
25. Mettre en place un mécanisme dans chaque établissement de naissances pour être en mesure de connaître le nombre exact de nouveau-nés qui y naissent et de connaître leur statut de « participation » au programme, c'est-à-dire différencier les nouveau-nés testés, non testés pour cause de refus, décédés, transférés dans un autre établissement, avec départ précoce ou autre, afin de permettre d'identifier les nouveau-nés « manqués » par le dépistage et de les relancer le plus rapidement possible.

À propos de l'information aux parents/consentement

26. Établir une politique claire concernant l'information aux parents et le consentement, comprenant :
 - La détermination d'une « procédure » et la définition de « lignes directrices » claires quant au contenu et à la diffusion de cette information de façon systématique (verbale et écrite).
 - L'assurance que l'information pertinente, de qualité et accessible à la population ciblée est transmise aux parents au moment opportun, afin qu'ils puissent exprimer, s'ils le désirent, leur opposition à la procédure. Ce moment opportun,

dans un contexte optimal, se situe pendant la grossesse (généralement au 3^e trimestre). Dans un contexte minimal à respecter, il nous semble essentiel que l'information soit transmise avant de procéder au prélèvement.

- La mise à jour régulière du dépliant portant sur les activités de dépistage du programme.
 - L'assurance que l'ensemble des professionnels de santé concernés ont une formation appropriée et suffisante pour informer les parents et leur permettre de faire un choix éclairé.
27. En ce sens, que le comité de direction s'assure de la mise en place et du fonctionnement des mécanismes nécessaires à une formation de qualité des répondants des centres d'accouchements et des centres de référence.
 28. Que le comité de direction identifie, à l'intérieur du programme de dépistage, une personne responsable de l'information aux usagers et aux partenaires du programme, afin d'assurer une standardisation des procédures de traitement de l'information, de vérifier la qualité des informations transmises et le degré de satisfaction des usagers au regard des mécanismes existants.
 29. Que le comité de direction rende explicite la politique actuelle du programme concernant le consentement implicite pour les tests de dépistage. Advenant l'utilisation possible des informations conservées pour des fins de recherche et advenant l'ajout de maladies au programme de dépistage sanguin, cette politique devra être révisée.
 30. Mettre en place dans les centres d'accouchements un mécanisme pour la transmission de l'information au laboratoire central concernant les nombres exacts de naissances, de prélèvements et de refus de la part des parents.

À propos du système d'information du programme

31. S'assurer que le choix et la définition des variables prévues dans le système d'information réfèrent à des catégories exhaustives et mutuellement exclusives.
32. Mettre en place un mécanisme pour identifier correctement, dans le système d'information du programme, les différentes clientèles rejointes. Par exemple, les bébés qui ne sont pas nés dans un centre d'accouchements du Québec et qui sont néanmoins dépistés par le programme.
33. S'assurer de pouvoir identifier facilement, dans le système d'information, un enfant atteint qui serait diagnostiqué en centre de référence suite à l'apparition de symptômes plutôt que par un dépistage au préalable par le programme.
34. Mieux documenter dans le système d'information les raisons de non-conformité des prélèvements.
35. Être capable de différencier facilement les prélèvements non conformes devenus conformes en raison des renseignements complétés, des prélèvements non conformes pour lesquels un 2^e prélèvement est requis.
36. Le programme de dépistage doit prévoir des mécanismes de suivi pour tout service ou test requis pour les nouveau-nés participant au dépistage et prévoir en conséquence les données à entrer dans le système d'information.

37. Clarifier et mettre par écrit la définition de toutes les variables retenues pour le système d'information et la façon de colliger dans le système.
38. Faciliter l'utilisation, dans le système d'information, de données telles que les « dates et heures » lors de la naissance de l'enfant et lors du prélèvement, de façon à pouvoir faire des calculs et statistiques plus précis lorsque nécessaire.
39. Que l'on révise les variables existantes de la banque de données en fonction des besoins de suivi, de l'évaluation de la performance du programme et de l'information nécessaire à l'élaboration d'indicateurs d'effets et d'impacts du programme.
40. Que la banque de données utilisée pour le traitement de l'information soit revue et adaptée en fonction d'une plus grande convivialité technique de son utilisation.

À propos des prélèvements sanguins

41. Que le comité aviseur examine la possibilité d'élargir les critères d'utilisation secondaire des échantillons sanguins à des fins de diagnostic, de recherche et/ou de surveillance, le cas échéant.
42. Que le comité de direction révise la politique de conservation des échantillons (durée, raisons et conditions de conservation), de même que l'utilisation secondaire des informations en fonction des recommandations proposées par le comité aviseur.
43. Que le comité de direction rende explicite la directive du programme retenue et entourant les modalités d'entreposage, de conservation et d'utilisation secondaire des échantillons sanguins.

À propos des délais

Le comité de direction doit :

44. Établir des normes pour les délais pour lesquels il n'y a pas de directives et de normes prévues.
45. Clarifier la directive à suivre pour l'âge au prélèvement, tant pour les prélèvements faits en maison de naissances qu'en milieu hospitalier.
46. Revoir avec les différents établissements leur façon de procéder pour l'envoi des prélèvements, de manière à mieux définir et à mettre en place des procédures qui permettront de diminuer le temps entre la prise de l'échantillon et la réception au laboratoire.
47. Identifier un répondant dans chacun des centres d'accouchements qui sera responsable de transmettre l'information échangée avec l'équipe de dépistage du programme et qui aura l'autorité nécessaire pour s'assurer du respect des directives et procédures émises par le programme.

À propos du diagnostic, du suivi et du traitement des enfants atteints

48. Que le comité de direction assume la responsabilité, dans le cas des enfants dépistés positivement, non seulement de référer l'enfant, mais également de vérifier que le suivi effectué par les centres de référence produit les résultats escomptés.
49. Que le comité de direction s'assure de la mise en place d'une standardisation de la procédure de diagnostic, de suivi et de traitement des enfants dépistés positifs, dans les centres de référence, afin de permettre au programme de répondre, à partir d'indicateurs d'effets et d'impacts, de sa raison d'être.

50. Que le comité de direction mette sur pied un mécanisme (ex. grille standardisée de collecte de données) pour faire le suivi des enfants traités/pris en charge afin d'évaluer l'observance des traitements et le succès thérapeutique.
51. Que le comité aviseur se penche sur la possibilité de déterminer les valeurs seuils de diagnostic et les protocoles à suivre à l'endroit des femmes en âge de procréer avec hyperphénylalaninémie.
52. Que le comité de direction mette sur pied un mécanisme pour s'assurer que les femmes enceintes avec hyperphénylalaninémie sont effectivement suivies pour les taux de PHE durant leur grossesse.
53. Que le comité de direction s'assure de l'identification, à l'intérieur des centres de référence, d'un(e) répondant(e) responsable de l'application adéquate des éléments du programme de dépistage.

Concernant l'amélioration continue du programme

Le comité de direction doit :

54. Mettre en place un mécanisme pour assurer une formation pertinente du personnel, tant au niveau des centres d'accouchements qu'au niveau du laboratoire central.
55. S'assurer de la formation continue du personnel du laboratoire, afin de répondre aux normes de qualité du dépistage et d'améliorer la qualité de leurs interventions.
56. Maintenir la production d'un rapport annuel en y ajoutant des paramètres identifiés importants (ex. : délai entre le prélèvement et l'envoi, délai entre l'envoi et la réception au laboratoire), s'assurer que tous les centres le reçoivent et que l'information est transmise aux personnes concernées en vue d'optimiser la performance du programme de dépistage.
57. Se doter de mécanismes et d'un système d'information et de monitoring efficace pour mesurer la performance du programme et la comparer avec les normes québécoises qui auront été déterminées. L'information devrait être précise et objective et doit être recueillie et calculée de façon consistante, dans un but d'optimisation des processus et de l'atteinte des objectifs. Le système d'information et de monitoring doit être en mesure d'identifier les problèmes potentiels pour permettre d'y remédier dans les plus brefs délais.
58. Élaborer des mécanismes continus d'échange et de rétroaction avec ses partenaires.

Concernant la recherche et les développements futurs pour le programme

59. Que le MSSS mette en place des mécanismes pour juger de la pertinence d'ajouter d'autres maladies au programme de dépistage sanguin. Pour ce faire, un comité *ad hoc* ou un organisme conseil pourrait être mandaté, et la réalisation de cette évaluation devrait être basée sur une liste de critères acceptés par la communauté scientifique, tels que les critères utilisés dans la présente évaluation.

ANNEXE 1

QUESTIONNAIRES UTILISÉS POUR L'ÉVALUATION

ANNEXE 1 – QUESTIONNAIRES UTILISÉS POUR L'ÉVALUATION

QUESTIONS D'ÉVALUATION DE VIABILITÉ

Programme québécois de dépistage sanguin des maladies génétiques chez le nouveau-né

Les questions d'enquête auprès des acteurs du programme peuvent être divisées en trois (3) thèmes. Les facteurs et éléments énumérés ne sont pas exhaustifs; ceux-ci servent à élaborer le (les) questionnaire(s) d'entrevue :

1. Cadre de gestion

- Mécanisme de financement et ressources
- Gestion budgétaire
- Gestion du personnel et de la performance
- Processus décisionnel concernant les grands paramètres du programme
- Vision prospective

2. Assurance qualité

- Normes et contrôle de qualité
- Information aux usagers et consentement aux tests
- Système d'analyse, de conservation des échantillons, d'accès et de récupération des données
- Évaluation de performance et mécanisme de rétroaction

3. Imputabilité et reddition de compte

- Principes et règles
- Imputabilité de la gestion financière et de la performance
- Imputabilité politique

1. Cadre de gestion

1.1 Mécanisme de financement et ressources

- Sources de financement du programme (principale, secondaire, récurrente, ponctuelle, etc.)? Qui décide? Comment?
- Autres moyens matériels et/ou humains? Qui décide? Comment?
- Variation des ressources depuis le lancement du programme? Pourquoi?

1.2 Gestion budgétaire

- Allocation à des charges particulières (fonds dédiés, ex. selon maladie, banque d'aliments,...)? Pourquoi? Comment?
- Élaboration et validation du budget, Qui? Comment?
- Voie d'attribution des ressources, Qui décide? Comment? Pourquoi?
- Principaux postes de charges et de revenus? Variation selon l'année? Pourquoi? Impacts sur la performance et la qualité des services?
- Comptabilité des frais liés à différentes fonctions (coordination de la prise en charge, banque d'aliments, accès au traitement,...)? Qui? Comment?

1.3 Gestion du personnel et de la performance

- Mode de gestion (par processus, par résultats, implication des acteurs,...)?
- Système de renforcement de performance (individuel, groupe, cadres, employés réguliers)?
- Optimisation des ressources? Qui décide des principales fonctions d'appréciation du rapport coût/qualité (coordination, qualité, soin, etc.)? Utilisation de ces appréciations (par exemple, comparaison des structures similaires)?

1.4 Processus décisionnel concernant l'établissement et/ou la modification des grands paramètres du programme. Qui décide et comment?

- Mission, buts, objectifs?
- Cible? Clientèles?
- Indicateurs de performance (de fonctionnement, de résultats, de satisfaction)? Valeurs ajoutées?
- Maladies à dépister? Protocoles et techniques de dépistage? Structure et organisation (définition des tâches et responsabilités, mode de fonctionnement, etc.)?
- Vision prospective (par exemple, évolution et adaptation aux besoins de l'environnement politico-socio-démographique)?

2. Assurance qualité

2.1 Normes et mécanisme de contrôle de qualité ?

2.2 Information aux usagers et consentement aux tests

- Type et contenu d'information aux parents? Qui décide, élabore, divulgue, révise? Quand et comment?
- Politiques relatives au consentement des parents? Responsable?
- Formation des acteurs? Endroit et personnes ressources (formateur)?

- 2.3 Système d'analyse et de conservation des échantillons, d'emmagasinage, d'accès et de récupération des données, d'utilisation pour la recherche? Responsable et comment établir des normes, protocoles? Encadrement et révision?
- 2.4 Évaluation de performance et mécanisme de rétroaction. Qui évalue et donne suite? Comment (fréquence, méthode, indicateurs,...)? Qualité totale? Valeurs ajoutées?

3. Imputabilité et reddition de compte

- 3.1 Principes et règles d'imputabilité: Responsable de l'établissement des règles? Suivi?
 - Fonction conseil et fonction de gestion?
 - Imputabilité verticale (niveau national, régional, local), horizontale (entre différents acteurs, organismes)?
- 3.2 Imputabilité de la gestion financière et de la performance (par exemple, résultats vs contrôle du financement) ?
- 3.3 Imputabilité politique (par exemple, dépistage systématique sans consentement)

QUESTIONNAIRE DÉTAILLÉ

PROGRAMME QUÉBÉCOIS DE DÉPISTAGE SANGUIN DES MALADIES GÉNÉTIQUES CHEZ LE NOUVEAU-NÉ (PDSMGN)

(Version du 2 novembre 2004)

▪ Nom du répondant : _____
▪ Poste : _____
▪ ORG : _____
▪ Tél., fax : _____
▪ Courriel : _____
▪ Date de l'entrevue : (j) _____ / (m) _____ / (a) _____

STRUCTURE DU QUESTIONNAIRE

1. CADRE DE GESTION

1.1 Mécanisme de financement et ressources :

Mécanisme de financement

- Décrivez le **mécanisme de financement** du programme : Comment le budget est-il **déterminé**? Est-il **récurrent**? Qui est **responsable** de la **budgetisation**? De l'**approbation**? Etc. Existe-t-il des **documents formels** sur la structure de financement et le processus budgétaire? :

- Ce **mécanisme** vous semble **judicieux** et **efficace**? A-t-il **changé** au fil des ans? En avez-vous un **droit de regard**? Si **oui**, comment et jusqu'à quel point? :

Ressources financières : Budget annuel et son évolution :

1. Budget (\$) de l'année courante 2004-2005 : _____ ;
2. Budget (\$) des cinq dernières années :
2003-2004 : _____ ; 2002-2003 : _____ ;
2001-2002 : _____ ; 2000-2001 : _____ ;
1999-2000 : _____ ;

3. Début du programme : an _____ ; montant (\$) : _____ ;

- Pourquoi **cette fluctuation**, s'il y en a? **Répercussion** sur le programme (personnel, clientèle, services offerts, intervenants, collaborateurs)? :

- Ce budget est-il **commun** ou partagé **à part égale** pour toutes les maladies à dépister? **Si non**, comment est-il départagé? Qui décide ce partage? :

Ressources humaines (personnel assigné au programme) :

1. Année courante 2004-05 : temps plein : _____ ; temps partiel : _____ ;

2. Cinq dernières années :

2003-2004 : _____ ; 2002-2003 : _____ ;

2001-2002 : _____ ; 2000-2001 : _____ ;

1999-2000 : _____ ;

3. Début du programme : an _____ ; _____ ;

Pourquoi cette **fluctuation / évolution**, s'il y en a? Cette fluctuation est-elle **uniforme** pour toutes les maladies dépistées? **Répercussion** sur le programme? :

Autres ressources et évolution :

- Y a-t-il **d'autres ressources** accordées au programme (matériel, alimentation, etc.)? **Comment** et **par qui** ces ressources sont-elles **déterminées**? Sont-elles **récurrentes**? Qui est **responsable** de l'attribution de ces ressources ? :

- Y a-t-il des **fluctuations**? Si oui, **pourquoi**? **Répercussion** sur le programme (clientèle, services offerts, intervenants locaux, intervenants régionaux et centraux, etc.)? :

1.2 Gestion budgétaire

- Selon vous, comment et par qui les **dépenses** sont-elles élaborées? Ont-elles **fluctuées** selon l'année? Si oui, pourquoi? :

- Existe-t-il des **charges particulières dédiées** à chacune des maladies ? Par qui et comment ont-elles été établies? :

- Selon vous, des frais / charges / dépenses sont-ils **comptabilisés selon différentes fonctions** (ex. : coordination, banque d'aliments, accès au traitement, etc.) ? :

- Y a-t-il des **revenus**? Si oui, comment sont-ils **comptabilisés** et **utilisés** ? :

1.3 Style de gestion du personnel et de la performance

Le volume d'activités annuel (nombre de tests réalisés, clients desservis) pour chacune des maladies à dépister fluctue-t-il de façon significative? Si oui, pourquoi cette fluctuation / évolution ? Quelques mesures ont-elles été entreprises? Qui décide de ces mesures? :

- Quel est le **mode de gestion** du personnel et de la performance ? (par participation, par résultats, par processus, etc.) :

- Existe-il un **système de renforcement** de la performance (ou de motivation) ? Si **oui**, est-il **uniforme** ou **différent** selon le type d'employé ou la catégorie d'emploi (cadre, employé régulier, professionnel, etc.)? Qui **élabore** et **met en place** ce système ? :

- Existe-il une **appréciation** du rapport **coût/qualité** des principales fonctions (coordination, qualité du prélèvement, soin, etc.) ? Si **oui**, qui décide du **choix** de ces fonctions ? Comment les **résultats** d'appréciation sont-ils utilisés (par exemple, pour comparer avec d'autres structures ou programmes) ? :

- Les **ressources** utilisées sont-elles optimisées ? Si **oui**, comment l'**optimisation** se fait-elle (méthode, moyens, suivi de résultats,...) ? :

Évolution du programme et processus décisionnel

Responsable du programme :

- Selon vous, quel a été l'**élément déclencheur** de ce programme? Comment a-t-il été **introduit** dans votre établissement? :

- Depuis quand êtes-vous **impliqué** dans le programme? En quoi consistent vos **principales activités** et votre **implication personnelle** dans le **programme** (depuis le début jusqu'à maintenant)? :

- Y a-t-il l'**implication / participation** de **différents acteurs et intervenants** (personnel interne, organismes collaborateurs externes, usagers) dans le processus décisionnel du programme? Si oui, de **quelle manière** et à **quel point**? :

- Existe-il une **description de tâche** claire pour tous les acteurs/intervenants? **Comment** et **par qui** les tâches sont-elles décrites? :

- Le programme **évolue-t-il** toujours dans la **même direction**? L'avez-vous **adapté** selon le contexte et son environnement? Quels sont vos constats sur l'**état actuel** du programme p/r à **celui souhaité**? Le cas échéant, pourquoi **cet écart**? Selon vous, comment faire pour **réduire** cet écart et **parvenir** à l'état souhaité? :

- **Quels** sont les **conditions / facteurs (+)** qui ont **favorisé** la **mise en place** et le **fonctionnement** du programme? :

- **Quels** sont les **facteurs (-)** qui ont **défavorisé** la **mise en place** et le **fonctionnement** du programme? :

- **Quels** ont été les **résultats / impacts** attribuables au programme? (pour la mère, l'enfant et leur famille, gouvernement, personnel, etc.)? :

Grands paramètres du programme :

- Existe-il des **missions, buts, objectifs précis** ? Si **oui**, comment et par qui sont-ils établis? Ont-ils été modifiés ou demeurés les mêmes? Sont-ils **convergen**ts ou **divergents** avec l'information affichée sur le **site internet** du MSSS? :

- Comment et par qui le **modèle de fonctionnement** (structure, protocole, définition de tâche et de responsabilité, etc.) a-t-il été choisi? :

- Quels sont les **bénéficiaires cibles** du programme? Ont-ils **évolu**é avec le temps? Qui **décide** de ce choix?

- Quelles sont les **maladies à dépister** au début du programme ? À l'heure actuelle? Comment **décider** qu'une maladie est **dépistée** ou **retirée** de la liste de dépistage? Pourquoi et par qui?

- Quels sont les **laboratoires** responsables des analyses? Quelles sont les **techniques** utilisées? Ces techniques sont-elles **mises à jour**? Si oui, par **qui** et **comment**? :

2. ASSURANCE QUALITÉ

Normes et Contrôle de qualité

- En général, le programme est-il **soutenu** par des **normes** et un **mécanisme de contrôle et d'assurance qualité** (explicite, implicite, national, international) ? Et en particulier, pour la formation scientifique et technologique des intervenants, l'analyse et conservation des échantillons, l'entretien d'équipement informatique et de système d'information, etc.? :

Information aux usagers et consentement aux tests

- Comment la **formation de départ** et la **formation continue** (s'il y en a) du personnel se déroulent-elles? Comment et par qui sont décidés **l'emplacement, le formateur, le type et le contenu** de la formation? :

- L'**éthique** et la **pression du public** sont-elles **anticipées** et **tenues compte** par les responsables du programme dans **l'établissement** ou la **modification** des normes et des critères d'éligibilité du dépistage? Si oui, comment et par qui ? :

- Y a-t-il une **procédure / politique formelle et écrite** concernant le **consentement de l'utilisateur** aux tests? Quelle **information, où et par qui** est-elle donnée à l'utilisateur? Le consentement est-il **obligatoire** et bien **documenté**? :

- Qui **décide** du **type** et du **contenu** de l'information donnée? Qui **élabore** et le **révise**? :

- Quelles sont les **attitudes** et **réactions** de l'utilisateur face au **consentement** demandé? :

Processus de dépistage et de la prise en charge médicale

- Y a-t-il une **procédure formelle et écrite** concernant le **prélèvement, la conservation et l'envoi de l'échantillon** de sang (uniforme, standard, ...)? Cette procédure est-elle **mise à jour**? Si oui, par **qui** et **comment**? :

- Y a-t-il une **procédure formelle et écrite** concernant la **réception et les protocoles d'analyse** de l'échantillon? Cette procédure est-elle **mise à jour**? Si oui, par **qui** et **comment** ? :

- **Comment** et **par qui** les **résultats de dépistage** sont-ils **validés, suivis et communiqués** aux principaux intéressés (par exemple, par rapport aux normes établies)? Existe-t-il des **documents** de suivi? :

- **Comment** et **par qui** sont déterminés la **durée, l'emplacement et les conditions de conservation des échantillons**? :

- **Comment** et **par qui** les **protocoles d'investigation diagnostique et la prise en charge** médicale sont-ils établis, communiqués et appliqués (par écrit, uniforme, standard, ...)? :

- **Comment** les **traitements requis** (incluant les banques d'aliments) sont-ils **disponibles et accessibles** aux patients? :

- **Comment et par qui le système d'information est-il organisé? Et de communication?** (centralisation / décentralisation, adéquation technique / logistique / ressources humaines, stockage informatisé ou sur papier, accès et traitement des données, etc.)? Le système est-il **bien documenté et convivial**? :

Évaluation de performance et mécanisme de rétroaction

- Existe-il un **processus d'évaluation** de performance en général, et de vos **tâches** en particulier?
 - Si **oui**, de **quelle manière** et par **qui** le programme et vos tâches sont-ils **évalués** (fréquence, méthode, indicateurs, etc.)?
 - Si **non**, croyez-vous que l'**évaluation** est **nécessaire**? **Comment** faire selon vous? :

3. IMPUTABILITÉ ET REDDITION DES COMPTES

Principes, politiques et règles d'imputabilité

- Selon vous, quels sont les **principes** sur lesquels **repose** le programme (par exemple, séparation des fonctions conseil / gestion) ? Comment et par qui ces principes ont-ils été établis / modifiés? :

- Existe-t-il des **politiques** et des **règles d'imputabilité** claires, bien communiquées pour **tous les intervenants** de tous les niveaux dans le programme (définition des tâches et responsabilités ; buts et objectifs à atteindre ; indicateur des résultats ; etc.)?

Comment et par qui ces règles ont-elles été **établies**? :

- Existe-t-il des **liens ou relations** concernant les **règles d'imputabilité « verticale »** (niveaux national, régional, provincial) ou « **horizontale** » (entre différents acteurs, organismes n'ayant pas de liens hiérarchiques)? Si oui, qui **décide** et **établit** ces liens?

Imputabilité de la gestion financière, de la performance et politique

- Selon vous, les **règles d'imputabilité** sont-elles basées sur la **performance**? Si oui, le **financement** est-il géré et contrôlé **en fonction des résultats**? Comment et par qui ces règles sont-elles établies, appliquées et suivies? :

- Existe-t-il des **règles d'imputabilité « politique »** (par exemple, dépistage systématique sans consentement des parents) ? Si oui, qui décide et établit ces règles?

4. AVENIR DU PROGRAMME ET AUTRES COMMENTAIRES

- Quels sont les principaux **événements / changements à venir** (à l'échelle du **programme** en général, au niveau de votre **responsabilité** et de votre **équipe**)? :

- Selon vous, à quel point le **programme** et ses **activités** sont-ils jugés **pertinents, efficaces et viables** par la **collectivité** et par le **MSSS**, compte tenu des **préoccupations prioritaires** actuelles et du futur prévisible? :

- En général, êtes-vous **satisfait / insatisfait** de l'évolution et de l'état actuel du programme? :

- Avez-vous des **avis** et autres **commentaires** à émettre? :

★ **Fin** ★

QUESTIONNAIRE D'ENTREVUE TÉLÉPHONIQUE – DESTINÉ AUX INFIRMIÈRES ET RESPONSABLES DANS LES CENTRES D'ACCOUCHEMENTS

**PROGRAMME QUÉBÉCOIS DE DÉPISTAGE SANGUIN
DES MALADIES GÉNÉTIQUES CHEZ LE NOUVEAU-NÉ (PQDSNN)**

(Version : 21 juin 2005)

▪ Nom du répondant : _____	▪ Poste : _____	

▪ ORG : _____		

▪ Volume d'accouchements : _____	▪ Tél.: _____	▪ Courriel : _____

▪ Date de l'entrevue : (j) _____ / (m) _____ / (a) _____		

STRUCTURE DU QUESTIONNAIRE

Gestion des naissances et des prélèvements dans l'établissement

Q1 - Disposez-vous d'un système ou d'un mécanisme pour connaître le nombre total de naissances dans votre établissement (Plus d'une réponse possible)?

1. Oui 1. Système informatique 3. Dossier du n-né
2. Registre papier 4. Autre : _____

Si Oui Suivi (1 seule réponse)

5. quotidien
6. hebdomadaire
7. mensuel
8. annuel
9. autre : _____

Variables (+ d'une réponse possible)

10. nom du n-né
11. nom des parents
12. adresse complète
13. seulement la ville
14. seulement le code postal
15. date de naissance
16. autres : _____

2. Non Que faites-vous pour connaître ce nombre? _____

Q2 – Comment savez-vous que vous avez prélevé tous les n-nés? _____

Q3 – Si cela s'applique, parmi les prélèvements effectués, êtes-vous capable de distinguer (+ d'une réponse) :

- | | |
|---|--|
| 1. <input type="checkbox"/> n-nés transférés chez vous | 2. <input type="checkbox"/> n-nés transférés ailleurs |
| 3. <input type="checkbox"/> prématurés ou soins spécialisés | 4. <input type="checkbox"/> n-nés avec refus de dépister des parents |
| 5. <input type="checkbox"/> n-nés « manqués » au départ | |

Q4 – Fréquence d'envoi au laboratoire central : _____

Raison : _____

Procédure, Moyen : _____

Q5 – Si un parent se présente pour faire reprendre le prélèvement, acceptez-vous de le reprendre?

1. Oui 2. Non : Pourquoi?
-

Information aux intervenantes

Q6 a – Comment l'information sur le programme est-elle transmise aux infirmières affectées aux n-nés (qui font les prélèvements)?

Q6 b – S'il y a des changements dans les procédures?

Q7 – Le prélèvement fait-il l'objet d'une procédure écrite dans la description des tâches, dans le programme de formation des nouvelles infirmières? 1. Oui 2. Non

Information aux parents

Q8 – Donnez-vous systématiquement de l'information aux parents concernant le programme de dépistage?

- | | | |
|---|---------------|--|
| 1. <input type="checkbox"/> oui, tout le temps | Si Oui | 6. <input type="checkbox"/> information écrite et verbale |
| 2. <input type="checkbox"/> oui, la plupart du temps | | 7. <input type="checkbox"/> information écrite seulement |
| 3. <input type="checkbox"/> oui, environ la moitié du temps | | 8. <input type="checkbox"/> information verbale seulement |
| 4. <input type="checkbox"/> oui, rarement | | Quand? (1 seule réponse) |
| 5. <input type="checkbox"/> jamais | | 9. <input type="checkbox"/> avant le dépistage |
| | | 10. <input type="checkbox"/> tôt après le dépistage |
| | | 11. <input type="checkbox"/> au départ du bb avec info sur le programme urinaire |
| | | 12. <input type="checkbox"/> au départ du bb, indépendamment de l'info sur prog. urin. |
| | | 13. <input type="checkbox"/> autre : _____ |

Q9 – Si les parents veulent en savoir plus sur le prélèvement et le programme, que faites-vous?

Q10 – D'après vous, quelle est la compréhension des parents au regard du programme de dépistage et du fait qu'il s'agisse de matériel génétique prélevé?

Option de refus

Q11 – Est-ce que les parents ont la possibilité de refuser le dépistage? 1. Oui 2. Non

Q12 – Est-ce déjà arrivé (refus)? 1. Oui 2. Non

Q13 – **Si Oui**, comment avez-vous donné suite (+ d'une réponse possible) :

1. explications supplémentaires fournies aux parents
 2. notification au dossier du n-né, registre, système d'information
 3. transmission de l'info au laboratoire central
 4. autre : _____
-

Mesure de la satisfaction des parents

Q14 – **Qu'entendez-vous**, quels sont les commentaires émis par les parents (à propos du programme), lors du séjour pour l'accouchement?

Mécanismes de rétroaction

Le programme produit à chaque année un rapport annuel présentant des données sur votre établissement et l'ensemble de la province.

Q15 – Êtes-vous au courant? 1. Oui 2. Non

Q16 – Recevez-vous ce rapport? / Le voyez-vous? 1. Oui 2. Non

Q17 – Diffusion? 1. Oui 2. Non

Si Oui, Quoi : _____

Q18 – Utilisation? 1. Oui 2. Non

Si Oui, Quoi : _____

Commentaires généraux

Merci de votre collaboration

**QUESTIONNAIRE D'ENTREVUE TÉLÉPHONIQUE – DESTINÉ AUX MÉDECINS RESPONSABLES
DANS LES CENTRES DE RÉFÉRENCE**

**PROGRAMME QUÉBÉCOIS DE DÉPISTAGE SANGUIN
DES MALADIES GÉNÉTIQUES CHEZ LE NOUVEAU-NÉ (PDMSGN)**

(Version : 3 août 2005)

▪ Nom du répondant : _____
▪ Poste : _____
▪ Centre de Rf : _____
▪ Volume de clientèle suivie (enfants / parents) : _____
▪ Tél.: _____ Courriel : _____
Date de l'entrevue : (j) _____ / (m) _____ / (a) _____

STRUCTURE DU QUESTIONNAIRE

Q1 – Noms des autres MD traitants dans ce centre de référence :

Q2 – Maladies pour lesquelles il y a une investigation diagnostique à votre centre de référence (+ protocole)?

Investigation diagnostique?	Protocole standardisé?	Commentaires
1. <input type="checkbox"/> PCU Oui	1. <input type="checkbox"/> PCU Oui	
2. <input type="checkbox"/> HC Oui	2. <input type="checkbox"/> HC Oui	
3. <input type="checkbox"/> Tyr Oui	3. <input type="checkbox"/> Tyr Oui	

Q3 – Maladies pour lesquelles il y a un suivi (tests de contrôle et traitement) à votre centre de référence?

Suivi? Normes, quoi	Protocole standardisé suivi/traitement?	Commentaires
1. <input type="checkbox"/> PCU (oui et non)	1. <input type="checkbox"/> PCU	
2. <input type="checkbox"/> HC Oui	2. <input type="checkbox"/> HC	
3. <input type="checkbox"/> Tyr Non	3. <input type="checkbox"/> Tyr Non	

Q4 – Maladies pour lesquelles un test génétique est réalisé suite au diagnostic positif à votre centre de référence

Test génétique chez le nouveau-né positif (regarder les mutations)	Test de porteurs en cascade pour la famille (dans protocole de suivi)?	Dépistage prénatal offert aux parents porteurs? (commentaires)
1. <input type="checkbox"/> PCU <input type="checkbox"/> tests de contrôles, <input type="checkbox"/> traitement? Hyperphénylcétonurie : <input type="checkbox"/> tests de contrôles, <input type="checkbox"/> traitement?	1. <input type="checkbox"/> PCU	1. <input type="checkbox"/> PCU
3. <input type="checkbox"/> Tyr	3. <input type="checkbox"/> Tyr	3. <input type="checkbox"/> Tyr

Q5 – Outils ou supports utilisés pour le suivi de tous les cas : fréquence des visites, dose de traitement, développement de l'enfant (+ d'une réponse possible) :

1. grilles papier
2. grilles informatiques
3. dossier individuel des clients
4. autres :

Q6 – Suivi des femmes enceintes ou qui prévoient l'être (+ d'une réponse possible) :

1. <input type="checkbox"/> avec PCU ou Hyperphénylalaninémie	2. <input type="checkbox"/> avec Hypothyroïdie congénitale
Si Oui, 3. <input type="checkbox"/> Avant la grossesse 4. <input type="checkbox"/> Pendant la grossesse	Si Oui, 7. <input type="checkbox"/> Avant la grossesse 8. <input type="checkbox"/> Pendant la grossesse
Contact avec le médecin qui suit la grossesse? 5. <input type="checkbox"/> Oui 6. <input type="checkbox"/> Non	Contact avec le médecin qui suit la grossesse? 9. <input type="checkbox"/> Oui 10. <input type="checkbox"/> Non

Q7 – Comment êtes-vous informé-e de cette clientèle potentielle?

Performance de l'intervention

Q8 – Est-ce qu'il y a moyen de savoir si les BB suivent les traitements prescrits ?

1. Oui 2. Non

Q9 – **Si Oui**, Observance des traitements prescrits après (une réponse possible) :

1. 1 an 2. 5 ans 3. 10 ans 4. 15 ans 5. à vie

Q10 – Est-ce qu'il y a moyen de savoir si les BB répondent bien au traitement ?

1. Oui 2. Non

Q11- **Si Oui**, Succès thérapeutique estimé (%) chez les cas diagnostiqués positifs pour :
PCU ____ HC ____ Tyr ____

Q12 – Est-ce qu'il arrive qu'un BB soit perdu au suivi? 1. Oui 2. Non

Q13 – **Si Oui**, Est-ce qu'il y a une procédure pour le récupérer? Laquelle?

Q14 – Satisfaction générale des parents au regard du centre de référence, du suivi, du traitement...?

Banque d'aliments

Q15 – Pour les enfants traités par une diète, comment fonctionnez-vous vs la Banque d'aliments et les parents?

Système d'information

Q16 – Produisez-vous un bilan annuel concernant vos activités de diagnostic et suivi ?

1. Oui 2. Non

Q17 – **Si Oui**, Contenu :

« *Pour qui devrait-on produire ce bilan?* » _____

Q18 – **Si Oui**, Diffusion à qui?

« *Est-ce possible d'avoir un exemplaire pour la dernière année disponible* » _____

Q19 – Disposez-vous de Statistiques concernant (+ d'une réponse possible) :

1. les faux positifs 2. les perdus au suivi 3. les suivis avec succès
4. les suivis sans succès 5. les interruptions de suivi

Commentaires généraux :

Merci de votre collaboration

ANNEXE 2

LISTE DES CRITÈRES ÉNONCÉS PAR LES ORGANISMES INTERNATIONAUX

ANNEXE 2 –LISTES DES CRITÈRES ÉNONCÉS PAR LES ORGANISMES INTERNATIONAUX

The NSC Criteria

The Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme.

The criteria, which are set out below, are based on the classic criteria first promulgated in a WHO Report in 1966 but take into account both the more rigorous standards of evidence required to improve effectiveness and the greater concern about the adverse effects of healthcare; regrettably some people who undergo screening will suffer adverse effects without receiving benefit from the programme.

These criteria have been prepared taking into account international work on the appraisal of screening programmes, particularly that in Canada and the United States. It is recognised that not all of the Criteria and questions raised in the Format will be applicable to every proposed programme, but as many as possible should be answered since this will assist the NSC to make quicker and better evidence based decisions.

All of the following criteria should be met before screening for a condition is initiated :

The condition

- 1.1 The condition should be an important health problem.
- 1.2 The epidemiology and natural history of the condition, including development from latent to declared disease, should be adequately understood and there should be a detectable risk factor, or disease marker and a latent period or early symptomatic stage.
- 1.3 All the cost-effective primary prevention interventions should have been implemented as far as practicable.

The test

- 1.4 There should be a simple, safe, precise and validated screening test.
- 1.5 The distribution of test values in the target population should be known and a suitable cut-off level defined and agreed.
- 1.6 The test should be acceptable to the population.
- 1.7 There should be an agreed policy on the further diagnostic investigation of individuals with a positive test result and on the choices available to those individuals.

The treatment

- 1.8 There should be an effective treatment or intervention for patients identified through early detection, with evidence of early treatment leading to better outcomes than late treatment.
- 1.9 There should be agreed evidence based policies covering which individuals should be offered treatment and the appropriate treatment to be offered.
- 1.10 Clinical management of the condition and patient outcomes should be optimised by all health care providers prior to participation in a screening programme.

The screening programme

- 1.11 There must be evidence from high quality Randomised controlled Trials that the screening programme is effective in reducing mortality or morbidity.

Where screening is aimed solely at providing information to allow the person being screened to make an « informed choice » (e.g. Down's syndrome, cystic fibrosis carrier screening), there must be evidence from high quality trials that the test accurately measures risk. The information that is provided about the test and its outcome must be of value and readily understood by the individual being screened.

- 1.12 There should be evidence that the complete screening programme (test, diagnostic procedures, treatment/intervention) is clinically, socially and ethically acceptable to health professionals and the public.
- 1.13 The benefit from the screening programme should outweigh the physical and psychological harm (caused by the test, diagnostic procedures and treatment).
- 1.14 The opportunity cost of the screening programme (including testing, diagnosis, treatment, administration, training and quality assurance) should be economically balanced in relation to expenditure on medical care as a whole (e.g. value for money).
- 1.15 There must be a plan for managing and monitoring the screening programme and an agreed set of quality assurance standards.
- 1.16 Adequate staffing and facilities for testing, diagnosis, treatment and programme management should be made available prior to the commencement of the screening programme.
- 1.17 All other options for managing the condition should have been considered (e.g. improving treatment, providing other services), to ensure that no more cost effective intervention could be introduced or current interventions increased within the resources available.

- 1.18 Evidence-based information, explaining the consequences of testing, investigation and treatment, should be made available to potential participants to assist them in making an informed choice.
- 1.19 Public pressure for widening the eligibility criteria for reducing the screening interval, and for increasing the sensitivity of the testing process, should be anticipated. Decisions about these parameters should be scientifically justifiable to the public.

Nuffield Institute for Health

Quality management for screening : Report to the National Screening Committee

Principles for Screening Quality Management

1. *A clear, coherent framework*

There must be a clear, coherent, UK wide framework of objectives, standards and guidance for each existing or new screening programme. The framework should be based as far as possible on evidence and should be as simple as possible.

2. *A culture of learning, not blame*

The purpose of quality management should be to help each person working in the programme to develop, maintain or, if necessary, improve their competence and performance. Staff must be supported and valued.

3. *A partnership with staff and users*

People who use the programme and people who work within the programme should be involved in developing the quality management framework and systems.

4. *Continuous quality improvement*

All aspects of the quality management system, including the standards and guidance, should be continually developed and improved in the light of evidence and experience. This process should include all those working in the programme. It also requires sharing and learning from experience between organisations at each level of the programme (national, regional and local).

5. *Clear management structures*

There should be clear lines of accountability at each level in the programme. Each individual with responsibility for any aspect of the programme should have the authority, both managerial and financial, to be able to carry out this responsibility. Potential conflicts of interest should be avoided.

6. *Performance should be measured effectively and efficiently*

There should be an effective, efficient and open system for measuring performance against the national standards. This system should provide early intelligence to allow action to be taken before a crisis arises. Information collected should be accurate and objective.

7. *Adequate systems and resources*

Quality management should focus on the competence of the system as well as the individual: quality failures can be the result of failures in the system as well as of the performance of individuals. There must be sufficient numbers of well qualified and motivated staff and high quality equipment (including information systems) to enable standards to be met.

8. *Bridging the expectation gap*

Any screening programme will produce false positives and false negatives. This is a consequence of the fact that it is a screening, not a diagnostic, process. Moreover, the existence of a quality assurance system will reveal failures to achieve standards. Therefore there is a need to inform the media, public, users of the service and health service professionals about the benefits and the limitations of screening so that expectations do not exceed what the programme can reasonably be expected to deliver.

ISNS General Guidelines for Neonatal Screening

1 Neonatal screening, an accepted medical intervention

- 1.1 Newborn screening to detect treatable metabolic and other disorders is now an accepted part of routine neonatal health care in almost all countries with well-developed medical services, and is becoming established in many countries in less well-developed regions.
- 1.2 Detailed recommendations for screening policy will vary from country to country and region to region, depending on local economic, political and medical factors and public health organisation.
- 1.3 Guidelines have been published for neonatal screening in general for many parts of the world as well as for specific disorders.
- 1.4 Some guidelines for neonatal screening have stipulated the need for evidence derived from high-quality randomised controlled trials showing benefit from presymptomatic diagnosis. Such evidence may not always be obtainable. Either there is already so strong a perception of benefit that trials will not be ethical, (for example with phenylketonuria or hypothyroidism), or else the very large numbers required in each arm of the trial for relatively rare diseases and the prolonged follow-up required make formal trial virtually impossible.
- 1.5 There are several general principles about genetic screening and testing that are widely accepted. These have been included in a World Health Organisation document « Proposed International Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetics and Genetic Service ». The International Society for Neonatal Screening endorses in the main these principles and offers the following general guidance for the conduct of neonatal screening programs.

2 General Recommendations

For a range of disorders neonatal screening is recommended provided that :

- i. There is considered to be direct benefit to the neonate from early diagnosis;
- ii. The benefit is reasonably balanced against financial and other costs;
- iii. There is reliable test suitable for neonatal screening;
- iv. There is satisfactory system in operation to deal with diagnostic testing, counselling, treatment and follow-up of patients identified by the test.

3 Organisation of Programmes

- 3.1 The screening programme comprises the sum of the operations necessary to ensure that as far as possible all neonates in the target population are tested, all necessary follow-up is done and all cases found are adequately treated with a minimum of delay and equitably.
- 3.2 Screening programmes should be organised and controlled by a body in which health professionals participate. It is recommended that the body take advice about the general operation of the screening programme from multidisciplinary expert sources.
- 3.3 Screening tests should where possible be carried out in large centralised laboratories, so that costs can be kept low and expertise gained and kept.
- 3.4 Laboratories should have appropriate expertise, preferably combined with some form of accreditation. Where a system exists, external assessors should review programmes to ensure that suitable tests, quality assurance, cut-off points, follow-up procedures, and screening audit processes are in operation.
- 3.5 Regular assessments of screening programme performance should be undertaken and must include test sensitivity, specificity, positive predictive value, timelessness of reporting, and outcome of diagnosed patients. Outcome assessment should include short and long-term evaluation.
- 3.6 Health care authorities have a responsibility to ensure that tests are available to all neonates born in their region.

4 Legal and Ethical Considerations

- 4.1 The public should be kept well informed about screening programmes. As far as possible, written information should be provided to parents before testing.
- 4.2 Legal considerations will vary widely according to local laws.
- 4.3 Where neonatal screening is mandated, there should be provision for parents to refuse the test on behalf of their neonate, where there is some religious or other ground for objecting to participation. Parents refusing the test should be made aware of the possible consequences.
- 4.4 The privacy of the patient and the family should be carefully protected, and results not disclosed other than to appropriate health professionals without the consent of the parents. Specific attention must be paid to the possible future detrimental effects of such information.

- 4.5 Each programme should develop a policy for the storage and possible later use of neonatal sample cards, including provisions for the protection of the privacy of the individual and family.

5 Research

- 5.1 Continuing research into the natural history of disorders actually or potentially detectable by screening and into biochemical characteristics of particular disorders which might prove to be the basis for useful screening tests in the future is a valid part of any screening programme. Research into the effectiveness of early treatment is also vital, and such research should be facilitated by the screening programme.

6 Recommendations for screening for specific disorders

- 6.1 Screening should be recommended unequivocally for conditions where there is a demonstrated benefit from early diagnosis, the benefit is balanced against financial and other costs, there are suitable tests, and follow-up services are available for management. (As demonstration of benefit for most disorders relevant to neonatal screening has seldom been achieved by randomised control trials, see 1.4, lower orders of evidence should be taken into consideration).
- 6.2 Screening can be recommended, if resources permit, for conditions for which there is a demonstrated benefit from early diagnosis, suitable tests and follow-up services are available, but the benefit may or may not be balanced against financial and other costs depending on the available technology, the frequency of the disorder in the region and other local circumstances.
- 6.3 A pilot screening programme should be recommended for disorders where benefit to the neonate from early diagnosis appears probable, it is likely the benefit will be balanced against financial and other costs if suitable technology is available, there are tests available which are very likely to be suitable, and there are follow-up services available.
- 6.4 Screening tests should not be recommended if indications of advantage from early diagnosis are lacking or uncertain, or the test is unsuitable, or does not detect those cases in which there might be an advantage.
- 6.5 There are several disorders which may be detected as an incidental finding when screening for a recommended disorder. Properly constituted research programmes into the utility of screening for these conditions should be encouraged.

HGSA Policy Statement 2004

HGSA-RACP Newborn Screening Joint Subcommittee

Newborn Blood-spot Screening

Newborn blood-spot screening is a public health activity aimed at the early identification of infants who are affected by certain congenital disorders. Timely intervention in these disorders significantly reduces morbidity, mortality and associated disabilities. Newborn screening is an accepted part of neonatal health care in all developed countries and has been established in Australasia since the late 1960's.

All Australasian screening programs are voluntary and fully publicly funded. Newborn screening services for Australia are coordinated from the five centralised screening laboratories (Western Australia; South Australia; Victoria; New South Wales and Queensland). There is a single laboratory service for New Zealand. Recommended screening policy for the programs is developed by a joint subcommittee of the Human Genetics Society of Australasia and the Division of Paediatrics of the Royal Australasian College of Physicians. The disorders to be included and other program policies are decided within each jurisdiction.

1 General recommendations

Newborn screening is recommended provided that :

- 1.1 There is benefit for the baby from early diagnosis (benefit to the family may also benefit the baby).
- 1.2 The benefit is reasonably balanced against financial and other costs.
- 1.3 There is a reliable test suitable for newborn screening.
- 1.4 There is a satisfactory system in operation to deal with diagnostic testing, counselling, treatment and follow-up of patients identified by the test.

2 Organisation of programs

- 2.1 The screening program comprises the sum of the operations necessary to ensure that all babies are offered testing, all necessary follow-up is done, all cases found are adequately treated and there are appropriate quality management and program evaluation processes in place.
- 2.2 The current policy of public funding for newborn screening programs should be retained. They should be organised and controlled within the public health sector. It is recommended that the organisers of the screening program take advice about the general operation of the screening program from multidisciplinary expert sources.

- 2.3 The organisers of the screening program should facilitate development and implementation of nationally recognised newborn screening standards, policies and guidelines.
- 2.4 Screening programs should provide a seamless system of care that coordinates and involves community- and hospital-based providers, tertiary-care centres and paediatric subspecialty clinics.
- 2.5 Health professionals and the public should be kept well informed about screening program. Specifically, written information and the opportunity for discussion must be provided for parents before testing, and health professionals should be provided with comprehensive guidelines describing all aspects of the screening program including correct sample collection procedure.
- 2.6 Health care authorities have a responsibility to ensure that tests are available to all babies born in their region.
- 2.7 For each baby born, an individual or individuals must be identified as responsible for providing information about the test, offering the test, obtaining appropriate consent, collecting the sample and completing any requested follow-up.
- 2.8 A system should be in place to ensure the community-and hospital-based providers know which samples have been received by the screening laboratory. Special care must be taken to ensure that a sample is collected from each baby or refusal of testing is documented and notified to the screening laboratory. An acceptable way of achieving this is for the empty screening test card (with demographic information but no blood sample) to be returned to the laboratory with the documented refusal.
- 2.9 Regular assessments of screening program performance should be undertaken and must include test sensitivity, specificity, positive predictive value, timeliness of reporting, and outcome of diagnosed patients. Outcome assessment should include short and long-term evaluation and may be based on a surrogate measurement in disorders that are well understood.

3 Laboratory services

- 3.1 Screening test should be carried out in large centralised laboratories, so that costs can be kept low, expertise rapidly gained and kept, and for low prevalence disorders, sufficient data are available for assay performance assessment and program audit.
- 3.2 Laboratories should have appropriate accreditation. External assessors should review programs to ensure that suitable tests, quality assurance, cut-off points, follow-up procedures and screening audit processes are in operation.

- 3.3 The HGSA should ensure that quality control programs are available Australasia-wide for each test employed on a routine services basis.
- 3.4 The screening laboratory director is responsible for ensuring the correct performance and interpretation of the test, ensuring that the baby's doctor, treating midwife or parents are informed of any abnormal result and of the appropriate action to be taken. The director should ensure that responsibility for further action is formally handed over to an appropriate healthcare professional.

4 Legal and ethical considerations

- 4.1 Participation in a newborn screening program should not be mandatory. Parents should be informed of the availability of testing. If after discussion the parents refuse to have their newborn tested, they should sign a statement that they are fully informed about the test and the consequences of not testing.
- 4.2 The screening program should have appropriate policies and procedures to ensure that the privacy and confidentiality of the patient and family are carefully protected.
- 4.3 If a newborn screening test is investigational or being developed and the benefits and risks are yet to be demonstrated, separate consent and/or more detailed information may be required and this should be discussed with appropriate ethics and advisory committees.
- 4.4 A separate HGS policy covers the storage and use of newborn screening sample cards. All programs should develop their own detailed policy following the suggestions in the HGSA policy and include:
- i. Following completion of newborn screening testing, cards should be stored securely for such period of time as is determined by the screening program taking into account legal requirements and local pathology service guidelines for samples.
 - ii. Further use of the stored samples for purposes other than screening program audit requires either written permission from the individual, the parents or guardian, or a legally binding directive, or appropriate ethics committee approval for research studies.
 - iii. The written information provided for parents should include information about the storage and potential uses of residual samples.

5 Research

- 5.1 Screening programs should support research related to current and potential newborn screening, including laboratory and community aspects. Such research should be conducted in line with local ethics and advisory committee recommendations and particularly consider the benefits to families which can arise

from non-anonymised studies and what permission might be required for such studies.

- 5.2 Pilot studies should be undertaken to demonstrate the safety, effectiveness, validity and clinical utility of tests for additional disorders and new testing technologies.

American College of Medical Genetics (ACMG)

Newborn screening : Toward a uniform screening panel and system

Principles for the development of newborn screening guidelines

1. Universal newborn screening is an essential public health responsibility that is critical to improve the health outcome of affected children.
2. Newborn screening policy development should be primarily driven by what is in the best interest of the affected newborn, with secondary consideration given to the interests of unaffected newborns, families, health professionals, and the public.
3. Newborn screening is more than testing. It is a coordinated and comprehensive system consisting of education, screening, follow-up, diagnosis, treatment and management, and program evaluation.
4. The medical home and the public and private components of screening programs should be in close communication to ensure confirmation of test results and the appropriate follow-up and care of identified newborns.
5. Recommendations about the appropriateness of conditions for newborn screening should be based on the evaluation of scientific evidence and expert opinion.
6. To be included as a primary target condition in a newborn screening program, a condition should meet the following minimum criteria :
 - It can be identified at a period of time (24 to 48 hours after birth) at which it would not ordinarily be clinically detected.
 - A test with appropriate sensitivity and specificity is available.
 - There are demonstrated benefits of early detection, timely intervention, and efficacious treatment.
7. The primary targets of newborn screening should be conditions that meet the criteria listed in #6 above. The newborn screening program should report any other result of clinical significance.
8. Centralized health information data collection is needed for longitudinal assessment of disease-specific screening programs.
9. Total quality management should be applied to newborn screening programs.
10. Newborn screening specimens are valuable health resources. Every program should have policies in place to ensure confidential storage and appropriate use of specimens.
11. Public awareness, coupled with professional training and family education are significant program responsibilities that must be part of the complete newborn screening system.

