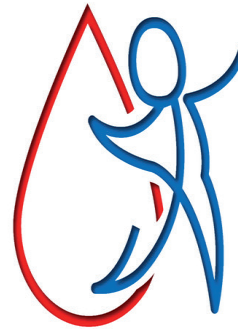


Dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale et de l'hyperplasie congénitale des surrénales

Bénéfices et coûts d'un programme de santé publique à succès*

Guy Van Vliet¹, Scott D. Grosse²

► Le dépistage néonatal est un important programme de santé publique et un triomphe de la médecine préventive. Les analyses économiques démontrent que les bienfaits de ce dépistage l'emportent sur les coûts pour certaines maladies, mais pas nécessairement pour toutes. Cela est dû à la grande diversité des maladies dépistées, au fait que chacune d'entre elles, considérée individuellement, est rare, et à des différences d'efficacité des interventions. En outre, le rapport entre les bénéfices et les coûts du dépistage d'une maladie donnée peut varier d'un pays à l'autre, en particulier entre les pays à revenus élevés et les pays à revenus faibles ou intermédiaires. Le fardeau d'une maladie peut être allégé, même en l'absence de dépistage néonatal, par une plus grande connaissance clinique et par des services cliniques efficaces. Dans cet article, nous évaluons les arguments et les analyses économiques du dépistage de l'hypothyroïdie congénitale primaire, mis en place dans de nombreux pays depuis environ 40 ans, et celui de l'hyperplasie congénitale des surrénales due à une déficience en 21-hydroxylase. Le dépistage de cette dernière n'est pas encore universel, même dans les pays à revenus élevés, les décisions de sa mise en œuvre pouvant tenir compte de facteurs autres que des considérations économiques. ◀



¹Service d'endocrinologie et Centre de recherche, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine et Département de pédiatrie, Université de Montréal, 3175 Côte Sainte-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1C5, Canada.

²National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention, 4770 Buford Highway, Atlanta, GA, 30341, États-Unis.

guy.van.vliet@umontreal.ca
sgrosse@cdc.gov

D'autres dépistages ont suivi, mais le DNN a été initialement justifié comme programme de santé publique par sa capacité à éviter les coûts des soins en institution des patients sévèrement handicapés en raison d'une PKU non traitée. Cependant, l'importance des arguments économiques dans les processus décisionnels permettant d'instaurer ou de maintenir un programme de dépistage pour toutes les autres maladies que l'on peut désormais dépister n'est pas claire. Depuis l'époque de Guthrie, la pression exercée par les parents ou par les professionnels de santé a certainement joué un rôle majeur dans l'adoption et l'expansion du DNN.

Les analyses économiques

Les évaluations économiques des interventions en santé peuvent être soit partielles, considérant seulement les coûts, ou complètes, estimant à la fois les coûts et les conséquences pour la santé. Une évaluation partielle du DNN pourrait, par exemple, ne prendre en compte que le coût des tests de dépistage et de diagnostic et non l'impact sur la santé ou les coûts qui apparaîtront en aval d'un test positif. En ce qui concerne les analyses économiques complètes, il en existe de deux types : les analyses coût-efficacité (ACE) et les ana-

Le dépistage néonatal (DNN) est considéré comme une des avancées majeures en médecine préventive du dernier demi-siècle. Dès 1963, Robert Guthrie et Ada Susi, décrivant une méthode de prélèvement de sang sur papier filtre, ont rendu possible le dépistage de la phénylcétonurie (PKU) [1-3] (→).

(→) Voir l'article de R. Coutant et F. Feillet, *m/s* hors série n° 1, mai 2018, page 19

Vignette (© CNCND).

* La version anglaise de cet article est consultable via le lien <http://hdl.handle.net/1866/24960>

lyses coût-bénéfice (ACB). Les ACE estiment le coût global de prise en charge avec ou sans intervention (le dépistage dans ce cas), et comparent la différence des coûts totaux avec la différence des résultats sur le plan de la santé. L'ACB convertit, elle, tous les résultats en une valeur monétaire. Ceux-là incluent les résultats sur le plan de la santé, une valeur monétaire étant attribuée aux années de vie gagnées et aux années de maladie évitées, mais peuvent aussi inclure des résultats économiques, comme l'augmentation de la productivité économique du patient.

Les ACE et les ACB calculent également un coût *différentiel* par rapport à une stratégie alternative. Par exemple, le coût d'ajouter une maladie à un ensemble de tests de DNN n'inclut pas les coûts fixes de l'infrastructure existante, mais seulement ceux qui sont modifiés quand une nouvelle maladie est ajoutée au DNN. Dans une ACE, on attend des analystes qu'ils calculent la somme des coûts et des résultats pour chacune des stratégies qui seront comparées. Si les coûts nets d'une stratégie, qui donne de meilleurs résultats, sont positifs par rapport à la stratégie à laquelle elle est comparée (c'est-à-dire si les coûts induits par cette stratégie sont négatifs : sans augmentation mais induisant une diminution des coûts par rapport à la stratégie initiale), elle sera considérée comme la stratégie dominante [4].

Si les coûts nets de la stratégie qui donne de meilleurs résultats sont positifs par rapport à la stratégie alternative, les analystes de l'ACE calculent le coût supplémentaire par unité de résultat de santé et le présentent comme rapport coût-efficacité incrémental (RCEI). Le dénominateur d'un RCEI peut être le nombre d'années de vie sauvées ou d'années de vie sauvées ajustées pour la qualité de vie (AVAQ), une mesure de préférence qui combine, sous forme de scores d'utilité, les améliorations sur le plan fonctionnel et l'amélioration de la survie. Une ACE qui calcule les résultats en termes d'AVAQ peut aussi être considérée comme une analyse coût-utilité (ACU). Si l'AVAQ d'une stratégie donnée est favorable par rapport aux interventions de santé acceptées, elle est généralement considérée comme « rentable ».

Les ACE peuvent différer selon les types de coûts évalués. Les analyses économiques effectuées dans une perspective sociétale incluent typiquement des coûts « indirects » ou « de productivité ». Ceux-ci comprennent la perte de productivité d'un individu à cause d'une invalidité ou d'un décès prématuré. Outre une invalidité complète, des individus peuvent être limités dans le type ou la quantité de travail qu'ils sont capables d'accomplir et de fournir. Des coûts de productivité peuvent aussi inclure la perte de revenu liée aux soins fournis par un proche aidant à un membre de la famille présentant une invalidité. De nombreuses ACE et ACB tiennent compte des pertes de productivité, mais des différences méthodologiques rendent la comparaison de ces estimations difficile [5, 6].

Des maladies comme l'hypothyroïdie congénitale (HC) et la PKU peuvent entraîner des déficits cognitifs allant de la déficience intellectuelle sévère à des déficits plus légers, qui correspondent à ceux que l'on retrouve dans la population générale. Les ACE et les ACB incluent souvent les coûts médicaux, d'éducation et les coûts résidentiels associés à la déficience intellectuelle avérée des patients. Certaines de ces analyses calculent aussi la perte de productivité éco-

nomique au cours de la vie de ces patients. Les analyses du DNN publiées à ce jour n'ont pas quantifié l'impact économique des déficits cognitifs légers, contrairement aux études en santé environnementale [7].

DNN et endocrinopathies

Le DNN est pratiqué dans de nombreux pays pour deux endocrinopathies, l'hypothyroïdie congénitale (HC) et la forme classique d'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) due à un déficit en 21-hydroxylase¹. L'HCS est une seule maladie, permanente, monogénique et à transmission clairement autosomique récessive, et le DNN n'en a, par conséquent, pas augmenté la prévalence [8] (Tableau 1). En revanche, l'HC est hétérogène. Elle englobe un groupe de dysfonctionnements, dont certains sont monogéniques et d'autres d'origine multifactorielle [9].

L'HC primaire est la cible principale du DNN. Sa détection précoce prévient en effet un déficit intellectuel. Selon le protocole utilisé, le DNN peut aussi détecter des cas d'hypothyroïdie centrale, mais en raison de l'absence de démonstration claire d'une amélioration du pronostic par un diagnostic précoce, ce type d'hypothyroïdie n'est pas visé par la plupart des programmes de dépistage [10, 11].

L'HC peut être permanente ou transitoire. La prévalence de l'HC permanente à 3 ans est considérablement moindre que celle de l'HC chez le nourrisson [12, 13]. Une caractérisation incomplète du phénotype, notamment l'absence d'imagerie et de démonstration de la permanence de l'HC, empêche d'évaluer les causes et les implications de l'HC primaire [14] et une confiance excessive dans les paramètres biochimiques peut conduire à un surdiagnostic [15].

L'hypothyroïdie congénitale

C'est au Québec que le dépistage populationnel de l'hypothyroïdie congénitale (HC) a été implanté pour la première fois au monde, le 1^{er} avril 1974 [16]. Pour des raisons techniques, le biomarqueur initialement utilisé était la thyroxine (T₄). Il fut remplacé en 1987 par la thyrotropine (ou *thyroid-stimulating hormone*, TSH), d'abord au Québec, puis dans la plupart des programmes de DNN [17]. Une ACE partielle réalisée aux Pays-Bas a rapporté qu'une stratégie mesurant la T₄ en première intention, avec mesure de la TSH sur les échantillons présentant des valeurs de T₄ basses, était

¹ La 21-hydroxylase est une enzyme du réticulum endoplasmique des cellules des corticosurrénales, qui participe aux voies métaboliques de synthèse de l'aldostérone et des glucocorticoïdes.

Maladie	HC	HCS
Prévalence avant le DNN	1/6 500	1/18 000
Prévalence depuis le DNN	1/2 000 ou plus	1/18 000
Bienfaits du DNN	Normalise le QI	<ul style="list-style-type: none"> – Prévient les morts néonatales – Raccourcit l'hospitalisation initiale – Écourte la période d'assignation erronée du sexe
VPP du biomarqueur	95 % pour une TSH supérieure à 30 mU/L	1-10 % pour une 17-OHP supérieure à 50 nmol/L
Économies (par dollar dépensé en DNN)	2 dollars ou plus (coût net négatif)	Inférieur à 1 dollar (coût net positif)
Gain de QI chez les enfants avec HC permanente (prévalence d'un sur 4 500 dans l'étude suédoise de Alm <i>et al.</i>) [12]	Impact variable du traitement précoce – augmentation moyenne de 16 points de QI (étendue 7-55)	NA
RCEI (si coût net positif)	NA	Moins de 150 000 dollars par année de vie sauvée

Tableau 1. Comparaison des analyses économiques du DNN de l'hypothyroïdie congénitale primaire et de l'hyperplasie congénitale des surrénales classique. DNN, dépistage néonatal ; HC, hypothyroïdie congénitale ; HCS, hyperplasie congénitale des surrénales ; QI, quotient intellectuel ; NA, non applicable ; RCEI, rapport coût-efficacité incrémental ; TSH, thyrotropine ; VPP, valeur prédictive positive.

beaucoup moins coûteuse qu'une stratégie de mesure de la TSH en première intention [18]. Cette stratégie permet en effet de détecter l'HC centrale et l'HC primaire. Nous nous focaliserons néanmoins dans cette revue sur l'HC primaire, la cible principale de la plupart des programmes de DNN.

La valeur prédictive positive (VPP), établie sur un échantillon collecté à 24 h de vie, d'une concentration de TSH supérieure à 30 milli-unités par litre (mU/L) de sang total pour un diagnostic confirmé d'HC, est de 95 % [19]. Depuis l'implantation du DNN, environ les deux tiers des nouveau-nés présentant une HC confirmée et avérée souffrent d'une dysgénésie thyroïdienne (soit une thyroïde ectopique sublinguale, soit une athyréose) [20, 21]. Avant le DNN, environ 30 % des enfants atteints d'une HC diagnostiquée cliniquement recevaient une éducation spécialisée en raison de la déficience intellectuelle associée [22, 23]. Depuis l'implantation du DNN, cette proportion a diminué graduellement. Elle est à présent similaire à celle qui est observée dans la population générale [24].

Compte tenu de la prévalence de l'HC (4 à 8 fois supérieure à celle de la PKU) et de l'impact du DNN sur la prévention de la déficience intellectuelle [23, 25], l'HC est rapidement devenue la maladie phare illustrant les bienfaits d'un DNN. Environ 10 ans après l'ajout de l'HC au test de dépistage sur papiers buvard de la PKU, plusieurs groupes ont estimé que les bénéfices économiques du test pour l'HC dépassaient de beaucoup ses coûts, avec une économie de 2,5 à 7,8 dollars (USD) pour chaque dollar investi dans le test [26]. Certaines de ces estimations reposaient cependant sur des projections qui peuvent sembler

irréalistes étant donné la prévalence de l'HC et les coûts de la déficience intellectuelle parmi les enfants souffrant d'HC [27]. Une analyse économique projetait qu'au moins 2 dollars en coûts d'éducation et en perte de productivité étaient économisés pour chaque dollar investi dans le DNN [28].

La plupart des analyses coût-bénéfice du DNN pour l'HC supposaient que la majorité des enfants atteints présenteraient une déficience intellectuelle, si ceux-là n'étaient pas traités ou traités tardivement. Dans des cohortes d'enfants n'ayant pas bénéficié de DNN, une méta-analyse a révélé que 28 % de ceux diagnostiqués cliniquement avec une HC avaient un quotient intellectuel (QI) inférieur à 70 (ce qui correspond à la définition de la déficience intellectuelle utilisée par l'Organisation mondiale de la santé) [23]. L'instauration du DNN a également entraîné une augmentation de la prévalence estimée de l'HC, d'une naissance sur 6 500-7 000 à une naissance sur 3 100 [12, 23], ce qui arrive fréquemment lorsqu'un dépistage est appliqué. Une analyse rétrospective de la TSH a pu être réalisée en Suède sur des échantillons de papier buvard prélevés à la naissance chez 100 000 enfants nés avant l'ère du DNN de l'HC [12]. Une TSH élevée a été retrouvée chez 32 enfants (0,03 %) et 31 d'entre eux ont pu être suivis. Le diagnostic d'hypothyroïdie avait été porté chez

15 enfants sur des bases cliniques et ces derniers avaient été traités à partir d'un âge moyen de 5 mois (dont six après 12 mois). Ces enfants avaient un quotient de développement moyen (QD) de 87 (individus témoins : 103). Sept autres avaient une TSH élevée à la réévaluation ; ils étaient donc hypothyroïdiens, mais ils n'avaient pas été diagnostiqués et n'étaient donc pas traités. Leur QD était de 100. Pour les autres enfants (n=9), la TSH était normale à la réévaluation à 5 ans et leur QD était alors de 107. Cette étude a ainsi montré les séquelles d'un début tardif du traitement substitutif en cas d'HC permanente. Par contre, elle a suggéré qu'une hypothyroïdie transitoire à la naissance ne semble pas avoir les mêmes conséquences. La capacité cognitive des enfants avec HC permanente était, en moyenne, de 16 points inférieure à celle des enfants qui avaient été dépistés positifs mais étaient euthyroïdiens² à l'âge de 5 ans [12]. Par sous-groupe, la différence moyenne était de 55 points pour deux enfants avec déficience intellectuelle, de 14 points pour les 12 autres enfants avec HC clinique, et de 7 points pour les six enfants avec HC subclinique.

Depuis l'instauration du DNN, une étude a rapporté que l'instauration du traitement 21 jours après la naissance est associée à une perte moyenne de 8 points de QI [29]. D'autres études n'ont néanmoins pas observé d'association significative entre l'âge au début du traitement et les scores obtenus aux tests cognitifs [30], bien qu'il soit recommandé de commencer le traitement aussi tôt que possible en cas d'HC confirmée.

L'instauration précoce d'un traitement par fortes doses de lévothyroxine normalise les scores cognitifs de la plupart des enfants présentant une HC permanente diagnostiquée après DNN. Il serait donc raisonnable d'inclure les gains de productivité associés aux scores de QI plus élevés dans les futures évaluations économiques du DNN de l'HC, dans une perspective sociétale.

Au fil du temps, la diminution des seuils de TSH et l'ajout d'échantillons supplémentaires a logiquement conduit progressivement à une augmentation plus importante de la prévalence de l'HC (habituellement plus d'un cas sur 2 000 naissances) [14, 19]. Très récemment, un programme a rapporté une prévalence d'un cas sur 911 naissances [15] (sept fois plus qu'avant la mise en place du DNN). Beaucoup de ces enfants ont probablement une hyperthyrotropinémie (transitoire ou permanente) mais pas une HC [31, 32]. La plupart des enfants diagnostiqués comme présentant une HC, à cause des seuils de dépistage plus bas ou à des tests menés sur des échantillons supplémentaires, ont une anatomie thyroïdienne normale [13, 21, 33, 34]. Le bénéfice d'un traitement précoce pour de tels enfants n'est donc pas démontré. L'estimation précise des bénéfices économiques du DNN de l'HC, en incluant tous les nouveau-nés diagnostiqués comme ayant une HC, n'est pas réalisable actuellement, en raison de la controverse au sujet des résultats cognitifs et éducationnels obtenus selon divers algorithmes de DNN, pour l'ensemble des enfants diagnostiqués [35]. Les enfants atteints d'HC ou d'hyperthyrotropinémie légère, repérés par le DNN, peuvent présenter des difficultés de comportement ou d'apprentissage, même si leur QI peut être considéré comme normal

[36, 37]. Un taux d'hormones thyroïdiennes anormal serait en effet associé chez l'enfant à divers troubles du comportement et du développement, comme le déficit d'attention [38]. Le diagnostic précoce effectué grâce au DNN ne prévient pas tous les troubles comportementaux.

Rappelons que, dans le monde, 70 % des enfants n'ont accès à aucun dépistage [17, 39]. Dans certains pays à revenus faibles ou moyens, l'envoi de papiers buvard à un laboratoire central ne peut être réalisé en raison d'une forte proportion de naissances ayant lieu à domicile ou de problèmes de transport qui empêchent le transfert des échantillons au laboratoire central le jour même. La mesure de la TSH au chevet du patient, par l'agent de santé communautaire assistant à la naissance, ou rendant visite à la mère et à son nouveau-né peu après, pourrait circonvenir l'absence d'infrastructure dédiée au DNN. Bien qu'une telle approche ne soit pas encore réalisable pour l'HC, elle a été développée et testée pour l'anémie falciforme [40], une autre maladie importante en termes de santé publique dans de nombreux pays à revenus faibles ou moyens, et pour laquelle le DNN pourrait être rentable [41]. La façon dont les tests au chevet du patient pourraient être implantés à l'échelle des populations reste difficile à envisager. Ces tests, à l'instar de l'approche reposant sur le transfert vers un laboratoire central, s'ils sont déployés comme programme de santé publique, nécessiteraient une assurance qualité. Celle-ci pourrait être facilitée par la transmission rapide, par téléphonie cellulaire, des résultats aux professionnels compétents, et par l'utilisation des techniques de l'information par les autorités de santé publique, pour une évaluation régulière de la performance du programme. Il est important de souligner que le DNN est le début d'un processus. Il conduira à la confirmation du diagnostic de la maladie et, idéalement, de sa cause, à un traitement adéquat et continu et à l'évaluation des résultats [42]. Tous ces aspects, en aval du test, représentent un défi particulier pour les pays à revenus faibles ou moyens.

Les coûts du DNN pour l'HC avérée sont clairement justifiés par les bénéfices qui en découlent. Cependant, la pleine obtention des bénéfices du DNN requiert un suivi rapide et la mise en œuvre du traitement, de même qu'un suivi continu et un traitement à vie pour les individus présentant une HC permanente.

L'hyperplasie congénitale des surrénales

Pour la forme classique d'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS), due à une déficience en 21-hydroxylase, qui a une prévalence d'un cas sur 18 000 nais-

² Ayant alors des taux de TSH normaux.

sances dans les pays à hauts revenus, avant et après le DNN [8], la prévention du décès des garçons affectés a été proposée en 1977 comme objectif principal [43]. En effet, plusieurs séries d'études historiques avaient montré une prédominance féminine [44] et, comme le mode de transmission de l'HCS est de type autosomique récessif, ce déséquilibre reflétait probablement un sous-diagnostic et une mortalité accrue des garçons affectés. Ces derniers, contrairement aux nouveau-nés de sexe génétique féminin, ont en effet des organes génitaux externes masculins normaux. Il n'y a donc pas, contrairement aux nouveau-nés de sexe féminin, d'indice diagnostique à la naissance. La reconnaissance clinique de la maladie a conduit à une proportion mendélienne de garçons et de filles atteints, même en l'absence de DNN [45], y compris dans des pays à revenus intermédiaires, comme le Brésil [46].

Perdre un nouveau-né à cause d'une maladie traitable est une tragédie pour les parents, qui ne peut être exprimée en termes monétaires [47]. Cette tragédie est devenue exceptionnelle dans les pays où le dépistage est pratiqué [8], mais elle survient encore, même là où le DNN a été implanté [48]. Que le DNN ait été pratiqué ou non, les professionnels de santé devraient penser à ce diagnostic dans les cas de déshydratation ou de gain pondéral insuffisant, un indicateur très sensible de la forme sévère potentiellement létale d'HCS, avec perte de sel [49].

Un argument fréquemment mentionné en faveur du DNN de l'HCS, est d'éviter d'assigner à un nouveau-né génétiquement féminin mais complètement virilisé, un sexe masculin, ce qui peut conduire à des chirurgies génitales de reconstruction. Ce défi majeur et les décisions difficiles à prendre pour les parents ne sont cependant pas évités par le DNN. Dans la majorité des cas, le sexe génétique n'est établi avec le DNN que quelques jours, avant qu'une perte de sel n'ait conduit au diagnostic d'HCS.

Le dépistage de l'HCS, fondé sur la mesure de la 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) comme biomarqueur, a été implanté en Nouvelle Zélande, dans certains états des États-Unis et dans certaines provinces canadiennes au début des années 1980. Il n'a été recommandé en France qu'en 1995, et au niveau national aux États-Unis qu'en 2005. Au fil du temps, le DNN de l'HCS a été implanté dans la plupart des pays à haut revenu. Des exceptions incluent néanmoins le Royaume-Uni [50], certains états d'Australie et certaines provinces du Canada [45].

Deux analyses ACE portant sur le DNN de l'HCS aux États-Unis ont donné des résultats contradictoires sur la rentabilité du test par rapport à d'autres stratégies de prévention [51, 52]. Ces deux études étaient fondées sur les probabilités de décès, en l'absence ou en présence de DNN [8, 53]. L'une, moins favorable, avait jugé que moins de 3 % des nourrissons atteints d'HCS décédaient en l'absence de DNN dans les pays à hauts revenus. L'autre supposait un taux de mortalité infantile de 10 %. Un erratum à la deuxième étude concluait que, même en tenant compte des problèmes de calcul rencontrés, le DNN de l'HCS ne permettrait pas d'atteindre les critères conventionnels de rentabilité [54]. Les résultats de ces ACE, moins favorables pour l'HCS que pour l'HC, reflètent le très petit nombre de décès dus à

cette maladie, potentiellement évitables dans les pays à hauts revenus, même si l'on tient compte des coûts évitables des hospitalisations dues aux crises de perte de sel [53]. La décision de dépister une maladie donnée reste cependant principalement fondée sur l'obtention des meilleurs résultats possibles pour les enfants atteints, et non sur des considérations de bénéfices économiques [27].

De nouvelles évaluations économiques du test de dépistage de l'HCS ont exploré deux options additionnelles pour démontrer une valeur économique. Une étude canadienne a d'abord rapporté des coûts évitables d'hospitalisation plus élevés que ceux évalués précédemment, bien qu'elle n'ait pas retenu l'hypothèse d'une réduction de la mortalité par le DNN [55]. Bien que relativement peu d'enfants présentant une HCS diagnostiquée cliniquement aient des séquelles neurocognitives semblables à celles observées dans l'HC avant le DNN [45, 56], deux évaluations économiques du DNN de l'HCS, une étude non publiée réalisée en Australie et une étude récemment publiée effectuée au Brésil, ont inclus secondairement parmi les bénéfices escomptés une diminution du nombre de cas de retard de développement cognitif [53]. L'étude brésilienne a apporté des arguments en faveur d'un excès de déficits neurologiques chez les enfants atteints d'HCS dans ce pays [46]. Les bienfaits du DNN pourraient en effet être plus importants dans les pays à faibles revenus, en raison d'un accès limité à des professionnels qualifiés, d'une mortalité néonatale plus élevée et d'une morbidité néonatale plus sévère due à l'HCS [46]. Une question intéressante serait de déterminer si une éducation plus complète des professionnels de santé ne pourrait pas conduire à l'objectif premier du DNN : la prévention du décès des garçons affectés, éventuellement à un coût moindre que celui du DNN [44].

Même si le DNN de l'HCS a été recommandé par des experts [57], son absence de mise en place pourrait s'expliquer par des questions de justification, par des priorités différentes, ou par la rareté des complications graves qui en nécessiteraient l'usage. Un défi lié à l'implantation du DNN dans cette maladie réside en la nécessité d'une communication rapide des résultats du test, surtout si les papiers buvards sont prélevés tardivement au cours de la première semaine de vie (comme c'est le cas au Royaume-Uni), un décès résultant d'une crise de perte de sel pouvant survenir dès le 8^e jour après la naissance [47]. Un autre défi est celui de la valeur prédictive positive (VPP) de la 17-hydroxyprogesterone (17-OHP), un biomarqueur utilisé en première intention pour le dépistage de la maladie, une valeur qui s'avère très basse (moins de 10 %) [58, 59]. Une concentration de 17-OHP élevée est fréquemment observée chez les enfants

nés prématurément mais, puisque l'HCS est rare chez ces enfants [45], une stratégie différente pourrait se justifier [48]. La VPP du dépistage de l'HCS peut être augmentée en ajoutant d'autres biomarqueurs, ou en répétant le prélèvement. Bien que des analyses de deuxième intention augmentent le coût, une diminution du nombre de résultats faussement positifs pourrait justifier cette dépense supplémentaire. Le programme de dépistage réalisé en Nouvelles-Galles du Sud, en Australie, a rapporté récemment une VPP de 71 % lorsque la 17-OHP est mesurée par radioimmunoéluage sur des spécimens de dépistage obtenus 48 ou 72 h après la naissance, et qu'un profil stéroïdien est établi par chromatographie liquide et spectrométrie de masse sur les échantillons dont les taux de 17-OHP se situent dans les 2 % supérieurs des valeurs pour l'âge gestationnel. Il en a été de même en répétant le prélèvement pour les nouveau-nés positifs dans le test de première intention [60]. Ce programme notifiait aux soignants des résultats présumés positifs au jour 9 chez tous les nourrissons identifiés avec HCS (n=10), donc avant la survenue de la crise surrénalienne. Ces développements récents pourraient conduire à l'adoption universelle du DNN de l'HCS.

Conclusion

À l'échelle individuelle et sociétale, les bénéfices, tant sur le plan de la santé que sur le plan économique, du dépistage néonatal (DNN) de l'hypothyroïdie congénitale (HC) permanente ont été clairement démontrés. Cela explique que l'HC ait été parmi les premières maladies pour lesquelles un DNN a été mis en œuvre. Les avantages économiques du DNN de l'HC ont été incomplètement calculés. Ils ont été sous-évalués en ne prenant pas en compte l'ensemble de la distribution des résultats cognitifs et comportementaux. Certains nouveau-nés, en particulier ceux nés prématurément, ont, par ailleurs, une hyperthyrotropinémie transitoire. Ils sont actuellement identifiés comme ayant une HC et sont donc traités par lévothyroxine, un traitement dont les bénéfices ne sont pas clairement démontrés dans ces cas. Cela pourrait ainsi résulter en un surdiagnostic de l'HC et en une médicalisation induite d'un grand nombre de nourrissons prématurés [61], ce que les analyses économiques futures du DNN devraient prendre en considération [62].

Les bénéfices économiques du DNN de l'HCS sont ambigus : la mortalité est devenue très rare dans les pays à hauts revenus et la relation causale entre l'épisode initial de déshydratation et d'éventuelles séquelles neurocognitives n'a pas été établie [53]. ♦

SUMMARY

Newborn screening for congenital hypothyroidism and congenital adrenal hyperplasia: Benefits and costs of a successful public health program

Newborn screening is an important public health program and a triumph of preventive medicine. Economic analyses show that the benefits of newborn screening clearly outweigh the costs for certain diseases, but not necessarily for other ones. This is due to the great diversity of the natural history of the diseases detected, to the fact that each of these diseases considered individually is rare, and to differences in the effectiveness of interventions. In addition, the benefit-cost ratio of screening for a particular disorder may differ between countries, specifically between

high-income and low- and middle-income countries. The burden of a disorder may also be alleviated by increased clinical awareness and effective clinical services, even in the absence of newborn screening. In this article, we focus on economic analyses of newborn screening for primary congenital hypothyroidism, which has been in place in high-income countries for roughly 40 years, and for classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Screening for the latter is not yet universal, even in high-income countries, although the lack of universal implementation may reflect factors other than economic considerations. ♦

The English version of this article is available at <http://hdl.handle.net/1866/24960>

REMERCIEMENTS

Nous remercions le Dr Ingeborg Blancquaert pour son aide à la traduction en français de notre manuscrit, écrit d'abord en langue anglaise.

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article. Les conclusions de cet article sont celles des auteurs et ne représentent pas nécessairement la position officielle du Centers for Disease Control and Prevention.

RÉFÉRENCES

- Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963 ; 32 : 338-43.
- Brosco JP, Paul DB. The political history of PKU: reflections on 50 years of newborn screening. *Pediatrics* 2013 ; 132 : 987-9.
- Coutant R, Feillet F. Présentation de l'état des lieux du dépistage néonatal en France. *Med Sci (Paris)* 2018 ; 34 (hors série n° 1) : 19-21.
- Cohen DJ, Reynolds MR. Interpreting the results of cost-effectiveness studies. *J Am Coll Cardiol* 2008 ; 52 : 2119-26.
- Pike J, Grosse SD. Friction cost estimates of productivity costs in cost-of-illness studies in comparison with human capital estimates: a review. *Appl Health Econ Health Policy* 2018 ; 16 : 765-78.
- Grosse SD, Pike J, Soelaeman R, Tilford JM. Quantifying family spillover effects in economic evaluations: Measurement and valuation of informal care time. *Pharmacoeconomics* 2019 ; 37 : 461-73.
- Grosse SD, Matte TD, Schwartz J, Jackson RJ. Economic gains resulting from the reduction in children's exposure to lead in the United States. *Environ Health Perspect* 2002 ; 110 : 563-9.
- Grosse SD, Van Vliet G. How many deaths can be prevented by newborn screening for congenital adrenal hyperplasia? *Horm Res* 2007 ; 67 : 284-91.
- Cherella CE, Wassner AJ. Congenital hypothyroidism: insights into pathogenesis and treatment. *Int J Pediatr Endocrinol* 2017 ; 2017 : 11.
- Braslavsky D, Méndez MV, Prieto L, et al. Pilot neonatal screening program for central congenital hypothyroidism: Evidence of significant detection. *Horm Res Paediatr* 2017 ; 88 : 274-80.
- Naafs JC, Marchal JP, Fliers E, et al. Cognitive and motor outcome in patients with early-detected central congenital hypothyroidism compared with siblings. *J Clin Endocrinol Metab* 2021 ; 106 : e1231-9.
- Alm J, Hagenfeldt L, Larsson A, Lundberg K. Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. *Br Med J* 1984 ; 289 : 1171-5.
- Pitts L, McCormick W, Mick GJ. Congenital hypothyroidism: 8-year experience using 2 newborn screens in Alabama. *Horm Res Paediatr* 2019 ; 91 : 319-28.
- Kemper AR, Grosse SD, Baker M, et al. Treatment discontinuation within 3 years of levothyroxine initiation among children diagnosed with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2020 ; 223 : 136-40.

RÉFÉRENCES

15. Caiulo S, Corbetta C, Di Frenna M, et al. Newborn screening for congenital hypothyroidism: the benefit of using differential TSH cutoffs in a two-screen program. *J Clin Endocrinol Metab* 2021 ; 106 : e 338-49.
16. Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 : 4332-4.
17. Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014 ; 28 : 175-87.
18. Lanting CI, van Tijn DA, Loeber JG, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of the use of the thyroxine/thyroxine-binding globulin ratio to detect congenital hypothyroidism of thyroidal and central origin in a neonatal screening program. *Pediatrics* 2005 ; 116 : 168-73.
19. Saleh DS, Lawrence S, Geraghty MT, et al. Prediction of congenital hypothyroidism based on initial screening thyroid-stimulating-hormone. *BMC Pediatr* 2016 ; 16 : 24.
20. Deladoey J, Ruel J, Giguere Y, Van Vliet G. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in Quebec. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 ; 96 : 2422-9.
21. Albert BB, Cutfield WS, Webster D, et al. Etiology of increasing incidence of congenital hypothyroidism in New Zealand from 1993-2010. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 ; 97 : 3155-60.
22. Tillotson SL, Fuggle PW, Smith I, et al. Relation between biochemical severity and intelligence in early treated congenital hypothyroidism: a threshold effect. *BMJ* 1994 ; 309 : 440-5.
23. Grosse SD, Van Vliet G. Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: how much and at what level? *Arch Dis Child* 2011 ; 96 : 374-9.
24. Leger J, Ecosse E, Roussey M, et al. Subtle health impairment and socioeducational attainment in young adult patients with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening: a longitudinal population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 ; 96 : 1771-82.
25. New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. Effects of neonatal screening for hypothyroidism: prevention of mental retardation by treatment before clinical manifestations. *Lancet* 1981 ; 2 : 1095-8.
26. Grosse SD. Does newborn screening save money? The difference between cost-effective and cost-saving interventions. *J Pediatr* 2005 ; 146 : 168-70.
27. Grosse SD. Cost effectiveness as a criterion for newborn screening policy decisions. In : Baily MA, Murray TH, eds. *Ethics and newborn genetic screening: new technologies, new challenges*. Baltimore, MD : Johns Hopkins University Press, 2009 : 58-88.
28. Smith P, Morris A. Assessment of a programme to screen the newborn for congenital hypothyroidism. *Community Med* 1979 ; 1 : 14-22.
29. Boileau P, Bain P, Rives S, Toubanc JE. Earlier onset of treatment or increment in LT4 dose in screened congenital hypothyroidism: which as the more important factor for IQ at 7 years? *Horm Res* 2004 ; 61 : 228-33.
30. Donaldson M, Jones J. Optimising outcome in congenital hypothyroidism - Current opinions on best practice in initial assessment and subsequent management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013 ; 5 (suppl 1) : 13-22.
31. Connelly KJ, LaFranchi SH. Detection of neonates with mild congenital hypothyroidism (primary) or isolated hyperthyrotropinemia: an increasingly common management dilemma. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2014 ; 9 : 263-71.
32. Van Vliet G, Diaz Escagedo P. Redefining congenital hypothyroidism? *J Clin Endocrinol Metab* 2021 ; 106 : e1463-5.
33. Barry Y, Bonaldi C, Goulet V, et al. Increased incidence of congenital hypothyroidism in France from 1982 to 2012: a nationwide multicenter analysis. *Ann Epidemiol* 2016 ; 26 : 100-5.e4.
34. Ford GA, Denniston S, Sesser D, et al. Transient versus permanent congenital hypothyroidism after the age of 3 years in infants detected on the first versus second newborn screening test in Oregon, USA. *Horm Res Paediatr* 2016 ; 86 : 169-77.
35. Lain S, Trumppf C, Grosse SD, et al. Are lower TSH cutoffs in neonatal screening for congenital hypothyroidism warranted? *Eur J Endocrinol* 2017 ; 177 : D1-12.
36. Wolter R, Noel P, De Cock P, et al. Neuropsychological study in treated thyroid dysgenesis. *Acta Paediatr Scand* 1979 ; 277 (suppl) : 41-6.
37. Lain SJ, Wiley V, Jack M, et al. Association of elevated neonatal thyroid-stimulating hormone levels with school performance and stimulant prescription for attention deficit hyperactivity disorder in childhood. *Eur J Pediatr* 2021 ; 180 : 1073-80.
38. Rovet JF. Congenital hypothyroidism: an analysis of persisting deficits and associated factors. *Child Neuropsychol* 2002 ; 8 : 150-62.
39. Hamdoun E, Karachunski P, Nathan B, et al. Case report: the specter of untreated congenital hypothyroidism in immigrant families. *Pediatrics* 2016 ; 137 : e20153418.
40. Alvarez OA, Hustace T, Voltaire M, et al. Newborn screening for sickle cell disease using point-of-care testing in low-income setting. *Pediatrics* 2019 ; 144 : e20184105.
41. McGann PT, Grosse SD, Santos B, et al. A cost-effectiveness analysis of a pilot neonatal screening program for sickle cell anemia in the Republic of Angola. *J Pediatr* 2015 ; 167 : 1314-9.
42. Leger J, Olivieri A, Donaldson M, et al. European society for paediatric endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *Horm Res Paediatr* 2014 ; 81 : 80-103.
43. Pang S, Hotchkiss J, Drash AL, et al. Microfilter paper method for 17 alpha-hydroxyprogesterone radioimmunoassay: its application for rapid screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1977 ; 45 : 1003-8.
44. Migeon CJ, Donohoue PA. Adrenal disorders. In : Kappy MS, Blizzard RM, Migeon CJ, eds. *The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence*. Springfield, Illinois, USA : Charles C. Thomas, 1994 : 717-856.
45. Perry R, Kecha O, Paquette J, et al. Primary adrenal insufficiency in children: twenty years experience at the Sainte-Justine hospital, Montreal. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90 : 3243-50.
46. Miranda MC, Haddad LBP, Madureira G, et al. Adverse outcomes and economic burden of congenital adrenal hyperplasia late diagnosis in the newborn screening absence. *J Endocr Soc* 2020 ; 4 : bvx013.
47. Van Vliet G, Czernichow P. Screening for neonatal endocrinopathies: rationale, methods and results. *Semin Neonatol* 2004 ; 9 : 75-85.
48. Coulm B, Coste J, Tardy V, et al. Efficiency of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in children born in mainland France between 1996 and 2003. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012 ; 166 : 113-20.
49. Gau M, Konishi K, Takasawa K, et al. The progression of salt-wasting and the body weight change during the first 2 weeks of life in classical 21-hydroxylase deficiency patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2021 ; 94 : 229-36.
50. Hird BE, Tetlow L, Tobi S, et al. No evidence of an increase in early infant mortality from congenital adrenal hyperplasia in the absence of screening. *Arch Dis Child* 2014 ; 99 : 158-64.
51. Carroll AE, Downs SM. Comprehensive cost-utility analysis of newborn screening strategies. *Pediatrics* 2006 ; 117 : S287-95.
52. Yoo BK, Grosse SD. The cost effectiveness of screening newborns for congenital adrenal hyperplasia. *Public Health Genomics* 2009 ; 12 : 67-72.
53. Grosse SD, Van Vliet G. Challenges in assessing the cost-effectiveness of newborn screening: the example of congenital adrenal hyperplasia. *Int J Neonatal Screen* 2020 ; 6 : 82.
54. Yoo BK, Grosse SD. Erratum. *Public Health Genomics* 2018 ; 21 : 100.
55. Fox DA, Ronsley R, Khowaja AR, et al. Clinical impact and cost efficacy of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 2020 ; 220 : 101-8.e2.
56. Harasymiw LA, Grosse SD, Sarafoglou K. Attention-deficit/hyperactivity disorder among US children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia. *J Endocr Soc* 2020 ; 4 : bvaa152.
57. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018 ; 103 : 4043-88.
58. Lasarev MR, Bialk ER, Allen DB, Held PK. Application of principal component analysis to newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2020 ; 105 : dga371.
59. Speiser PW, Chawla R, Chen M, et al. Newborn screening protocols and positive predictive value for congenital adrenal hyperplasia vary across the United States. *Int J Neonatal Screen* 2020 ; 6 : 37.
60. Lai F, Srinivasan S, Wiley V. Evaluation of a two-tier screening pathway for congenital adrenal hyperplasia in the New South Wales newborn screening programme. *Int J Neonatal Screen* 2020 ; 6 : 63.
61. Grob F, Van Vliet G. Avoiding the overdiagnosis of congenital hypothyroidism in premature newborns. *Pediatrics* 2019 ; 144 : e20191706.
62. Coste J, Carel JC, Autier P. The grey realities of population screening. *Rev Epidemiol Sante Publ* 2012 ; 60 : 163-5.

TIRÉS À PART

G. Van Vliet