



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉTAT DES LIEUX EN SANTÉ PUBLIQUE

**LE DÉPISTAGE NÉONATAL
SYSTÉMATIQUE DE LA MUCOVISCIDOSE
EN FRANCE : ÉTAT DES LIEUX ET
PERSPECTIVES APRÈS 5 ANS DE
FONCTIONNEMENT**

JANVIER 2009

Les recommandations et synthèse de cette évaluation sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé
Service communication
2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : + 33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : + 33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de santé en janvier 2009
© Haute Autorité de santé – 2009

Sommaire

Abréviations utilisées	6
Introduction	8
Méthode générale de travail	9
1. Saisine initiale	9
2. Une évaluation <i>a posteriori</i>.....	9
3. Pourquoi évaluer le dépistage en cours ?.....	9
3.1. Pour s'assurer de la qualité du dépistage.....	9
3.2. Pour identifier des voies d'amélioration	9
3.3. Thématiques non abordées dans le travail.....	10
4. Comment évaluer ?	10
4.1. L'analyse de la littérature	10
4.2. Analyse des données quantitatives du dépistage.....	13
4.3. Réalisation d'enquêtes de pratiques.....	13
4.4. L'avis de groupes d'experts	14
La mucoviscidose	15
1. Aspects cliniques.....	15
1.1. Définitions	15
1.2. Génétique de la mucoviscidose	19
1.3. Physiopathologie et manifestations cliniques	19
1.4. Corrélations génotype/phénotype.....	22
1.5. Les marqueurs biologiques de la mucoviscidose en période néonatale	23
1.6. La prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose	24
1.7. La prise en charge familiale de la mucoviscidose	26
1.8. La prise en charge du nouveau-né diagnostiqué par le dépistage néonatal.....	27
2. Épidémiologie de la mucoviscidose en France.....	28
2.1. Fréquence de la pathologie et des mutations en France	28
2.2. Morbidité associée à la mucoviscidose : la fréquence des manifestations cliniques et des complications.....	34
3. Conclusion.....	36
Le dépistage néonatal : justification et pratiques actuelles.....	37
1. Justification du dépistage néonatal de la mucoviscidose	37
1.1. Origine des données.....	38
1.2. Impact du dépistage néonatal sur la morbidité de la mucoviscidose	43
1.3. Impact du dépistage néonatal sur la prise en charge des malades	50
1.4. Évaluation économique du dépistage néonatal systématique.....	59
1.5. Synthèse et conclusion	63
2. Recommandations internationales sur le dépistage néonatal de la mucoviscidose	64
2.1. Recommandations portant sur l'opportunité du dépistage néonatal organisé	64

2.2.	Recommandations portant sur l'organisation du programme de dépistage	67
3.	Les programmes de dépistage à l'étranger	69
3.1.	Nombre de programmes mis en place.....	69
3.2.	Types de programmes	70
3.3.	Le dépistage prénatal	71
	La mise en place du dépistage en France	78
1.	La situation des patients atteints de mucoviscidose en France avant le dépistage néonatal systématique	78
2.	Des expériences pilotes... ..	79
2.1.	Méthodologie des études françaises	79
2.2.	L'expérience normande	80
2.3.	L'expérience bretonne	80
2.4.	Résultats des études françaises	81
2.5.	La réflexion sur la mise en place d'un programme national	83
3.	... À la concrétisation du programme de dépistage.....	83
3.1.	Protocole de dépistage de l'AFDPHE	83
3.2.	La place des différents acteurs	86
3.3.	La mise en œuvre du dépistage dans les DROM.....	89
4.	Synthèse	89
	État des lieux du dépistage néonatal systématique	91
1.	Les limites du travail réalisé.....	91
2.	Statistiques nationales du dépistage.....	91
2.1.	Recueil et traitement des données statistiques du dépistage en France	91
2.2.	Analyse des données existantes	93
3.	L'état des pratiques françaises	101
3.1.	Description générale des enquêtes auprès des acteurs du dépistage.....	101
3.2.	Limites du travail réalisé	101
3.3.	Maternités, néonatalogie et réanimation pédiatrique.....	102
3.4.	Les associations régionales pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant ..	113
3.5.	Les centres de ressources et de compétences pour la mucoviscidose	118
4.	Les difficultés rencontrées et les potentielles voies d'amélioration	122
4.1.	La stratégie de dépistage.....	122
4.2.	La pratique quotidienne du dépistage.....	130
4.3.	L'évaluation du dépistage	133
5.	Travaux en cours en France et à l'international.....	135
6.	Synthèse sur l'état des lieux du dépistage néonatal systématique.....	136
	Recommandations	137
1.	Concernant la stratégie de dépistage	137
2.	Concernant la pratique quotidienne du dépistage.....	137

3. Concernant l'évaluation du dépistage	138
Annexe 1 : scores d'évaluation de la fonction respiratoire et de la morbidité pulmonaire	139
Annexe 2 : questionnaire envoyé aux maternités, service de néonatalogie et de réanimation pédiatrique	140
Annexe 3 : questionnaire envoyé aux associations régionales pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant.....	146
Annexe 4 : questionnaire envoyé aux centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose	154
Références bibliographiques.....	162
Participants.....	172

Abréviations utilisées

Tableau 1. Abréviations.

Abréviation	Libellé
ABCD	Agénésie bilatérale des canaux déférents
ADN	Acide désoxyribonucléique
AFDPHE	Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALD	Affection de longue durée
Anaes	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ARNm	Acide ribonucléique messager
<i>B. cepacia</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>
CCNE	Conseil consultatif national d'éthique
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
C/E	Coût-efficacité
CES-D	<i>Center for Epidemiologic Studies Depression scale</i>
CF	<i>Cystic Fibrosis</i>
CFFPR	<i>Cystic Fibrosis foundation patient registry</i>
CFTR	<i>Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>
CHQ	<i>Child Health Questionnaire – Child Self-Report Form</i>
CNAMTS	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
CNS	<i>Chrispin Norman Score</i>
CRCM	Centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose
DDP nasal	Différence de potentiel nasal
DGGE	<i>Denaturing gradient gel electrophoresis</i>
DGS	Direction Générale de la Santé
DHOS	Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins
DROM	Départements et régions d'Outre-Mer
ECFS	<i>European Cystic Fibrosis Society</i>
ECR	Essai contrôlé randomisé
EQA	External Quality Assessment

Tableau 1 (suite). Abréviations.

Abréviation	Libellé
γGT	Gamma glutamyl transpeptidase
HAS	Haute Autorité de Santé
<i>H. influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
INED	Institut national d'études démographiques
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONM	Observatoire national de la mucoviscidose
OR	Odd-ratio
PACA	Provence-Alpes-Côte d'Azur
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PAP	<i>Pancreatitis associated protein</i> – Protéine associée à la pancréatite
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
RFM	Registre français de la mucoviscidose
rhDNase	<i>Recombinant human desoxyribonuclease</i>
SASM	<i>S. aureus</i> sensible à la méticilline
SARM	<i>S. aureus</i> résistant à la méticilline
SAS	<i>Statistical Analysis System</i>
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SOID	Syndrome d'obstruction intestinale distale
SSK	Score de Shwachman-Kulczycki
TIR	Trypsine immunoréactive
VEMS	Volume expiré maximal seconde
VPP	Valeur prédictive positive

Introduction

La mucoviscidose est, dans les populations d'origine caucasienne, la plus fréquente des maladies génétiques potentiellement graves dès l'enfance. Elle résulte du dysfonctionnement d'une protéine intervenant dans la régulation du transport des ions chlorure au niveau de la membrane cellulaire. Les principales manifestations cliniques concernent les voies respiratoires, le tube digestif, les glandes sudoripares et le tractus génital. Dans la majorité des cas, c'est la sévérité de l'atteinte respiratoire qui conditionne le pronostic vital du patient. L'espérance de vie à la naissance des patients atteints de mucoviscidose s'est accrue régulièrement ces dernières années et atteint 47 ans pour les enfants nés en 2005, en tenant compte du diagnostic de formes classiques et frontières de la maladie.

La fréquence de la maladie dans certaines populations, sa gravité, l'importance d'initier un traitement précocement afin de retarder les détériorations pulmonaires et nutritionnelles ont fait soulever la question de l'intérêt d'un dépistage systématique de la mucoviscidose dès la naissance. Ce dépistage a fait l'objet de nombreuses publications dont il ressort des arguments en faveur de son instauration sans toutefois que toutes les conditions justifiant habituellement la mise en place d'un tel programme soient réunies. En particulier, il n'existe toujours pas, en 2008, de traitement curatif de la mucoviscidose et la prise en charge actuelle reste symptomatique et préventive des complications pulmonaires et nutritionnelles. Cet état de la littérature est reflété par des recommandations sur le dépistage variables selon les pays et les dates de rédaction, ou même l'absence de recommandations et une mise en place hétérogène de programmes organisés selon les régions du monde.

En France, à partir des résultats d'études menées à l'échelle régionale et des données de la littérature internationale, un dépistage néonatal de la mucoviscidose a été instauré en 2002. Il est venu s'ajouter aux quatre autres pathologies dépistées systématiquement en France à 4 jours de vie à partir d'un prélèvement de sang au talon (test de Guthrie)¹ : la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie congénitale des surrénales et la drépanocytose chez les enfants à risque.

Cinq ans après sa mise en place, la DGS a demandé à la HAS d'évaluer le dépistage néonatal organisé afin d'identifier ses points forts et ses points faibles, de soulever les questions restant en suspens en proposant des éléments de réponse et des voies d'amélioration le cas échéant. C'est l'objet du présent rapport qui traite des aspects suivants :

- la clinique et l'épidémiologie de la mucoviscidose ;
- la justification du dépistage néonatal systématique et les pratiques actuelles dans le monde ;
- l'historique de la mise en place du dépistage en France ;
- le fonctionnement du programme de dépistage français et son bilan après 5 ans ;
- les difficultés identifiées et les perspectives d'évolution du programme actuel.

¹ Le test est réalisé au 4^{ème} jour de vie, soit J3, J0 étant le jour de la naissance.

Méthode générale de travail

1. Saisine initiale

La Direction Générale de la Santé a saisi la HAS afin qu'elle évalue le programme de dépistage néonatal généralisé de la mucoviscidose 5 ans après sa mise en place. L'objectif de ce travail est de se prononcer à partir de données quantitatives et qualitatives sur la qualité du programme, d'identifier ses points forts et des voies d'amélioration le cas échéant.

Le demandeur souhaite une réflexion particulière sur les enjeux éthiques de ce dépistage et notamment la communication autour des formes hétérozygotes et des formes frontières et du statut génétique. Par ailleurs, un état des pratiques du dépistage en France est demandé.

2. Une évaluation *a posteriori*

L'évaluation d'un programme de dépistage peut se poser dans trois circonstances : avant la mise en place du programme, en cours de programme et à la fin du programme.

Ce rapport intervient 5 ans après la mise en place du dépistage systématique de la mucoviscidose, et s'inscrit dans le cadre d'une évaluation en cours de programme. Nous nous interrogeons sur les conditions de déroulement du dépistage en 2007 au regard des cahiers des charges rédigés lors de sa mise en œuvre en 2002 et soumis à chaque « acteur » (AFDPHE, ARDPHE, maternités, laboratoires, CRCM).

Cette démarche implique de collecter des informations de nature quantitative et qualitative, de les analyser et d'élaborer des propositions contribuant à la prise de décision.

3. Pourquoi évaluer le dépistage en cours ?

3.1. Pour s'assurer de la qualité du dépistage

Il s'agit d'évaluer la qualité du dépistage c'est-à-dire de vérifier que le programme actuel est fait dans des conditions optimales et d'identifier ses insuffisances éventuelles. Le cas échéant, des mesures d'amélioration pourront être recommandées et des voies d'amélioration proposées. Les points suivants sont étudiés :

- le respect du cahier des charges initial par les intervenants du dépistage ;
- l'organisation du programme ;
- les éléments complémentaires au dépistage *stricto sensu* : recueil et traitement des données, évaluation...

3.2. Pour identifier des voies d'amélioration

Cinq ans après sa mise en place, le dépistage néonatal systématique fonctionne maintenant en routine. Le travail de la HAS est l'occasion d'identifier avec les acteurs concernés les aspects positifs du dépistage, les difficultés rencontrées au quotidien et les potentiels dysfonctionnements puis d'envisager des solutions aux problèmes soulevés.

Le bilan des évolutions techniques et/ou médicales intervenues depuis la mise en place du dépistage a été réalisé, afin de déterminer s'il y avait lieu de les intégrer dans le programme.

La Haute Autorité de Santé est amenée à réaliser ce travail en tant qu'observateur extérieur au programme, selon les principes méthodologiques de l'évaluation en santé publique.

3.3. Thématiques non abordées dans le travail

3.3.1. Ce qui n'était pas évaluable

L'objectif du rapport est d'évaluer la qualité du dépistage et de son organisation. Les effets du dépistage et d'une prise en charge précoce sur les enfants dépistés ne pouvaient pas être mesurés faute de recul suffisant (5 ans) pour observer des effets cliniques et faute d'études *ad hoc* permettant de mesurer ces effets avant et après la mise en place du dépistage.

3.3.2. Ce qui n'était pas demandé par la DGS

Le dépistage mis en place en 2002 était une opportunité pour améliorer la qualité de la prise en charge des patients à partir du diagnostic d'où la création des CRCM (*voir chapitre : Mise en place du dépistage en France, point 2.1.1*). L'impact du dépistage néonatal sur les pratiques des CRCM, leur fonctionnement et la qualité de la prise en charge des patients n'étaient pas l'objet du travail de la HAS.

Ce document se limite au dépistage néonatal de la mucoviscidose, du prélèvement en maternité au test diagnostique dans un CRCM. Il n'évalue pas la prise en charge des nouveau-nés après le diagnostic.

La validité du test diagnostique de la sueur n'a pas été remise en question et aucune évaluation de ce test n'a été réalisée dans ce document.

Il n'y a pas eu d'évaluation budgétaire du dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose, notamment l'adéquation des ressources aux missions confiées à chaque acteur n'a pas été étudiée.

La commande initiale ne demandait pas de réinterroger l'opportunité de mettre en place le dépistage néonatal. Toutefois, la HAS a considéré que ce travail était un préalable indispensable à l'évaluation du programme en cours en France.

4. Comment évaluer ?

4.1. L'analyse de la littérature

4.1.1. Quelles sont les sources documentaires ?

- Les bases de données bibliographiques automatisées (liste non exhaustive) :
 - MEDLINE (National Library of Medicine, États-Unis),
 - EMBASE (Elsevier, Pays-Bas),
 - PASCAL (CNRS-INIST, France),
 - Cochrane library (Grande-Bretagne),

- BDSP (Banque de données en santé publique, Rennes),
- Base de données du Collège des Économistes de la Santé (CODECS),
- Base de données de l'université de York – HEED ;
- Les sommaires des revues suivantes ont été dépouillés tout au long du déroulement du travail : Santé Publique, Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique, Evaluation and Program Planning, Journal of Medical Screening, Public Health, Journal of Cystic Fibrosis, JAMA, The Lancet, the New England Journal of Medicine ;
- La littérature grise (non indexée sur les bases de données) :
 - pour les programmes de dépistage français : ministère de la Santé, INVS, CNAMTS, URCAM, URML, ORS, PIEROS (Portail d'Information sur les Études Régionales en Observation de la Santé), Haut Comité de la Santé Publique, SUDOC (pour les thèses), etc.,
 - pour les programmes étrangers : sites Internet des ministères de la Santé, des agences de santé publique ou des organisations gouvernementales ou non gouvernementales dédiées à l'activité de dépistage : *National Screening Committee* (NHS, Grande Bretagne) ; *Centers for Disease Control* (CDC, États-Unis), *Australian Government Department of Health and Ageing*, Agence de Santé Publique du Canada (Santé Canada), Institut National de Santé Publique du Québec, Health Evidence Network (HEN, OMS/Europe), INAHTA (*International Network Agencies for Health Technology Assessment*).

4.1.2. Une recherche bibliographique standardisée sur les bases de données

La stratégie d'interrogation de MEDLINE, EMBASE et PASCAL précise les termes de recherche utilisés pour chaque sujet ou types d'étude et la période de recherche. Ces termes sont soit issus d'un thesaurus (par exemple descripteurs du MESH pour Medline ou EMTREE pour Embase), soit des mots du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ». Dans le Tableau 1, lorsque le champ de recherche n'est pas précisé, il s'agit du champ descripteur.

Une présentation synthétique reprend les étapes successives et souligne les résultats en termes de :

- nombre total de références obtenues ;
- nombre d'articles analysés ;
- nombre d'articles cités dans la bibliographie finale du rapport d'évaluation.

Tableau 2. Stratégie de recherche documentaire.

Type d'étude/Sujet	Termes utilisés	Période de recherche
L'évaluation des programmes de dépistage et leurs indicateurs de performance		
Étape 1 ET	<i>Cystic fibrosis</i> ET (<i>Screening</i> OU <i>Mass screening</i>)	1995-2008
Étape 2	Program Evaluation OU Public Health OU Health Priorities OU Health Planning OU Health Planning Guidelines OU Health Services Research OU Program*[titre] OU Outcomes and process assessment (health care) OU Campaign*[titre] OU Performance indicators [titre] OU Quality Indicators, Health Care OU Impact [titre] OU Clinical impact	60 refs
Recommandations existantes		
Étape 1 ET		
Étape 3	<i>Guideline*</i> OU <i>Practice guideline</i> OU <i>Health planning guideline</i> OU <i>Recommendation [titre]</i> OU <i>Consensus development conference</i> OU <i>Consensus development conference, NIH</i> OU <i>Consensus conference [titre]</i> OU <i>Consensus statement[titre]</i>	100
Les données épidémiologiques françaises		
Étape 1 ET		
Étape 4	(Epidemiology OU Prevalence OU Incidence) ET French OU France	23
Les aspects psychologiques pour les patients		
Étape 1 ET		
Étape 5	<i>Patient satisfaction</i> OU <i>Patient preference [titre]</i> OU <i>Psychology</i> OU <i>Stress</i> OU <i>Anxiety</i> OU <i>Psychosocial [titre]?</i>	78
Les aspects éthiques		
Étape 1 ET		
Étape 6	Ethics OU Equity	85

Tableau 2 (suite). Stratégie de recherche documentaire.

Type d'étude/Sujet	Termes utilisés	Période de recherche
Les données économiques		
Étape 1 ET		
Étape 7	<i>Cost allocation</i> OU <i>Cost-benefit analysis</i> OU <i>Cost control</i> OU <i>Cost of illness</i> OU <i>Cost savings</i> OU <i>Costs and cost analysis</i> OU <i>Cost effectiveness</i> OU <i>Economic value of life</i> OU <i>Health care cost</i> OU <i>Health economics</i> OU <i>Economic aspect</i> OU <i>Pharmacoeconomics</i> OU <i>Cost(s)</i> OU <i>Economic(s)</i>	118
La littérature française		
Étape 8	Mucoviscidose ET	120
	Dépistage ET (Évaluation OU Bilan OU Programme)	
	Nombre total de références obtenues	568
	Nombre total d'articles analysés	316
	Nombre d'articles cités	150

Une veille documentaire sur la problématique du dépistage a été effectuée jusqu'en décembre 2008.

4.2. Analyse des données quantitatives du dépistage

L'absence de définition d'un référentiel d'indicateurs contractuels fixant en amont de la mise en place du travail les objectifs à atteindre ne permet pas de réaliser une évaluation complète du programme (voir « *Évaluation du dépistage néonatal systématique* », paragraphe I « *Limites du travail réalisé* »).

Néanmoins, de nombreuses données sont recensées et diffusées par l'association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE), en charge du dépistage. Elles sont par nature descriptives et leur recueil standardisé a permis d'analyser leur évolution sur les 5 premières années du programme national de dépistage. L'AFDPHE a mis toutes ses données quantitatives à disposition de la HAS pour réaliser ce travail d'analyse.

4.3. Réalisation d'enquêtes de pratiques

Afin de réaliser un état des lieux sur les pratiques françaises en matière de dépistage, de diagnostic et de prise en charge des enfants dépistés, des questionnaires ont été élaborés à partir des cahiers des charges rédigés au moment de la mise en place du programme, et adressés aux principaux acteurs du dépistage : maternités, structures régionales de gestion du dépistage néonatal, Centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose.

Il a été convenu de ne pas réaliser d'enquête auprès des laboratoires de biochimie et de biologie moléculaire, compte tenu du contrôle qualité très encadré déjà mis en place. En effet, la méthodologie utilisée dans les

enquêtes ne permet pas de mettre en évidence des différences de pratiques de faible importance.

La méthodologie de réalisation des enquêtes est détaillée dans le paragraphe III du chapitre « *Évaluation du dépistage néonatal systématique* ». Elle se heurte à deux limites principales :

- la non-observation des pratiques sur le terrain, qui n'était pas réalisable étant donné le temps imparti pour cette évaluation et la méthode de travail de la HAS ;
- le recours à des enquêtes déclaratives avec de fait, un risque de réponses biaisées.

Par ailleurs, certains éléments des questionnaires portent sur le dépistage néonatal en général, et ne sont pas spécifiques de la mucoviscidose.

4.4. L'avis de groupes d'experts

La méthodologie de la HAS se fonde classiquement sur l'avis critique d'un groupe de travail et d'un groupe de lecture.

Un groupe de travail pluridisciplinaire composé de 17 experts s'est réuni à trois reprises pour discuter du document élaboré par la HAS à partir de la revue de la littérature et de l'analyse des données du dépistage et proposer des conclusions.

Une fois finalisé, le document a été soumis à un groupe de lecture de 38 personnes, extérieur au groupe de travail, qui a apprécié la qualité du rapport sur le fond et la forme. Les commentaires et suggestions du groupe de lecture ont été discutés au cours d'une 4^e réunion avec le groupe de travail et ceux retenus ont été intégrés dans la version finale du rapport.

La version finale du document fait l'objet d'un circuit de validation interne auprès de la Commission d'évaluation économique et santé publique et du Collège de la HAS.

Les avis et conclusions de ce travail appartiennent à la HAS et ne sont pas endossés par les experts.

La mucoviscidose

1. Aspects cliniques

La mucoviscidose est une maladie génétique perturbant le fonctionnement de la protéine CFTR (*Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Cette protéine est un canal chlorure impliqué dans la régulation des échanges ioniques épithéliaux de chlorure et de sodium (1). Elle est principalement exprimée au pôle apical des cellules épithéliales de l'arbre trachéobronchique, des canaux pancréatiques et biliaires, des cryptes intestinales, des tubes séminifères et des glandes sudoripares. Son niveau d'expression est variable selon les tissus et le stade de développement de la maladie. Ses manifestations principales concernent l'appareil respiratoire, le pancréas, l'intestin et le foie (2).

Cette partie a pour objectifs de présenter de manière synthétique la génétique et les principaux mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent l'évolution de la maladie ainsi que son épidémiologie. Elle ne s'appuie pas sur une recherche documentaire exhaustive mais se fonde essentiellement sur des revues de la littérature et quelques références princeps.

Si l'essentiel de la génétique de la mucoviscidose et de ses mécanismes physiopathologiques est connu en 2008, il reste de nombreuses incertitudes, concernant notamment la corrélation entre le génotype et l'expression clinique de la maladie, les facteurs prédictifs de l'évolution de la maladie ou les liens entre la mucoviscidose et les autres pathologies touchant au gène *CFTR*.

1.1. Définitions

La définition de la mucoviscidose est difficile à établir et évolutive, notamment pour distinguer les formes modérées de la maladie d'autres pathologies impliquant le fonctionnement de la protéine CFTR. Les définitions présentées sont issues de consensus.

1.1.1. Définition de la mucoviscidose

Selon le consensus de la *Cystic Fibrosis Foundation* établi en 1998, la mucoviscidose se définit par la présence d'au moins une des manifestations cliniques de la maladie présentées dans l'encadré 1, un antécédent de mucoviscidose dans la fratrie, ou un résultat positif du dépistage néonatal, plus une anomalie du fonctionnement de la protéine CFTR identifiée par une élévation de la concentration de chlorure dans la sueur ou l'identification de deux mutations à l'origine de la mucoviscidose, ou la démonstration *in vivo* d'anomalies caractéristiques du transport d'ions dans l'épithélium nasal (3).

Encadré 1. Éléments du phénotype de la mucoviscidose d'après Rosenstein et Cutting, 1998 (3)

Maladie chronique des voies aériennes supérieures et inférieures se manifestant par :

Colonisation/infection persistante par des germes pathogènes caractéristiques de la mucoviscidose dont *S. aureus*, *H. influenzae* non typable, *P. aeruginosa* mucoïde et non mucoïde, et *B. cepacia*

Toux chronique productive

Anomalies persistantes de la radiographie pulmonaire (par exemple bronchectasie, atélectasie, infiltrats, hyperinflation pulmonaire)

Obstruction des voies aériennes se manifestant par sifflement (*wheezing*) et piégeage de l'air (*air trapping*)

Polypes nasaux ; anomalies des sinus paranasaux identifiés par radiographie ou tomodensitométrie

Hippocratisme digital

Anomalies gastro-intestinales ou nutritionnelles dont :

Intestinales : *ileus meconial*, syndrome d'obstruction intestinale distale, prolapsus rectal

Pancréatiques : insuffisance pancréatique, pancréatite chronique

Hépatiques : hépatopathie chronique avec aspects histologiques de cirrhose biliaire focale ou de cirrhose multilobaire

Nutritionnelles : retard de croissance staturo-pondéral (dénutrition protéinoénergétique) ; hypoprotéïnémie et œdème, complications de déficit en vitamines liposolubles

Syndrome de déplétion sodique :

Déplétion sodique aiguë

Alcalose métabolique chronique

Anomalies urogénitales masculines entraînant une azoospermie obstructive

Cette définition regroupe sous le terme de mucoviscidose des phénotypes très variables, allant d'un tableau clinique classique avec une atteinte sévère de plusieurs organes à des tableaux dans lesquels un seul organe est touché de façon modérée.

Un consensus issu d'un groupe de travail européen a distingué, dans la définition de la mucoviscidose, les formes classiques des formes atypiques² (4).

Ainsi, la **mucoviscidose classique ou typique** est définie par la présence d'au moins une manifestation clinique de la mucoviscidose et une concentration en chlorure de la sueur ≥ 60 mmol/L. Ce diagnostic concerne la majorité des patients, et l'on retrouve généralement une mutation connue sur chaque allèle du gène. La fonction pancréatique exocrine peut être conservée ou non. L'évolution de la maladie est variable.

La **mucoviscidose non classique ou atypique** est définie par la présence d'au moins une caractéristique phénotypique de la mucoviscidose, un niveau de chlorure dans la sueur normal (< 30 mmol/L chez le nourrisson, < 40 mmol/L chez l'enfant) ou intermédiaire (30/40-59 mmol/L) et un diagnostic de mucoviscidose confirmé par la présence d'une mutation connue sur chaque allèle du gène ou la mise en évidence de l'anomalie fonctionnelle de la protéine CFTR par la mesure différentielle de potentiel transépithélial. La maladie peut toucher un ou plusieurs organes. La fonction pancréatique exocrine est généralement conservée et l'atteinte pulmonaire moins sévère que dans la forme classique.

² La terminologie utilisée dans la littérature pour définir les formes non classiques de la mucoviscidose comprend les termes de : formes atypiques, modérées ou frontalières. Bien que les définitions puissent varier selon les sources, ces trois termes sont utilisés indifféremment dans la suite du document.

Une meilleure compréhension de la mucoviscidose a conduit la *Cystic Fibrosis Foundation* à établir une nouvelle définition de la maladie en 2008 sur la base d'un consensus d'experts (5).

Les individus pour lesquels un diagnostic de mucoviscidose est suspecté sont identifiés par différentes voies dont le dépistage prénatal ou néonatal. Les modalités diagnostiques sont donc variables selon l'âge, le génotype ou le phénotype.

Le test de la sueur est le seul examen permettant de poser formellement un diagnostic de mucoviscidose. Il doit être réalisé pour tout individu présentant des signes cliniques de mucoviscidose, tels que présentés dans l'encadré 2 et quel que soit le résultat du dépistage néonatal.

Le test de la sueur doit être mis en œuvre dans un centre référencé et selon les protocoles en vigueur.

Encadré 2. Éléments du phénotype de la mucoviscidose d'après Farrell *et al.*, 2008 (5)

Maladie sino-pulmonaire chronique se manifestant par :

Colonisation/infection persistante par des germes pathogènes caractéristiques de la mucoviscidose dont *S. aureus*, *H. influenzae* non typable, *P. aeruginosa* mucoïde et non mucoïde, *S. maltophilia* et *B. cepacia*

Toux chronique productive

Anomalies persistantes de la radiographie pulmonaire (par exemple bronchectasie, atélectasie, infiltrats, hyperinflation pulmonaire)

Obstruction des voies aériennes se manifestant par sifflement (*wheezing*) et piégeage de l'air (*air trapping*)

Polypes nasaux ; anomalies des sinus paranasaux identifiés par radiographie ou tomographique

Hippocratisme digital

Anomalies gastro-intestinales ou nutritionnelles dont :

Intestinales : *ileus meconial*, syndrome d'obstruction intestinale distale, prolapsus rectal

Pancréatiques : insuffisance pancréatique, pancréatite chronique, anomalies pancréatiques identifiées par imagerie

Hépatiques : ictère néonatal prolongé, hépatopathie chronique avec aspects cliniques ou histologiques de cirrhose biliaire focale ou de cirrhose multilobaire

Nutritionnelles : retard de croissance staturo-pondéral (dénutrition protéinoénergétique) ; hypoprotéïnémie et œdème, complications de déficit en vitamines liposolubles

Syndrome de déplétion sodique :

Déplétion sodique aiguë

Alcalose métabolique chronique

Anomalies urogénitales masculines entraînant une azoospermie obstructive

Dans le cadre du dépistage néonatal

1. En cas de dépistage néonatal positif, le diagnostic peut être confirmé si le test de la sueur est ≥ 60 mmol/L. Une recherche de mutations peut être réalisée pour confirmer le diagnostic, à partir du panel de 23 mutations recommandé par l'*American College of Medical Genetics (ACMG)*³ et selon les protocoles en vigueur. Si 2 mutations ne sont pas retrouvées, le test de la sueur doit être renouvelé pour garantir un diagnostic correct ;

³ G85E, R117H, R334W, R347P, A455E, I507del, F508del, G542X, G551D, R553X, R560T, R1162X, W1282X, N1303K, 621 + 1G>T, 711 + 1G>T, 1717-1G>A, 1898 + 1G>A, 2184delA, 2789 + 5G>A, 3120 + 1G>A, 3659delC, 3849 + 10kbC>T.

2. le diagnostic de mucoviscidose est très peu probable chez les nouveau-nés dont le test de la sueur est ≤ 29 mmol/L. Cependant, dans de rares cas, des enfants porteurs de 2 mutations peuvent avoir un test de la sueur normal et avoir la mucoviscidose ;
3. lorsque le dépistage est positif et que la valeur du test de la sueur est intermédiaire (30 à 59 mmol/L), les 23 mutations recommandées par l'ACMG (cf. *infra*) doivent être recherchées :
 - a. le diagnostic peut être posé si deux mutations sont identifiées,
 - b. si aucune ou 1 mutation est retrouvée, le diagnostic de mucoviscidose ne peut pas être posé ; un examen clinique doit être réalisé à 2 mois et le test de la sueur doit être répété entre 2 et 6 mois, sans mettre l'enfant en contact avec les enfants malades. À 6 mois, un test de la sueur ≥ 60 mmol/L confirme le diagnostic de mucoviscidose et un test de la sueur ≤ 39 mmol/L permet de l'écarter. En cas de valeur intermédiaire, l'enfant doit être suivi tous les 6 à 12 mois et des examens complémentaires doivent être réalisés. En présence d'une mutation et de signes cliniques évocateurs, le diagnostic de « maladie associée à la protéine CFTR » peut être fait.

Processus général de diagnostic de la mucoviscidose

Pour les individus présentant des signes cliniques évocateurs de la mucoviscidose (encadré 2), le processus suivant est recommandé :

1. le diagnostic de mucoviscidose peut être posé si le test de la sueur est ≥ 60 mmol/L. un test de confirmation est recommandé, sauf si 2 mutations sont identifiées parmi les 23 mutations recommandées par l'ACMG (cf. *infra*) ;
2. au-delà de l'âge de 6 mois, un test de la sueur ≤ 39 mmol/L écarte le diagnostic de mucoviscidose, sauf si 2 mutations sont identifiées ;
3. en cas de test de la sueur intermédiaire, (30 à 59 mmol/L jusqu'à l'âge de 6 mois, 40 à 59 mmol/L au-delà), une analyse complète de biologie moléculaire doit être menée :
 - a. En présence de 2 mutations, le diagnostic de mucoviscidose peut être posé,
 - b. En présence d'aucune ou de 1 mutation, et de signes cliniques, le diagnostic de « maladie associée à la protéine CFTR » peut être fait et des examens complémentaires doivent être réalisés.

1.1.2. Les autres pathologies liées aux anomalies de la protéine CFTR

Certains patients ont des tableaux cliniques évocateurs de la mucoviscidose, sans que le diagnostic de la maladie puisse être confirmé. L'atteinte organique est compatible avec la mucoviscidose, comme une pancréatite, une aspergillose bronchopulmonaire allergique ou une agénésie bilatérale des canaux déférents (ABCD) mais l'anomalie fonctionnelle de la protéine CFTR ne peut être mise en évidence ni par le test de la sueur, ni par la mesure de la différence de potentiel transépithélial. Ces patients sont généralement hétérozygotes pour une mutation connue comme à l'origine de la mucoviscidose (6).

Selon les définitions de la maladie présentées dans le paragraphe 1.1.1., le diagnostic de mucoviscidose ne peut pas être retenu dans ces situations en

l'absence d'éléments cliniques complémentaires (7). La situation des patients peut évoluer au cours du temps, modifiant éventuellement le diagnostic (4).

1.2. Génétique de la mucoviscidose

La mucoviscidose se transmet sur le mode autosomique récessif ce qui signifie d'une part qu'elle n'est pas liée au sexe et d'autre part que seuls les sujets ayant hérité de deux mutations (l'une provenant du père et l'autre de la mère) sont atteints de la maladie. Le risque statistique pour chaque grossesse d'un couple de sujets sains hétérozygotes est le suivant (8) :

- 1 risque sur 4 d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose ;
- 1 risque sur 4 d'avoir un enfant indemne de la pathologie et non porteur ;
- 1 risque sur 2 d'avoir un enfant non atteint de la mucoviscidose mais hétérozygote pour une des mutations.

Le gène *CFTR* impliqué dans la mucoviscidose a été isolé en 1989. Il contient 27 exons et est localisé en position 7q31. La protéine est composée de 1 480 acides aminés (9). Depuis 1990, plus de 1 500 mutations⁴ de toutes natures ont été identifiées sur ce gène, responsables ou non d'un phénotype de mucoviscidose. Certaines d'entre elles sont connues pour générer d'autres pathologies liées au fonctionnement de la protéine CFTR ou aucune maladie (4).

Un patient atteint de mucoviscidose peut être homozygote (porteur de la même mutation *CFTR* sur les deux allèles du gène *CFTR*) ou hétérozygote composite (porteur de deux mutations *CFTR* différentes) (4). La mutation la plus fréquente est la mutation F508del retrouvée dans environ 67 % des cas de mucoviscidose dans le monde et dans presque la moitié des cas à l'état homozygote.

Les premières mutations identifiées ont été classées en 4 classes en fonction de leur mode d'action sur le fonctionnement de la protéine CFTR (10,11) :

- classe I, pour une mutation générant une protéine tronquée ou aberrante (G542X, 3905insT, 621 + G > T...);
- classe II pour une mutation altérant le processus de maturation cellulaire de la protéine (F508del, I507del, N1303K...);
- classe III pour une mutation altérant la régulation du canal chlorure (G551D...);
- classe IV pour une mutation perturbant la perméabilité du canal chlorure (R117H, R347P, R334W...).

Une Classe V a été depuis ajoutée pour les mutations diminuant l'expression membranaire d'une protéine CFTR fonctionnelle (par exemple le variant 5T d'épissage de l'exon 9) (2).

1.3. Physiopathologie et manifestations cliniques

Les paragraphes suivants ont été rédigés à partir de plusieurs revues de la littérature (1,2,6,12-14), complétées par quelques citations ponctuelles.

L'expression de la maladie est variable selon les tissus et son stade de développement ; il existe également des formes plus ou moins sévères de la mucoviscidose. Ses manifestations principales concernent l'appareil respiratoire, le tube digestif et ses annexes (pancréas, foie et voies biliaires) et les glandes sudoripares.

⁴ [http : //www.genet.sickkids.on.ca/cftr/StatisticsPage.html](http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/StatisticsPage.html)

L'expression phénotypique de la maladie dépend du fonctionnement qualitatif et quantitatif de la protéine CFTR : plus le niveau d'activité de la protéine CFTR est faible, plus le phénotype de la maladie est sévère. Lorsque l'activité de la protéine est inférieure à 10 %, une faible variation suffit à modifier de façon importante le phénotype de la maladie Figure 1 (6).

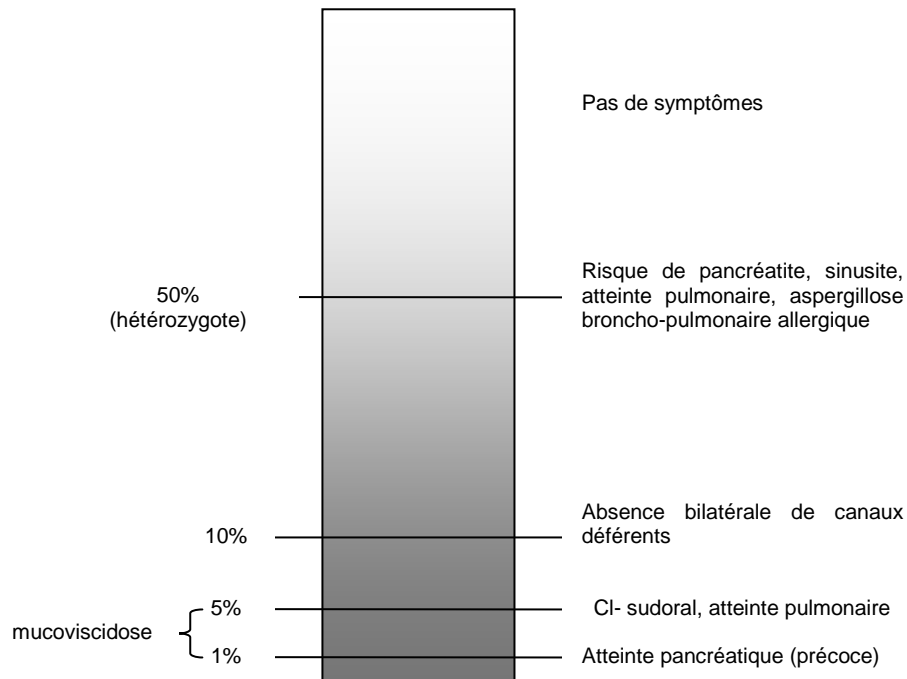


Figure 1. Manifestations cliniques liées à l'activité de CFTR, traduit de Davis 2002 (6)

1.3.1. Au niveau des cellules épithéliales respiratoires

L'atteinte de l'appareil respiratoire constitue la cause majeure de morbidité et de mortalité dans la mucoviscidose. Le dysfonctionnement de la protéine CFTR se traduit par une rétention intracellulaire de chlorure et une réabsorption du sodium, entraînant une augmentation de la réabsorption de l'eau, et de ce fait, une déshydratation du liquide de surface bronchique qui augmente la viscosité des sécrétions. L'atteinte respiratoire est liée à ce mucus épais et visqueux qui constitue un terrain favorable à la croissance des micro-organismes expliquant la plupart des infections. La colonisation bactérienne survient rapidement dans l'histoire naturelle de la maladie. À l'occasion d'une surinfection bronchopulmonaire, l'infection est généralement due dans un premier temps *H. influenzae* et *S. aureus* puis, quelques mois à quelques années plus tard, à *P. aeruginosa*.

Les patients atteints de la mucoviscidose développent également, en dehors de toute infection, une inflammation augmentant la synthèse de mucus et son hyperviscosité. Cette inflammation précède l'infection d'où un intérêt à diagnostiquer rapidement la maladie. Ce mécanisme inflammatoire induit une bronchopneumopathie chronique obstructive qui peut s'aggraver d'une insuffisance respiratoire chronique pouvant évoluer jusqu'au décès.

1.3.2. Au niveau des glandes sudoripares

Le dysfonctionnement de la protéine CFTR entraîne le maintien d'une sécrétion de sueur riche en chlorure de sodium et en eau du fait d'un gradient électrochimique inversé par rapport aux cellules bronchiques. Dans certains cas, lors d'une exposition à la chaleur, cette perte de sel peut entraîner une déshydratation aiguë pouvant conduire au décès.

1.3.3. Au niveau digestif

La mucoviscidose se manifeste avec une sévérité variable par une insuffisance pancréatique exocrine avec troubles de l'absorption, carence en acides gras essentiels et par des anomalies de la motricité intestinale.

L'insuffisance pancréatique exocrine est une manifestation classique de la mucoviscidose et est présente chez 85 % des patients. Elle est liée à l'obstruction des canaux excréteurs par du matériel éosinophile. Les sécrétions pancréatiques sont épaisses, pauvres en eau, en bicarbonates et en enzymes pancréatiques. Il en résulte un syndrome de malabsorption des graisses – se manifestant par une diarrhée graisseuse – associé à une carence en vitamines liposolubles A, D, E, K et en acides gras essentiels, qui contribuent notamment à détériorer la fonction pulmonaire. La sévérité de l'insuffisance pancréatique serait liée au type de mutations présentes (*voir 1.4*). Lorsque la fonction pancréatique est atteinte (*pancreatic insufficiency*), le phénotype est jugé sévère, et lorsqu'elle est conservée (*pancreatic sufficiency*), le phénotype peut alors être considéré comme modéré.

Le trouble du transfert ionique transépithélial lié au défaut de CFTR se traduit également au niveau intestinal par un mucus épais et déshydraté qui, faisant écran, peut contribuer au syndrome de malabsorption mais est surtout responsable, du fait de l'altération de ses propriétés lubrifiantes, d'une obstruction intestinale dont découlent les manifestations de type *ileus meconial*, syndrome d'obstruction intestinale distale ou constipation.

1.3.4. Autres manifestations cliniques

L'altération des fonctions pulmonaire et/ou pancréatique peut entraîner les complications suivantes :

- la malnutrition : elle apparaît dans les formes évoluées de la maladie et est de mauvais pronostic. En plus de l'insuffisance pancréatique, elle serait due à l'inflammation chronique avec hypercatabolisme et anorexie ;
- les lésions hépatiques (15) : elles seraient dues à l'obstruction des canaux biliaires intrahépatiques par une bile trop épaisse et visqueuse. L'atteinte hépatique peut se manifester par une hépatomégalie, des anomalies du bilan hépatique (augmentation permanente des transaminases ou des γ GT) voire une cirrhose. Les complications de la cirrhose hépatique (hypertension portale ou insuffisance hépatocellulaire) représenteraient 3 à 8 % des décès ;
- diabète : il est secondaire à l'atteinte du pancréas (destruction des îlots de Langerhans, dégénérescence graisseuse). Les facteurs de risque qui ont été mis en évidence sont l'âge, le sexe féminin, l'insuffisance pancréatique exocrine (surtout les formes sévères), le génotype classes I, II et III (alors que les génotypes classes IV et V seraient relativement protégés du diabète), et l'insuffisance respiratoire sévère. Sa prise en charge précoce est justifiée par le fait qu'il aggrave la morbi-mortalité de la mucoviscidose et que l'allongement de la durée de vie des patients les expose aux complications du diabète : apparition de rétinopathies et de néphropathies notamment.

D'autres organes peuvent également être touchés en cas de mucoviscidose, du fait du dysfonctionnement de la protéine CFTR ou de l'altération des fonctions pulmonaire et pancréatique :

- atteinte de l'appareil génital : 98 % des hommes atteints de mucoviscidose sont infertiles du fait d'une absence bilatérale des canaux déférents. La fertilité des femmes atteintes de mucoviscidose peut également être réduite en raison d'un épaissement de la glaire cervicale ;
- manifestations cardiaques (16) : au niveau du cœur, le CFTR est présent sur les myocytes. Sont observés : une hypertension artérielle pulmonaire, des cardiomyopathies non obstructives, des lésions de fibrose myocardique et des troubles de perfusion myocardique ;
- atteintes ostéoarticulaires : elles apparaissent surtout chez l'adolescent et l'adulte. Peuvent être observées : des arthropathies (ostéoarthropathie hypertrophique, arthrites de la mucoviscidose) et de l'ostéoporose, conséquence d'un défaut de minéralisation osseuse ;
- complications ORL : la sinusite maxillaire est constante et la polyposé nasale fréquente (20 % des enfants de plus de 5 ans).

1.4. Corrélation génotype/phénotype

L'existence de phénotypes différents de la maladie serait en partie liée à la nature des mutations présentes sur le gène *CFTR*, avec des mutations à l'origine d'un phénotype sévère en cas d'homozygotie ou d'hétérozygotie composite pour des mutations des classes I, II (la mutation F508del par exemple) ou III et d'autres mutations retrouvées dans les phénotypes modérés de la maladie (la mutation R117H par exemple). La littérature indique que la relation entre génotype et phénotype est complexe : d'une part, la diversité des mutations ne répond qu'en partie à celle des phénotypes et d'autre part, le mécanisme de perte de fonction CFTR de nombreuses mutations n'est pas connu, ce qui ne permet pas de les classer. De plus, certaines mutations peuvent exercer plus d'un effet et donc appartenir à plusieurs classes.

Des études épidémiologiques (17,18) et l'étude du *cystic fibrosis genotype-phenotype consortium* (19) ont mis en évidence une corrélation génotype/phénotype sur la fonction pancréatique. Ainsi, les formes avec insuffisance pancréatique sont le plus souvent en rapport avec des mutations de classes I, II et III. Les classes IV et V conduisent en général à des phénotypes plus modérés de mucoviscidose.

La corrélation entre le génotype et le phénotype n'est cependant pas prouvée concernant la fonction pulmonaire laissant suggérer que l'expression clinique de la maladie serait influencée par d'autres facteurs sans que les mécanismes en soient bien connus : gènes modificateurs, traitement, environnement (19).

La caractérisation génotypique des patients n'a que peu d'incidence sur les traitements proposés, ceux-ci étant encore essentiellement ciblés sur les conséquences cliniques de la maladie (7). La relation phénotype/génotype fait encore l'objet de très nombreuses recherches et les définitions de la mucoviscidose et des autres pathologies de la protéine CFTR seront probablement amenées à évoluer en fonction des nouvelles connaissances.

1.5. Les marqueurs biologiques de la mucoviscidose en période néonatale

À partir des caractéristiques physiopathologiques et génétiques de la mucoviscidose, les marqueurs suivants ont été mis en évidence. Ils permettent d'envisager un dépistage et/ou un diagnostic de la maladie en période néonatale ou dans les premiers mois de la vie :

- **la trypsine immunoréactive (TIR)** est un ensemble de molécules apparentées à une enzyme pancréatique dont l'élévation dans le sang en cas de mucoviscidose a été mise en évidence dès 1979 (20). Cette augmentation résulte d'une obstruction de canaux pancréatiques par amas de protéines *in utero* qui génère un « relargage » d'enzymes dans le sang. Son dosage (à partir de sang séché recueilli lors des premiers jours de vie) fournit une information sur le risque de mucoviscidose et doit conduire à des investigations diagnostiques. L'augmentation de la TIR n'est pas spécifique de la mucoviscidose car une obstruction temporaire des canaux peut également entraîner une élévation de la TIR dans le sang⁵ ;
- **la recherche de mutations du gène CFTR**. La recherche des mutations les plus fréquentes de la mucoviscidose par des techniques de biologie moléculaire est envisageable pour confirmer ou infirmer le diagnostic de mucoviscidose ;
- **la concentration en chlorure dans la sueur**. Il s'agit du test de référence de la mucoviscidose et est utilisé partout comme test diagnostique⁶. Après stimulation de la sudation (test de la sueur), la sueur est recueillie et la concentration de chlorure est mesurée. Lorsque ce taux est inférieur à 40 mmol/L (30 mmol/L chez le nourrisson), le test est considéré comme normal. Si deux taux supérieurs ou égaux à 60 mmol/L sont retrouvés, alors le diagnostic est positif. Lorsque le taux est compris entre 40 (30 chez le nourrisson) et 60 mmol/L, l'interprétation est douteuse et le diagnostic de mucoviscidose ne peut pas être écarté (21). Il est alors nécessaire de répéter les tests pour les contrôler et éventuellement de s'aider d'autres arguments cliniques et/ou paracliniques comme la différence de potentiel nasal ;
- **la différence de potentiel nasal (DDP)**. Le transport d'ions à travers l'épithélium respiratoire génère une différence de potentiel transépithéliale qui peut être mesurée *in vivo*, notamment au niveau de la muqueuse nasale. Dans la mucoviscidose, le transport du sodium, dans le sens d'une réabsorption, est accru, alors que la sécrétion de chlorure est absente. Les valeurs de la DDP ont été validées chez l'adulte par Knowles *et al.* (22). Elles sont également validées chez l'enfant (23). Une étude d'application au nourrisson est en cours pour adapter les protocoles validés chez l'adulte et l'enfant aux caractéristiques des nourrissons (24) ;
- **la « protéine associée à la pancréatite » (pancreatitis-associated protein) (PAP)** est une protéine synthétisée en grande quantité par le pancréas lorsqu'il est soumis à un stress, et ce dès la vie *in utero* pour les enfants atteints de mucoviscidose (25). Cette protéine n'est pas synthétisée par le pancréas sain. Son dosage associé à celui de la TIR dans le cadre d'un dépistage néonatal a fait l'objet d'études pilotes en France (25-27) qui sont détaillées dans le paragraphe consacré aux voies d'amélioration du dépistage.

⁵ L'origine pouvant être : la prématurité, l'insuffisance rénale, les malformations cardiaques, une hétérozygotie...

⁶ Bien que d'autres maladies puissent également entraîner une élévation du chlorure sudoral (2).

1.6. La prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose

Il n'existe pas en 2008 de traitement curatif de la mucoviscidose. Les traitements actuels sont symptomatiques et la prise en charge a pour objectifs (28) :

- d'éduquer le patient et/ou les parents ;
- d'identifier et traiter précocement les colonisations et infections bronchopulmonaires ;
- de maintenir un état nutritionnel optimal ;
- d'améliorer la fonction respiratoire ou ralentir sa dégradation, de prévenir et traiter les exacerbations ;
- de prévenir, dépister et traiter précocement les complications hépatiques, intestinales, pancréatiques, rénales, ORL, et les troubles de la statique rachidienne ;
- d'assurer la prise en charge psychologique ;
- d'améliorer la qualité de vie.

Ce sont principalement les atteintes bronchopulmonaires et les manifestations digestives qui sont ciblées par la prise en charge qui associe des traitements médicamenteux et non médicamenteux. La description générale de la prise en charge est issue de deux conférences de consensus de 2002 et d'un guide ALD en 2006 auxquels le lecteur peut se référer pour plus de détails (1,28,29). Des publications postérieures à ces documents ont pu modifier la prise en charge de la mucoviscidose, mais il n'était pas dans les objectifs de ce rapport de mettre à jour ces données. En l'absence de recherche systématique et d'analyse critique de cette littérature, et afin de préciser les points non traités dans les documents de référence et donner un aperçu global de la prise en charge, quelques publications générales plus récentes ont été intégrées à titre descriptif.

1.6.1. Prise en charge des manifestations bronchopulmonaires

Dans la mucoviscidose, la kinésithérapie respiratoire a pour but de suppléer au déficit du système mucociliaire en réalisant un désencombrement le plus profond possible (30). Elle est systématique dès que le diagnostic est posé et est un traitement essentiel dans la mucoviscidose. Le rythme des séances de kinésithérapie dépend de l'âge et de l'état clinique du patient : elle varie de 2 fois par semaine à une à 3 séances quotidiennes (28).

L'inflammation parce qu'elle fait partie des mécanismes physiopathologiques systématiques de l'atteinte pulmonaire de la mucoviscidose justifierait une prise en charge précoce.

Les traitements suivants peuvent être prescrits, au cas par cas : azithromycine (pour son action anti-inflammatoire), anti-inflammatoires non stéroïdiens, corticoïdes *per os* et/ou inhalés, bronchodilatateurs de courte ou de longue durée d'action (bêta-2-mimétiques) (28). La rhDNase, molécule spécifique au traitement de la mucoviscidose diminue la viscosité des sécrétions et réduit l'encombrement bronchique ; son administration quotidienne est réservée aux patients de plus de 5 ans (1).

Le sérum salé hypertonique administré en aérosol peut également être utilisé (évaluation en cours chez le nourrisson).

L'antibiothérapie, quant à elle, a pour but de combattre les infections : avant la colonisation par *P. aeruginosa*, le traitement antibiotique vise principalement *S. aureus* dans ses souches sensibles à la méticilline (SASM) ou résistantes (SARM) et *H. influenzae*. L'antibiothérapie doit être précoce et

donnée à doses élevées. Le rythme, la durée, le choix des antibiotiques et des associations sont adaptés en fonction des germes isolés et de leur sensibilité aux antibiotiques (antibiogramme), de l'efficacité des traitements antérieurs et de la tolérance du patient aux produits utilisés (1,28).

La voie d'administration de l'antibiothérapie dépend du germe à traiter. Pour *H. influenzae* et *S. aureus*, la monothérapie orale est en général suffisante mais la voie parentérale peut être utilisée dans les formes sévères d'exacerbation. L'antibiothérapie contre *P. aeruginosa* nécessite d'obtenir rapidement de fortes concentrations in situ. L'antibiothérapie peut être dans ce cas administrée par voie orale, intraveineuse ou inhalée (1).

À long terme, la dégradation pulmonaire progressive peut amener à proposer une oxygénothérapie à domicile, une ventilation non invasive puis le cas échéant une transplantation pulmonaire. La transplantation, bipulmonaire dans la majorité des cas, est envisagée, sous réserve de l'absence de contre-indication absolue, lorsque l'espérance de vie est menacée dans les deux ans et à partir des éléments suivants : un volume expiré maximal seconde (VEMS) < 30 % de la valeur théorique, une hypoxie avec hypercapnie, des contraintes thérapeutiques majeures (antibiodépendance, antibiorésistance croissante), un profil évolutif défavorable (31). Les données de survie après transplantation se sont améliorées depuis les années quatre-vingt-dix : pour la mucoviscidose en 2006, la survie était en moyenne de 73 % à un an. La médiane de survie était de 64 mois (32).

1.6.2. Prise en charge nutritionnelle

La maldigestion, la malabsorption et les dépenses énergétiques élevées associées à la mucoviscidose imposent des apports quotidiens plus importants que ceux de la population générale (33). La dénutrition doit être prévenue et traitée précocement et la consultation diététique est systématique. Ainsi, l'alimentation quotidienne apporte les compléments en (1,28) :

- sodium et eau pour une bonne hydratation, en particulier l'été ou en cas d'effort physique (solution de réhydratation pour le nourrisson, gélules de sel) ;
- vitamines A, D, E, β -carotène à doses adaptées aux dosages sériques ;
- vitamine K systématique au cours de la première année de vie, et en cas d'antibiothérapie prolongée, de cirrhose ou de carence ;
- oligo-éléments si carence (fer, zinc, sélénium, magnésium).

Les niveaux d'apport journalier sont adaptés en fonction de la situation clinique du patient, de son degré d'insuffisance pancréatique et de ses marqueurs biologiques. De plus, la prise en charge nutritionnelle est adaptée à l'âge du patient.

En cas d'insuffisance pancréatique exocrine, des extraits pancréatiques sont prescrits. Ils permettent la digestion, et améliorent l'absorption intestinale des nutriments (33) (1) (34). En cas de dégradation des paramètres nutritionnels, des compléments nutritionnels oraux et extraits pancréatiques sont utilisés en première intention puis une assistance nutritive par nutrition entérale par sonde nasogastrique ou par gastrostomie peut être envisagée (28).

1.6.3. L'éducation thérapeutique

Elle est réalisée au quotidien auprès des parents puis des patients et vise à l'autonomisation du patient. Elle couvre les champs suivants (28) :

- la connaissance de la maladie ;

- les règles d'hygiène et de prévention au domicile qui ont pour objectifs de limiter les infections bactériennes ou virales, et de maintenir une bonne qualité de l'environnement respiratoire ;
- l'éducation à visée respiratoire qui vise à l'apprentissage par le patient des méthodes de drainage bronchique, à l'éducation de l'aérosolthérapie et du maniement des traitements inhalés, la connaissance de la physiologie et des signes d'alerte respiratoire, et le maintien d'une activité physique optimale ;
- l'éducation diététique afin d'adapter les apports aux besoins (bonne répartition de la prise glucidique, apport calcique suffisant, adaptation des doses d'extraits pancréatiques en fonction de la quantité de graisses du repas, augmentation des apports en sel et eau en période chaude et lors d'activités sportives) ;
- la prise des médicaments *per os* et par voie inhalée et la gestion de l'antibiothérapie intraveineuse ;
- l'observance qui doit être surveillée et améliorée, en particulier au moment de l'adolescence.

1.7. La prise en charge familiale de la mucoviscidose

Une prise en charge non médicale de la famille, psychologique et sociale notamment, peut être organisée.

La prise en charge familiale de la mucoviscidose sur le plan médical se décline selon trois modalités : le conseil génétique, le diagnostic prénatal et le diagnostic préimplantatoire.

1.7.1. Le conseil génétique

Le conseil génétique s'adresse aux apparentés d'un enfant atteint de mucoviscidose ou chez lequel au moins une mutation à l'origine de la mucoviscidose a été retrouvée, après une démarche diagnostique. Cette consultation répond à l'obligation d'information des parents dont l'enfant a fait l'objet d'une analyse génétique. La consultation s'inscrit également dans la perspective de grossesses ultérieures, pour le couple ou ses apparentés.

L'information génétique est parfois difficile à comprendre pour les parents des nouveau-nés, ce qui justifie l'organisation d'une consultation spécifique.

L'information délivrée lors du conseil génétique porte sur le sens de l'identification de la (des) mutation(s), ses conséquences et les options possibles.

La recherche de mutations dans le cadre du conseil génétique peut prendre plusieurs formes (35) :

- une étude familiale, dans le cadre d'un diagnostic prénatal. La recherche porte alors sur le fœtus et sur les parents pour confirmer le diagnostic ;
- un dépistage en cascade chez les proches d'un porteur sain ou d'un malade identifié. Le mode de recherche dépendra de la connaissance de la mutation recherchée et tiendra compte de l'existence d'une grossesse en cours ;
- le diagnostic de mucoviscidose, notamment dans les cas de formes atypiques. L'étude a alors pour objet d'améliorer la prise en charge du malade par une meilleure connaissance de son génotype et de compléter le conseil génétique pour le malade et ses proches familiaux.

Depuis l'identification du gène, les indications de l'étude génétique ont évolué et portent principalement sur le dépistage de porteurs hétérozygotes.

1.7.2. Le diagnostic prénatal

Il peut être proposé aux parents lorsqu'un diagnostic de mucoviscidose est suspecté au cours de la grossesse. Ce diagnostic peut être évoqué lors des examens échographiques (intestin hyperéchogène ou aspect de péritonite méconiale) ou fait suite à une consultation de génétique lorsqu'un cas de mucoviscidose est connu dans la famille. Le diagnostic prénatal est possible par prélèvement des villosités chorales à partir de 12 semaines d'aménorrhée, ou par amniocentèse à partir de 15 semaines d'aménorrhée. L'identification d'un fœtus porteur de la mucoviscidose peut justifier le recours à une interruption médicale de grossesse.

Dans certains cas de formes modérées de la maladie, le diagnostic prénatal est rendu difficile, notamment lorsque le phénotype associé au génotype identifié est mal connu.

1.7.3. Le diagnostic préimplantatoire

Dans le cadre d'une fécondation *in vitro*, le diagnostic préimplantatoire permet de sélectionner des embryons non atteints de mucoviscidose avant transfert *in utero*. Cette technique lourde permet d'éviter un diagnostic au cours de la grossesse et le recours à une interruption médicale de grossesse. Il s'agit d'une procédure compliquée, réalisée dans peu de centres et dont le recours est très encadré.

1.8. La prise en charge du nouveau-né diagnostiqué par le dépistage néonatal

Le dépistage néonatal systématique permet la prise en charge du nouveau-né dans un centre de soins spécialisé dès le diagnostic de mucoviscidose. En l'absence de signes cliniques, la prise en charge vise à accompagner les parents face à l'annonce du diagnostic et à prévenir ou retarder la survenue des manifestations cliniques de la mucoviscidose par un suivi régulier.

Lorsqu'ils sont présents, les signes cliniques orientent la prise en charge vers les traitements classiques de la mucoviscidose.

Les modalités de prise en charge des formes asymptomatiques et/ou *a priori* modérées de la maladie ne sont pas consensuelles.

2. Épidémiologie de la mucoviscidose en France

Les études épidémiologiques ayant mesuré la fréquence de la mucoviscidose et la répartition de ses mutations datent pour la plupart des années quatre-vingt-dix. Les résultats de ces études se sont par la suite affinés avec l'amélioration des connaissances des mutations et la mise en place de programmes de santé publique tels que les dépistages prénatal et néonatal. Ces programmes :

- rendent possible et précise la mesure de la prévalence⁷ à la naissance de la mucoviscidose au niveau national ;
- pourraient induire une baisse de la prévalence à la naissance de la mucoviscidose. La France offre en effet la possibilité pour les parents d'enfants atteints dépistés à la naissance ainsi qu'aux collatéraux, d'avoir recours à un conseil génétique, à un diagnostic prénatal et à l'interruption de grossesse, s'ils le désirent, pour les grossesses ultérieures. Jusqu'à ce jour, aucune étude française ou étrangère n'a identifié une baisse de la prévalence résultant uniquement de la mise en place d'un dépistage néonatal systématique ;
- pourraient à l'inverse induire une augmentation de la prévalence à la naissance, en dépistant des formes modérées de la maladie qui n'auraient été diagnostiquées que plus tardivement en l'absence de dépistage néonatal.

À l'exception des données de prévalence à la naissance, toutes les données présentées dans ce chapitre portent à la fois sur des malades diagnostiqués sur symptômes avant la mise en place du dépistage néonatal systématique et sur des nouveau-nés identifiés par le dépistage néonatal.

2.1. Fréquence de la pathologie et des mutations en France

2.1.1. Prévalence à la naissance

En France, la prévalence à la naissance de la mucoviscidose avait été estimée à 1/3 500 et 1/4 000 naissances dans les années quatre-vingt-dix à partir des programmes pilotes de dépistage dans l'ouest de la France (36,37). Sur la période 2002-2006, les données exhaustives issues du programme de dépistage néonatal⁸ ont indiqué que la prévalence à la naissance était de 1/4 366 au niveau national et variait de 1/2 659 à la Réunion à 1/7 253 en Midi-Pyrénées (38). Les régions suivantes avaient une prévalence plus élevée que la moyenne nationale : Réunion, Lorraine, Bretagne, Limousin, Alsace,

⁷ La littérature emploie les notions de prévalence à la naissance ou d'incidence pour définir la même réalité. Dans le champ des maladies génétiques ou des malformations congénitales il apparaît plus juste de parler de prévalence à la naissance car on ne dispose pas du dénominateur exact permettant de calculer un taux d'incidence (en particulier les données concernant les pertes fœtales spontanées). La notion de prévalence à la naissance a donc été retenue dans ce rapport. Les données issues du programme de dépistage mesurent plus précisément une prévalence parmi les enfants testés, qui peut être rapprochée d'une prévalence parmi les naissances vivantes.

⁸ Données 2002-2006 pour la France métropolitaine et la Réunion sauf Franche-Comté et Aquitaine (2003-2006). Il s'agit de la prévalence sur naissances vivantes (parmi les nouveau-nés dépistés) des formes classique (85 % des cas) et frontière.

Normandie, Rhône-Alpes, Champagne-Ardenne, Bourgogne, Picardie, Franche-Comté, Nord-Pas-de-Calais⁹.

2.1.2. La population de malades en France

En 1992 a été créé l'Observatoire national de la mucoviscidose (ONM) dont l'INED publie chaque année les données¹⁰. L'ONM a ensuite été transformé en Registre français de la mucoviscidose (RFM), qui tend à recueillir l'exhaustivité des données de suivi des malades¹¹. L'analyse des données est transversale et fondée sur un questionnaire rempli une fois par an par 72 centres de soins volontaires participant au RFM : 48 CRCM, 20 « centres relais », services hospitaliers assurant une consultation de mucoviscidose et 4 autres centres. Il permet de collecter, pour l'année échue, des informations sur l'état civil des malades, les éléments fondant le diagnostic de mucoviscidose, les événements médicaux qui les ont affectés au cours de l'année, les modalités de prise en charge thérapeutique, le poids, la taille, les caractéristiques fonctionnelles, respiratoires et bactériologiques. La population concernée est celle des malades atteints de mucoviscidose suivis en France (métropole et île de la Réunion). Le taux global de couverture de la population malade par le RFM était estimé à 80 %, soit 4 744 patients suivis en 2005 (39).

D'après le RFM, en 2005 (39), la prévalence moyenne nationale de la mucoviscidose était de 1/12 954¹² mais il existait des variations d'un département à l'autre expliquées à la fois par des prévalences à la naissance variables selon les régions et par l'implantation des lieux de prise en charge des patients¹³ : ainsi les plus fortes densités (> 1/9 000) étaient observées dans le Var, le Finistère, les Côtes-d'Armor, l'Ille-et-Vilaine et la Loire-Atlantique ainsi qu'en Côte-d'Or, Calvados, Réunion, Territoire de Belfort, Eure, Saône-et-Loire, Morbihan et Meurthe-et-Moselle (1/9 000 à 1/10 000). L'Assurance maladie a recensé les patients dans l'ALD 18 Mucoviscidose fin 2006. Pour le seul régime général de l'assurance maladie, soit environ 80 % de la population générale, 4 811 patients étaient inscrits dans l'ALD Mucoviscidose (40).

Certains patients ne seraient pas systématiquement en ALD et suivant la forme clinique de la mucoviscidose, n'auraient pas recours systématiquement à un centre de soins dans l'année.

⁹ Le test du Chi-2 a montré que la prévalence de la Réunion était statistiquement différente de celle de Midi-Pyrénées. En revanche, les prévalences de la Réunion et de Midi-Pyrénées n'étaient pas statistiquement différentes de celles du Nord-Pas-de-Calais et d'Auvergne, proches de la moyenne nationale.

¹⁰ L'objectif de l'ONM était : « d'améliorer la connaissance des caractéristiques médicales et sociales de la population atteinte de mucoviscidose et de l'impact des interventions thérapeutiques en créant une base de données à disposition des médecins et des chercheurs, de mieux appréhender le coût socio-économique de la mucoviscidose pour tenter d'obtenir une adéquation des ressources aux besoins en constante évolution, d'éclairer, d'une part, les parents et les patients dans leurs choix personnels, d'autre part, les associations et les autres partenaires institutionnels dans leurs choix stratégiques ».

¹¹ En 2008, le registre français de la mucoviscidose est en cours de labellisation auprès du comité national des registres.

¹² Le RFM publie une prévalence de 7,1/100 000. Ce chiffre est une moyenne des prévalences départementales, non pondérée par la population des départements et ne tenant pas compte de 201 malades pour lesquels le département de résidence n'était pas connu. La prévalence de 1/12 954 (soit 7,7/100 000) a été calculée à partir du nombre total de malades. Les prévalences départementales ne portent que sur les malades dont le département de résidence est connu.

¹³ Par exemple, un site spécialisé dans la mucoviscidose qui accueille des patients de toutes les régions est installé à Hyères, dans le Var.

D'après les données disponibles, on peut ainsi estimer qu'en 2006, le nombre de malades en France était de l'ordre de 6 000 personnes.

2.1.3. Quelles mutations ? Quels génotypes ?

Depuis la découverte du gène *CFTR* responsable de la mucoviscidose, plus de 1 500 mutations ont été mises en évidence¹⁴. La France, de par son histoire et sa composition démographique possède une diversité des mutations et des particularités régionales qui reflètent : soit des régions aux flux migratoires importants, soit des régions plus enclavées ayant conservé une homogénéité génétique, comme la Bretagne.

Une étude réalisée en 1998 à partir des données issues de 3 595 patients pour lesquels une mucoviscidose avait été confirmée a permis de dresser la carte des fréquences des mutations sur le territoire (41). Les 24 laboratoires français impliqués dans le diagnostic moléculaire de la mucoviscidose ont recueilli leurs données pendant 6 mois entre août 1997 et janvier 1998. L'étude a révélé que « *la France possédait le plus large spectre mutationnel rapporté pour la population d'un pays, avec plus de 300 mutations différentes* » (tableau 3) :

- 5 mutations étaient retrouvées sur 75 % des allèles étudiés : F508del (retrouvée dans 67 % des cas), G542X, N1303K, 1717-1G > A et 2789 + 5G > A ;
- 9 mutations présentaient des fréquences comprises entre 0,99 et 0,40 % : G551D, W1282X, R553X, I507del, 2183AA > G, 1078delT, 711 + 1G > T, R1162X et Y1092X ;
- toutes les autres mutations étaient rares : 133 n'apparaissaient que 2 à 28 fois et 153 n'ont été identifiées qu'une seule fois.

L'étude (41) a également permis d'identifier 5 génotypes responsables de plus de 57 % des cas de mucoviscidose en France : F508del/F508del (48 % des cas), F508del/G542X (3,4 %), F508del/N1303K (2,7 %), F508del/1717-1G > A (2,08 %), F508del/2789 + 5G > A (1,5 %).

D'après les dernières données du RFM en 2005, 88,7 % de patients suivis portaient au moins une mutation F508del. Cette mutation était présente une fois pour 38,3 % des patients et deux fois pour 50,4 % d'entre eux (39).

2.1.4. Répartition géographique des mutations

L'étude de Des Georges *et al.* (41) ainsi que deux études multicentriques de 1995 puis 1996 (42,43) menées par l'Institut international d'anthropologie à partir de malades diagnostiqués, ont révélé une décroissance de la fréquence de la mutation F508del entre le nord et le sud de la France : la fréquence déclinait de 0,80 pour le Nord-Ouest à des valeurs de l'ordre de 0,55 pour le Sud-Est (42,43). Marseille et Paris faisaient toutefois exception à ce gradient (fréquence plus élevée que celle attendue en théorie) du fait de leur intense brassage génétique et des flux de populations.

D'autres disparités régionales ont été mises en évidence et sont répertoriées dans le tableau 3 :

- une étude réalisée dans le sud-ouest de la France (Aquitaine et Midi-Pyrénées) en 2001 (44) auprès de 207 patients non-cosanguins et atteints de mucoviscidose confirmée par au moins deux tests sudoraux positifs. Elle a montré que cette zone géographique possédait un éventail spécifique de mutations du gène *CFTR* ;

¹⁴ [http : //www.genet.sickkids.on.ca/cftr/StatisticsPage.html](http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/StatisticsPage.html)

- l'étude de Scotet *et al.* (45) réalisée en Bretagne Ouest (Finistère, Côtes-d'Armor, Morbihan) sur les 1 964 enfants dépistés positifs entre Janvier 1992 et décembre 1998 (TIR > au 98,8^e percentile) et sur les 60 enfants dont la mucoviscidose avait été confirmée par diagnostic. Elle a révélé des particularités régionales concernant notamment 1078delT (fréquence 4 fois plus élevée qu'au niveau national) et G551D, toutes deux responsables d'un phénotype sévère. La région présentait également la mutation R347H classée rare au niveau national.

Les différences régionales font de la recherche des mutations une entreprise complexe dans le cadre du dépistage. Le kit actuellement utilisé en France tient compte des particularités régionales et permet de rechercher les 30 mutations les plus fréquentes. Le génotype est connu pour 88,3 % de la population en 2005 (39).

La répartition des mutations, parmi les génotypes connus et identifiés, des patients suivis dans le RFM, et les résultats des études sur la répartition géographique de mutations sont présentés dans le tableau 3¹⁵.

¹⁵ Toutes les données présentées portent en majorité sur des patients diagnostiqués sur symptômes, avant la mise en place d'un dépistage néonatal systématique. La mutation R117H, relativement fréquente parmi les nouveau-nés actuellement dépistés car fréquemment associée à une TIR élevée en période néonatale mais généralement peu délétère pour la mucoviscidose, n'était pas assez fréquente pour apparaître dans les études antérieures au dépistage néonatal.

Tableau 3. Répartition dans les régions des principales mutations du gène *CFTR* identifiées en France (en % des cas étudiés).

Mutations	France entière (39) n = 4 188 patients	France (41) [§] n = 7 190 allèles	Bretagne (45)		Aquitaine et Midi- Pyrénées (44)* n = 114 patients	Autres particularités régionales (41) [§] n = 7 190 allèles
			Muco n = 97 patients	TIR > seuil n = 213 patients		
F508del	50,4 (F508del/F508del) 38,3 (F508del/Autres)	67,21	83,51	79,81	57**	- [£]
G542X	3,5 (F508del/G542X) < 0,5 (G542X/G542X)	2,89	3,09	1,87	5,3**	5,6 : Montpellier
N1303K	2,7 (F508del/N1303K) < 0,5 (N1303K/1303K)	2,05	-	-	7,9**	4,8 : Grenoble
1717-1G > A	2,0 (F508del/1717- 1G > A)	1,33	1,03	1,41	1,7	-
2789 + 5G > A	1,6 (F508del/2789 + 5G > A)	1	-	-	< 0,5	2,87 : Lille
W1282X	0,7 (F508del/W1282X)	0,91	-	-	-	-
G551D	1,1 (F508del/G551D)	0,97	5,16	2,35	0,9	-
R553X	1,1 (F508del/R553X)	0,87	1,03	< 0,5	0,9	2,15 : Lille
I507del	< 0,5 (F508del/I507del)	0,66	0	< 0,5	0,9	2,76 : Caen
2183AA > G	0,5 (F508del/2183AA > G)	0,66	-	-	-	-
1078delT	0,5 (F508del/1078delT)	0,65	2,06	2,35	-	2,4 : Bretagne
711 + 1G > T		< 0,5	-	-	-	-
R1162X	0,5 (F508del/R1162X)	< 0,5	-	-	< 0,5	-
Y1092X	< 0,5 (F508del/Y1092X)	< 0,5	-	-	0,9	-
1811 + 1,6k bA > G		< 0,5	-	-	8,8**	-
R334W	< 0,5 (F508del/R334W)	< 0,5	-	-	2,6	-
R347H		-	1,03	4,22	-	-
R117H	1,2 (F508del/R117H)					

Tableau 3 (suite). Répartition dans les régions des principales mutations du gène *CFTR* identifiées en France (en % des cas étudiés).

Mutations	France entière (39) n = 4 188 patients	France (41) [§] n = 7 190 allèles	Bretagne (45)		Aquitaine et Midi- Pyrénées (44)* n = 114 patients	Autres particularités régionales (41) [§] n = 7 190 allèles
			Muco n = 97 patients	TIR > seuil n = 213 patients		
F508del	50,4 (F508del/F508del) 38,3 (F508del/Autres)	67,21	83,51	79,81	57**	- [£]
Y122X	0,9 (F508del/Y122X) < 0,5 (Y122X/Y122X)					
3849 + 10kbC > T	0,7 (F508del/3849 + 10kb C > T)					
3272-26A > G	0,7 (F508del/3272-26A > G)					
R347P	0,6 (F508del/R347P)					
3659delC	0,5 (F508del/3659delC)					
L206W	0,5 (F508del/L206W)					
A455E	< 0,5 (F508del/A455E)					
S945L	< 0,5 (F508del/S945L)					
4005 + 1G > A	< 0,5 (F508del/4005 + 1G > A)					

§ : les données collectées ne prennent en compte que la région du laboratoire, soit la région de résidence des patients et non pas leur origine géographique – * : résultats sur les chromosomes dont l'origine géographique du Sud-Ouest a pu être authentifiée sur au moins deux générations. – ** : les données régionales diffèrent significativement des données nationales au seuil de 5 % (test du X² effectué par Federici *et al.* (44)). – £ : dans le tableau, ce trait signifie qu'aucune donnée n'a été retrouvée pour cette mutation. La non disponibilité de donnée peut s'expliquer soit par une absence de recherche systématique de cette mutation soit par une fréquence quasi nulle dans la population étudiée.

2.1.5. Espérance de vie des personnes atteintes de mucoviscidose

Avec l'amélioration des connaissances sur les mécanismes physiopathologiques et génétiques de la maladie et les progrès concernant la prise en charge thérapeutique des complications de la mucoviscidose, l'espérance de vie des malades s'est considérablement accrue depuis les années soixante où la majorité des patients ne dépassait pas l'âge de 5 ans¹⁶. En France, les données du RFM indiquent que l'espérance de vie d'un enfant né atteint de mucoviscidose entre 2003 et 2005 est de 47,0 ans alors qu'elle était de 39 ans pour les enfants nés entre 1999 et 2001. Cette espérance de vie a été calculée pour les patients bénéficiant d'une prise en charge adaptée dans les centres spécialisés, et pour des conditions de mortalité qui

¹⁶ Données recueillies sur le site Orphanet, <http://www.orpha.net/static/FR/mucoviscidose.html> (article de Gabriel Bellon).

demeurent inchangées durant toute leur vie (39). En 2005, l'âge moyen des patients décédés (45 décès enregistrés par le RFM) était de 24,0 ans.

L'espérance de vie est partiellement influencée par les mutations en présence. Une étude rétrospective américaine réalisée à partir du registre américain de la mucoviscidose (46) a comparé les taux de mortalité standardisés des 11 génotypes associant la mutation F508del les plus fréquemment rencontrés aux États-Unis entre 1991 et 1999. Ces génotypes ont été répartis entre les 5 classes fonctionnelles de la protéine CFTR. L'étude a montré que les patients ayant des mutations associées aux classes I, II et III avaient des taux de mortalité plus élevés que ceux ayant des mutations appartenant aux classes IV et V (RR = 2,25, $p < 0,001$). Les génotypes suivants présentaient des taux de mortalité plus faibles ($p < 0,01$) que les patients homozygotes pour la mutation F508del : F508del/I507del, F508del/R117H, F508del/3849 + 10kbC > T, F508del/2789 + 5G > A.

L'évolution très rapide de l'espérance de vie à la naissance sur les dernières années résulte de deux mécanismes : d'une part, l'amélioration réelle de la survie des patients atteints de forme classique de la maladie, et d'autre part de la prise en compte, dans le calcul de cette espérance de vie, de formes modérées de la mucoviscidose plus fréquemment diagnostiquées à l'âge adulte.

2.2. Morbidité associée à la mucoviscidose : la fréquence des manifestations cliniques et des complications

Le pronostic est difficile à établir au moment du diagnostic mais il serait étroitement lié à l'atteinte pulmonaire qui reste la manifestation « centrale » de la mucoviscidose. Toutefois, d'autres complications sévères comme la dénutrition, les manifestations digestives et hépatobiliaires et le diabète¹⁷ peuvent apparaître au cours de la maladie.

2.2.1. Les complications respiratoires

L'atteinte respiratoire est prédominante chez les patients atteints de mucoviscidose malgré la faible expression de la protéine CFTR à ce niveau. Elle serait responsable de 85 à 90 % des décès des patients. Dans la population de malades suivis en France en 2005, les manifestations respiratoires ont constitué 38,1 % des signes d'appel du diagnostic de mucoviscidose. Parmi les nouveaux patients de l'année¹⁸, ce chiffre est de 19,2 % (39).

Le VEMS peut se mesurer à partir de 5 ans¹⁹. En 2005, 61,0 % de la population âgée de 6 à 18 ans (et 25,8 % des adultes) avaient un VEMS d'au moins 80 % de la valeur théorique. Pour 23,1 % des 6-18 ans (et 21,1 % des adultes), cette valeur était comprise entre 60 et 79, pour 11,9 % de 6-18 ans (et 24,7 % des adultes) entre 40 et 59 et pour 4,1 % de 6-18 ans (et 28,4 % des adultes) inférieure à 40.

La greffe pulmonaire est envisagée en dernier recours dans la prise en charge des complications respiratoires la maladie. En 2005, 60 patients ont reçu une

¹⁷ Ce chapitre n'a pas fait l'objet d'une revue de la littérature exhaustive. Il s'est fondé majoritairement sur les conférences de consensus de 2002 (1,29).

¹⁸ Les nouveaux patients de l'année ont été identifiés par le dépistage anténatal ou néonatal, à partir d'un cas familial ou sur symptômes (patients nés avant la mise en place du dépistage ou faux négatifs du dépistage).

¹⁹ L'âge auquel le VEMS peut être mesuré est variable et dépend de la capacité de l'enfant à coopérer à la réalisation de l'examen. Il est parfois réalisé dès 4 ans.

greffe bipulmonaire et 5,1 % de la population, soit 243 patients, étaient porteurs d'un transplant pulmonaire (39).

En 2005, *H. influenza* était présent chez 50,5 % des patients âgés de 0 à 4 ans, *S. aureus* sensible à la méticilline chez 57,7 % des enfants du même âge. *P. aeruginosa* était présent chez 26 % environ des patients de 0 à 9 ans et atteignait sa fréquence la plus élevée chez les 30-34 ans : 76,4 % des patients concernés (39).

2.2.2. La dénutrition

D'après la Conférence de Consensus de 2002 (29), la dénutrition serait un phénomène fréquent dans la mucoviscidose.

Selon les données du RFM en 2005, le Z-score par rapport à la moyenne de la population, était proche de 0 pour la taille à 0-4 ans et atteignait -0,77 en moyenne à l'adolescence²⁰.

Le retard pondéral est plus marqué dès le début de la vie, avec un Z-score moyen de -0,45 à 0-4 ans, et -1,09 pour les hommes et -0,65 pour les femmes à l'adolescence. Ce score s'améliore chez les adultes, ce qui peut être lié à une surmortalité des patients les plus sévèrement atteints (39).

2.2.3. Manifestations pancréatiques et gastro-intestinales

L'insuffisance pancréatique touche 76,3 % des patients, 75,3 % de 0-4 ans, 73,2 % de 20-24 ans et moins de 73 % des plus de 30 ans (39).

Il n'existe pas d'étude rigoureuse permettant de préciser la prévalence des autres manifestations abdominales chez le patient atteint de mucoviscidose. Les manifestations chroniques toucheraient 10 à 30 % des patients (29). Elles comprennent principalement :

- l'*ileus meconial* ;
- la constipation qui serait extrêmement fréquente mais dont la prévalence n'est pas précisée dans la littérature ;
- le syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID) spécifique de la mucoviscidose qui résulte d'une obstruction de l'intestin grêle par des matières impactées mêlées à un excès de mucus. Sa fréquence serait d'environ 9 % dans l'enfance et 15 % chez les adultes (29,34) ;
- le reflux gastro-œsophagien dont la fréquence atteindrait plus de 20 % des patients et jusqu'à 76 % des enfants (34).

2.2.4. Les manifestations hépatobiliaires

En 2005, selon les données du RFM la cirrhose/hypertension portale touchait 6,8 % de 10-14 ans (39).

Plus généralement, 15 à 20 % des patients développent des lésions hépatobiliaires, les plus fréquentes étant : la cirrhose biliaire focale qui toucherait 20 à 40 % des enfants et adolescents et de 20 à 70 % des adultes (15,29) et la stéatose observée chez 30 à 50 % des patients (15,29). La cirrhose macronodulaire multilobulaire, rare chez l'enfant de moins de 1 an, peut s'installer à l'adolescence (5 à 20 % des patients). Elle serait responsable de 10 à 15 % des décès liés à la mucoviscidose (29). La prévalence de la cirrhose est dépendante de l'âge : moins de 1 % avant 5 ans, 5 à 8 % entre 15 et 20 ans, 5 % après 20 ans (15).

²⁰ Le Z-score évalue une déviation par rapport à une population de référence : Z-score = (valeur mesurée – valeur moyenne)/écart-type de la moyenne.

2.2.5. Le diabète de la mucoviscidose

La prévalence du diabète de la mucoviscidose augmente avec l'âge : 4,6 % à 10-14 ans et 29,1 % à 25-29 ans (39). Il entraînerait une dégradation des fonctions respiratoire et nutritionnelle et augmenterait la mortalité d'un facteur 6 (29).

3. Conclusion

La mucoviscidose est une maladie potentiellement grave caractérisée par une expression clinique variable et progressive et dont le pronostic individuel est difficilement prévisible au moment du diagnostic. En 2008, il n'existe pas de traitement curatif de la mucoviscidose, les traitements sont symptomatiques ou préventifs et reposent essentiellement sur la prise en charge respiratoire, digestive et nutritionnelle.

La prévalence à la naissance est de 1/4 366 et la population de malades est estimée à 6 000 en France.

La mutation F508del est présente sur un ou deux allèles chez 88,7 % des patients dont le génotype est connu. La France possède de fortes variations régionales et un large spectre mutationnel (plus de 300 mutations identifiées), expliqués par le caractère génétique de la maladie et l'histoire démographique française.

Si l'insuffisance pancréatique fait habituellement partie des premières manifestations cliniques, l'atteinte pulmonaire est à l'origine de la majorité des décès liés à la mucoviscidose. L'espérance de vie des personnes atteintes s'accroît depuis plusieurs années avec l'amélioration des connaissances sur la pathologie et des modes de prise en charge. Sur la base des données recueillies dans les centres participant au registre français de la mucoviscidose, l'espérance de vie à la naissance peut être estimée à environ 47 ans en France pour les enfants nés en 2005 en tenant compte du diagnostic de formes classiques et frontières de la maladie.

La gravité de la maladie et l'identification de marqueurs biologiques ont fait apparaître la question de son dépistage en période néonatale afin d'envisager une prise en charge thérapeutique précoce. Cette réflexion a été renforcée avec la découverte du gène responsable de la mucoviscidose et la connaissance des mutations laissant envisager un dépistage génotypique fiable.

Le dépistage néonatal : justification et pratiques actuelles

1. Justification du dépistage néonatal de la mucoviscidose

L'éligibilité d'une pathologie à la mise en œuvre d'un programme de dépistage est évaluée théoriquement au travers des critères élargis de Wilson et Jungner de 1970 (47) qui exigent :

- que la maladie soit un problème de santé publique, en termes de fréquence et de gravité ;
- que la maladie soit identifiable à un stade latent ou précoce ;
- qu'il existe un test simple, fiable et bien accepté par la population ;
- qu'il existe une possibilité thérapeutique curative pour la maladie ;
- que la stratégie de dépistage ait fait la preuve de son efficacité ;
- que le rapport coût/efficacité du programme de dépistage soit « acceptable » pour la collectivité ;
- que le dépistage soit organisé et correctement doté en ressources matérielles et humaines.

En théorie, le dépistage de la mucoviscidose ne répond pas à l'ensemble des critères de Wilson et Jungner. Si sa fréquence est indiscutablement plus élevée que deux des 3 pathologies qui font déjà l'objet d'un dépistage néonatal sur l'ensemble du territoire et de la population française (fréquences²¹ : mucoviscidose 1/4 342, phénylcétonurie 1/16 468, hyperplasie congénitale 1/18 400, hypothyroïdie congénitale 1/3 524) et qu'elle remplit le critère de gravité, deux freins à sa mise en place ont longtemps été avancés :

- la médiocre performance de la TIR (VPP de 4 %) alors qu'il s'agissait du seul test de dépistage disponible. Depuis début 1990, la découverte du gène responsable de la mucoviscidose et des mutations associées a permis d'associer au dosage de la TIR, une recherche génétique des mutations les plus fréquentes. La spécificité de ce dépistage en double étape est passée alors à 99,9 % et sa VPP à 33,6 %, rendant le dépistage performant ;
- l'absence de traitement curatif de la maladie : il n'existe toujours pas en 2008 de traitement curatif de la mucoviscidose. Toutefois, la qualité de la prise en charge s'est considérablement améliorée avec le temps et l'amélioration de la qualité de vie du patient et son pronostic semblent améliorés dès que la prise en charge suivant le dépistage est organisée et rationalisée.

À propos des critères de l'OMS, l'Académie de médecine, dans un avis rendu en 2006, précise les éléments suivants : « *il convient d'actualiser les critères de l'OMS publiés il y a 40 ans sur les conditions de validité d'un dépistage néonatal. Deux points devraient être considérés : d'une part, la prévalence de la maladie ne peut pas être un critère absolu et la limite au-dessous de laquelle le dépistage néonatal n'est pas envisageable pourrait être abaissée si, malgré la faible prévalence de la maladie, la balance bénéfices/risques reste positive ; d'autre part, la notion de l'existence d'un traitement curatif ne doit pas être la seule à être prise en compte si de traitements palliatifs permettant*

²¹ Bilan global au 31/12/2006 (38).

d'améliorer la qualité de vie et de prolonger la vie des patients sont possibles » (48).

Afin de rappeler les arguments justifiant l'organisation d'un dépistage néonatal, nous avons recherché les études ayant évalué le dépistage néonatal de la mucoviscidose par rapport à la situation de référence de diagnostic sur symptômes.

Dans un premier temps, l'origine des données est présentée. Les données relatives à l'impact du dépistage sur la morbidité de la maladie viennent ensuite, suivies des données sur l'impact du dépistage sur la prise en charge. Enfin, les publications relatives à l'évaluation économique du dépistage complètent cette présentation.

1.1. Origine des données

Les études comparatives ayant évalué les avantages et inconvénients du dépistage néonatal de la mucoviscidose ont été systématiquement recherchées. La plupart de ces publications présentent les résultats des programmes de dépistage mis en place dans l'État du Wisconsin aux États-Unis, au Royaume-Uni, en Australie ou en Italie.

Mis à part les essais contrôlés randomisés du Wisconsin et le programme anglais du West-Midland, les expériences décrites dans la littérature se limitaient le plus souvent à des comparaisons de cohortes historiques ou géographiques. Au total, trois types d'études ont été retrouvés : les essais contrôlés randomisés, les études de cohorte, les analyses de bases de données.

Dans toutes les études, les enfants diagnostiqués à partir d'un *ileus meconial* ont été exclus des résultats. En effet, cette obstruction intestinale est symptomatique et détectable dès la naissance. Elle conduit immédiatement à une recherche diagnostique de mucoviscidose et les enfants atteints de cette pathologie ne sont donc pas visés par le dépistage néonatal.

En Novembre 2003, une conférence s'est tenue aux États-Unis pour discuter du rapport bénéfice/risque du dépistage néonatal de la mucoviscidose. À partir des données scientifiques récentes (recherche bibliographique exhaustive sur la période 1997-2003), des expériences internationales et des études pilotes en matière de dépistage (49), cette recommandation avait 3 objectifs : revoir et évaluer l'évidence scientifique sur les risques et les bénéfices du dépistage néonatal de la mucoviscidose, revoir les points clés du dépistage, du diagnostic et du suivi de la mucoviscidose, et diffuser l'information sur les modèles et les meilleures pratiques auprès des États souhaitant mettre en place le dépistage. Une revue systématique *Cochrane* de 2005 a également été identifiée (50). La synthèse du CDC est reprise dans la rédaction des résultats des études, et complétée des études postérieures à 2004 transposables dans le contexte français²².

Les études pilotes françaises ne sont pas présentées ici et font l'objet d'un chapitre spécifique dans la suite du rapport.

²² Les études sur l'impact psychologique du dépistage (51,52) dans lesquelles le délai d'attente du résultat du test de la sueur était de plusieurs jours n'ont pas été retenues, car elles ne correspondaient pas à l'organisation française du dépistage.

1.1.1. Les essais contrôlés randomisés

- **L'étude du Wisconsin (États-Unis)**

Il s'agit de l'étude prospective contrôlée randomisée de référence dans le domaine du dépistage néonatal de la mucoviscidose (53). Son objectif était de vérifier que le diagnostic précoce de la mucoviscidose *via* un dépistage néonatal entraînait des bénéfices cliniques significatifs sans risques délétères majeurs. Les critères de jugement étaient l'évolution des variables nutritionnelles (mesures biochimiques, indices anthropométriques de croissance) et pulmonaires dans chaque groupe (53).

Entre 1985 et 1994, l'ensemble des nouveau-nés de l'État a été réparti en deux groupes : dépistage ou contrôle. Tous les nouveau-nés de la période ont été dépistés ($n = 650\ 341$) mais les résultats n'ont été donnés qu'aux familles du groupe « dépistage ». Les résultats du groupe « contrôle » étaient divulgués uniquement dans les circonstances suivantes : 1) Demande des parents, 2) Diagnostic de la mucoviscidose sur symptômes, 3) Diagnostic non posé sur symptômes aux 4 ans de l'enfant.

Le dépistage consistait jusqu'en 1991 en un dosage de la TIR avec rappel des enfants ayant une TIR anormalement élevée pour un second dosage. À partir de 1991, le dépistage s'est fondé sur un dosage de la TIR associé à une recherche génétique des principales mutations de la mucoviscidose.

Une fois diagnostiqués (par le test de la sueur suite au dépistage néonatal pour le groupe dépistage ; sur symptômes pour le groupe contrôle), les enfants des deux groupes ont été suivis de manière identique dans des centres de soins spécialisés pour la mucoviscidose. Le protocole prévoyait que les enfants soient reçus toutes les 6 semaines pendant la 1^{re} année puis tous les 3 mois les autres années jusqu'à 17 ans. Au total 56 enfants ont été suivis dans le groupe « dépistage » et 48 dans le groupe « contrôle » (5354).

Deux limites de l'essai ont été mises en évidence par les auteurs et ont été détaillées dans la revue des CDC (49) :

- malgré la randomisation, le groupe « dépistage » comprenait significativement plus de patients présentant la mutation F508del ($p < 0,05$) ou une insuffisance pancréatique ($p < 0,05$), témoins de formes sévères de la maladie. Les auteurs ont procédé à des analyses statistiques pour expliquer cette différence et évaluer l'impact de ces surreprésentations sur les résultats et ont conclu qu'il n'y avait eu aucun défaut de randomisation (53). La conséquence possible de cette composition du groupe dépistage est une sous-estimation des bénéfices cliniques du dépistage ;
- pendant les 6 premières années de l'étude, les enfants dépistés suivis dans un des centres de référence de la mucoviscidose ont développé une infection précoce à *P. aeruginosa* (infection à 52 semaines de suivi – valeur médiane – au lieu de 289 semaines dans l'autre centre). Cette complication a eu pour effet d'amoinrir les bénéfices cliniques du dépistage. Après enquête, les auteurs ont révélé que cette infection précoce n'était pas due au dépistage mais aux locaux du centre de soins : la salle d'attente était trop petite et les jeunes enfants dépistés n'étaient pas isolés des autres patients (adolescents voire adultes) ayant déjà développé ce genre d'infection. C'est le contact régulier avec ces autres patients qui a probablement favorisé le développement d'une infection précoce. L'autre centre de soins avait en effet une salle d'attente

plus aérée et les jeunes enfants dépistés étaient systématiquement écartés des autres patients.

- **L'expérience anglaise**

Entre 1985 et 1989, dans les régions du Pays de Galles et du West-Midlands, tous les nouveau-nés ont été randomisés et répartis dans les groupes « dépistage » (n = 227 183) ou « contrôle » : sans dépistage (n = 246 959) (55). L'objectif de l'essai était de montrer qu'un diagnostic précoce après dépistage était associé à des bénéfices cliniques nutritionnels et pulmonaires. Même s'il s'agit d'un essai contrôlé randomisé (l'inclusion dans les groupes s'est faite sur un critère hebdomadaire : une semaine les enfants étaient dépistés, l'autre semaine, ils ne l'étaient pas), deux limites le rendent de moins bonne qualité que celui du Wisconsin (55,56) :

- comme les nouveau-nés du groupe « contrôle » n'ont pas été dépistés systématiquement à la naissance, il n'est pas possible de connaître précisément le statut de ces enfants. Les cas de mucoviscidose qui n'auraient pas été diagnostiqués sur symptômes à la fin des 5 années d'étude ne sont pas comptabilisés ;
- le protocole de suivi et le traitement n'étaient pas standardisés dans l'étude. Les enfants dépistés étaient supposés être suivis dans un centre de soins de la mucoviscidose chaque année jusqu'à 5 ans mais en réalité tous ne l'étaient pas. Les autres enfants, diagnostiqués sur symptômes n'étaient pas forcément suivis dans ces centres de soins ce qui rend leur prise en charge difficilement comparable.

Le dépistage consistait en deux dosages successifs de la TIR (un dosage à 5-10 jours et un second 6 à 8 semaines après en cas de test positif). Au total, 58 enfants dans le groupe « dépistage » et 44 dans le groupe « contrôle », diagnostiqués sur symptômes ont été suivis sur 4 ans (55).

Les deux essais contrôlés randomisés ont été analysés dans la revue de la *Cochrane Library* de 2005 (50).

1.1.2. Les études de cohortes

Les comparaisons de cohortes identifiées dans la littérature étaient de deux types :

- historiques : un groupe composé d'enfants atteints de mucoviscidose nés avant la mise en place du dépistage a été comparé à un groupe d'enfants nés après la mise en place du dépistage. C'est le cas des expériences australienne et hollandaise ;
- géographiques : un groupe composé d'enfants atteints de mucoviscidose nés dans une région où le dépistage a été mis en place, a été comparé à un groupe d'enfants nés dans des régions où le dépistage n'existe pas et où le diagnostic de mucoviscidose est posé sur symptômes. C'est le cas des expériences italiennes et du Connecticut.

L'inconvénient de ces études est qu'elles sont sensibles d'une part aux améliorations de traitement et de prise en charge entre deux périodes (ce qui peut biaiser les résultats en faveur du dépistage), d'autre part aux potentielles différences de disponibilité des soins d'une région à l'autre (49).

- **L'expérience australienne**

L'étude observationnelle de Waters *et al.* (57,58) était une étude de type avant/après qui visait à comparer le statut clinique de deux groupes d'enfants

dans l'État de Nouvelle-Galles du Sud : un groupe composé de 57 enfants atteints de mucoviscidose ayant été diagnostiqués avant la mise en place du dépistage en 1981 et un groupe de 60 enfants atteints de mucoviscidose et nés pendant les trois premières années de la mise en place du dépistage (1981-1984). Tous les enfants ont été suivis dans le même centre de soins pour la mucoviscidose. Les données ont été collectées de manière rétrospective sur les dossiers médicaux à 5 dates : au moment du diagnostic, à un an, à 5 ans, à 10 ans et à 15 ans.

D'après les membres de la conférence des CDC (49), l'amélioration des pratiques en matière de nutrition entre 1981 et 1983 a pu biaiser les résultats en faveur du dépistage néonatal.

D'autres études australiennes ont été publiées depuis (59,60) mais elles présentaient des « bilans » des expériences dépistage sans procéder à des comparaisons cliniques avec des groupes d'enfants non dépistés. Elles ne fournissaient pas d'évaluation de l'intérêt du dépistage systématique.

- **Les données italiennes**

En Italie deux analyses ont été menées pour comparer les résultats cliniques de personnes atteintes de mucoviscidose et dépistées à la naissance et ceux de personnes diagnostiquées sur symptômes (49) :

- entre 1973 et 1981 les enfants nés dans les régions de la Vénétie et du Trentin ont été dépistés à la naissance par le test de mesure de l'albumine et ont été comparés à une cohorte d'enfants diagnostiqués sur symptômes dans les mêmes régions et dans les régions Frioul-Vénétie-Julienne et Romagne dans lesquelles le dépistage n'existait pas (61,62) ;
- une autre analyse a concerné la période 1983-1992, et a comparé le statut clinique des enfants nés en Vénétie où le dépistage était devenu systématique à des enfants nés en Sicile où le dépistage n'existait pas (61).

Les données issues des provinces du Trentin et de la Vénétie (63) ont également été utilisées pour procéder à des analyses de survie dans un article publié en 2002.

Aucune autre étude comparative italienne n'a été retrouvée.

- **Les Pays-Bas**

Une étude pilote menée dans une région du pays entre 1973 et 1979 a consisté à dépister environ la moitié des nouveau-nés pour la mucoviscidose. Ces enfants dépistés à la naissance (n = 18) ont été comparés à deux cohortes : une d'enfants diagnostiqués à la période de l'étude pilote (n = 24) et une d'enfants diagnostiqués sur symptômes dans les 6 ans suivant la fin de l'étude pilote (n = 30).

Le suivi thérapeutique des enfants n'était pas standardisé. Les patients pouvaient se faire suivre dans leur hôpital local avec des visites bisannuelles à annuelles dans un centre spécialisé pour la mucoviscidose.

Les données ont été collectées de manière prospective entre 1980 et 1990 et rétrospectivement entre 1990 et 1997 (49).

- **Le Connecticut (États-Unis)**

Dans le Connecticut, le dépistage néonatal a été mis en place dans certains hôpitaux en 1982. Entre 1983 et 1997, la moitié environ des nouveau-nés a été testée pour la mucoviscidose. Une analyse rétrospective monocentrique a été réalisée pour comparer les enfants dépistés et pris en charge dès la naissance (n = 34) aux enfants diagnostiqués sur symptômes puis pris en

charge dans les mêmes conditions (n = 21). L'analyse s'est limitée aux patients toujours suivis dans le centre en 2005 et acceptant de participer à l'étude (soit 34/48 dans le groupe dépisté et 21/50 dans le groupe diagnostiqué sur symptômes) (64). Au moment de l'analyse des données, les patients avaient entre 10 et 24 ans et les données suivantes ont été analysées : âge et symptômes au diagnostic, TIR (groupe dépisté), valeur du test de la sueur, génotype, données anthropométriques (à la naissance, à 6, 12, 18 et 24 mois, à 3, 5, 10, 15 et 18 ans), score radiographique de Brasfield, premier prélèvement positif à *S. aureus* et *P. aeruginosa*, tests de fonction pulmonaire à partir de 5-6 ans. L'effet des traitements a été contrôlé à travers l'utilisation de tobramycine inhalée et d'antibiothérapie par voie intraveineuse (64).

1.1.3. Les analyses de bases de données

Aux États-Unis et au Royaume-Uni, des auteurs ont utilisé les données de la *Cystic Fibrosis foundation patient registry* (CFFPR) et de la *UK CF Database* pour mener des études évaluant :

- l'intérêt du dépistage néonatal sur la survie des enfants (65,66) ;
- l'impact du dépistage néonatal et de la mise en œuvre précoce d'un traitement sur la morbidité liée à la mucoviscidose (67,68) ;
- la corrélation entre dépistage néonatal et intensité des traitements (69).

La base de données anglaise a été créée en 1995 à la suite d'un projet pilote en Écosse. Elle est accessible à toutes les cliniques spécialisées pour la mucoviscidose au Royaume-Uni. Elle a pour objectifs de recenser les patients (déclaration des cas dès le diagnostic) et de recueillir des données sur l'évolution de la maladie. Trois formulaires sont à disposition des équipes des centres spécialisés : un formulaire d'enregistrement du patient, un formulaire pour décrire les caractéristiques personnelles et cliniques des patients, un formulaire sur l'évolution de la maladie (formulaire de suivi annuel) (70). Le logiciel de la base de données permet également de produire des statistiques nationales ou par centre. 90 % de la population atteinte de mucoviscidose au Royaume-Uni y serait recensée mais les données d'évolution clinique ne seraient disponibles que pour 70 % des patients (70).

Aux États-Unis, la CFFPR est un registre de patients issus de centres de soins spécialisés dans la mucoviscidose accrédités par la *CF foundation*. Des informations concernant 23 000 patients dans l'ensemble du pays y sont recensées et mises à jour annuellement. Elles concernent : l'indice de masse corporelle, le sexe, le génotype identifié, les résultats des tests sur la fonction pulmonaire (volume expiré maximal seconde), le recours à l'hospitalisation, l'utilisation d'enzymes pancréatiques, les traitements et l'occurrence des complications liées à la mucoviscidose (71).

D'après le rapport du CDC (49), les études utilisant les bases de données présentent trois limites principales dont deux sont observées pour les études de cohorte :

- les erreurs de classification des patients : dans l'étude de Lai *et al.* (65), 69 des 898 patients ayant déclaré avoir été diagnostiqués grâce au dépistage avaient, en réalité, obtenu un diagnostic après 1 an (ce qui représente un temps de diagnostic trop long pour être associé au dépistage) et 90 avaient été diagnostiqués en 1980, soit deux ans avant la mise en place du dépistage ;
- la comparaison des groupes dépistés et non dépistés est biaisée si le facteur « année de naissance » n'est pas contrôlé, notamment à cause

de l'amélioration de la prise en charge des patients dans le temps (cf. les études de cohortes) ;

- enfin, comme pour les études de cohorte, la localisation géographique des groupes comparés peut avoir un impact sur les résultats notamment du fait de la variabilité des prises en charges des patients et de la disponibilité de l'offre de soins d'une région à l'autre.

1.2. Impact du dépistage néonatal sur la morbidité de la mucoviscidose

1.2.1. Amélioration de la croissance et du statut nutritionnel

- **Critères d'évaluation**

La mesure de l'amélioration nutritionnelle s'est fondée dans toutes les études sur les mesures anthropométriques de poids et de taille. Ces données ont été comparées aux courbes de croissance de référence à chaque âge.

Par ailleurs, des prélèvements sanguins ont été effectués régulièrement (période dépendante de l'étude) afin de mesurer les concentrations en vitamine A et E.

- **Résultats**

C'est pour la croissance et le statut nutritionnel que les résultats du dépistage néonatal sont les plus probants (tableau 4). Excepté l'essai anglais (55) et les données de la *UK CF database*, toutes les études ont montré une amélioration de la croissance des enfants dépistés par rapport aux enfants diagnostiqués sur symptômes. Les résultats contradictoires anglais peuvent probablement être expliqués par le fait que les enfants n'étaient pas suivis dans des centres de référence pour la mucoviscidose.

Les résultats définitifs de l'étude du Wisconsin après 14 ans de suivi (53) ont montré une différence significative de croissance entre les enfants des deux groupes, confirmant ainsi les résultats préliminaires de 1997 (54). Lorsque le poids et la taille < au 10^e percentile (indicateurs de malnutrition sévère) étaient considérés, les résultats penchaient systématiquement en faveur du groupe « dépistage ». Les résultats jusqu'à 14 ans ont révélé que ce bénéfice se maintenait dans le temps (53) :

- l'OR d'un poids < 10^e percentile était de 4,12 (95 %, CI : 1,64-10,38) dans le groupe contrôle comparé au groupe dépistage ;
- l'OR d'une taille < 10^e percentile était de 4,62 (95 %, CI : 1,7-12,61) dans le groupe contrôle comparé au groupe dépistage ;
- le dépistage néonatal éliminait le risque de taille inférieure au 10^e percentile à 9 ans ;
- le gain nutritionnel était d'autant plus important qu'une insuffisance pancréatique exocrine avait été découverte et que l'enfant était homozygote pour la mutation F508del.

L'étude réalisée en Italie du Nord entre 1973 et 1981 (61) a montré que concernant le poids et l'état nutritionnel, les bénéfices associés au diagnostic (sur symptômes ou grâce au dépistage) étaient significatifs dans tous les groupes suivis.

L'étude réalisée dans le Connecticut a montré un effet bénéfique significatif du dépistage sur la taille et le poids (par rapport aux valeurs théoriques pour l'âge de l'enfant) et sur l'indice de masse corporelle à 15 ans. Ce résultat doit

cependant être pris avec précaution, compte tenu de l'effectif des groupes dépistés (n = 9) et diagnostiqués sur symptômes (n = 12) à 15 ans (64).

Tableau 4. Résultats des études publiées sur la fonction nutritionnelle.

Étude	Nombre d'enfants suivis et durée de suivi	Résultat sur la croissance et la nutrition
Wisconsin (53)	cohorte dépistage : 56 cohorte contrôle : 48 16 ans de suivi	Différence significative dans la taille (Z-score) et courbe taille/poids en faveur du groupe dépistage sur toute la durée du suivi : $p < 0,01$
Pays de Galles et West-Midlands (55)	cohorte dépistage : 58 cohorte contrôle : 44 4 ans de suivi	Pas de différence significative entre le poids et la taille des enfants dépistés et non dépistés
Australie/nouvelle Galles du Sud (57,58)	enfants dépistés : 60 enfants non dépistés : 57 15 ans de suivi	Les résultats sur la taille étaient significativement meilleurs dans le groupe « dépistage » à un an et 5 ans ($p < 0,05$)
Italie (61)	enfants dépistés : 58 enfants non dépistés : 94 durée de suivi non connue	L'évolution des courbes de poids, de taille et de rapport poids/taille était significativement différente pour les enfants dépistés par rapport aux enfants avec insuffisance pancréatique et diagnostiqués sur symptômes ($p < 0,01$). Les courbes étaient similaires entre les enfants dépistés et les enfants sans insuffisance pancréatique diagnostiqués sur symptômes
Connecticut (64)	enfants dépistés : 34 enfants non dépistés : 21 patients âgés de 10 à 24 ans au moment de l'analyse	Le poids et la taille étaient significativement supérieurs dans le groupe dépisté au diagnostic, à 1, 10 et 15 ans et comparable dans les deux groupes à 3 et 6 ans. L'indice de masse corporelle était comparable entre les deux groupes à 3, 6 et 10 ans et supérieur dans le groupe dépisté à 15 ans
UK CF Database (67)	enfants dépistés : 184 enfants non dépistés : 950	Le Z-score pour la taille était supérieur de 0,32 dans le groupe dépistage ($p < 0,005$). Il ne l'était plus que de 0,22 (non significatif) lorsque le facteur « génotype » était contrôlé

1.2.2. Amélioration de la fonction respiratoire et de la morbidité pulmonaire

- **Critères d'évaluation**

L'état de la fonction pulmonaire est généralement mesuré par le « volume expiré maximal seconde (VEMS) ». Ce VEMS est exprimé en pourcentage d'une valeur moyenne attendue calculée en fonction de la taille et de l'âge du patient. Ce test, qui exige une coopération de la part du patient n'est généralement pas réalisable chez des enfants de moins de 5 ans.

Quatre autres outils sont utilisés dans les études pour mesurer l'étendue de l'atteinte pulmonaire : le score radiologique Chrispin Norman Score (CNS), le score clinique de Shwachman-Kulczycki, le score radiologique de Brasfield (*Roentgenogram scoring system*) et le score radiologique du Wisconsin (*Wisconsin Cystic Fibrosis chest radiograph scoring system*). Ces scores sont détaillés en annexe.

- **Résultats**

Les résultats concernant le bénéfice respiratoire du dépistage néonatal de la mucoviscidose sont moins solides que pour le bénéfice nutritionnel, d'une part parce que peu d'études ont pu mesurer l'état de la fonction pulmonaire qui nécessite un suivi de long terme (le VEMS n'a pas pu être mesuré dans l'essai anglais ni dans les expériences italiennes et hollandaises), et, d'autre part, parce que les deux études qui l'ont fait fournissent des informations contradictoires : ainsi les résultats américains ne permettaient pas de se prononcer en faveur du dépistage néonatal pour l'amélioration de la fonction pulmonaire quand l'expérience australienne indiquait une différence significative entre les groupes sur le VEMS (tableau 5).

Sur le VEMS, l'étude du Wisconsin n'a pas démontré de différence significative entre les deux groupes à l'âge de 7 ans comme à 16 ans. Elle a révélé que les scores radiologiques étaient meilleurs chez les enfants dépistés dans les deux premières années et qu'à l'âge de 2 ans, les enfants du groupe « contrôle » développaient deux fois plus d'anomalies quantifiables irréversibles. Toutefois, après 10 années de suivi, aucune différence significative de complications pulmonaires n'a pu être mise en évidence²³.

Dans les études anglaises et américaines ayant exploité les bases de données, aucune différence significative entre les groupes n'a pu être mise en évidence à partir du VEMS.

Concernant les scores radiologiques, les résultats étaient également très nuancés selon le type d'étude et le pays : les États-Unis et le Pays de Galles n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les groupes « dépistage » et « diagnostic » alors que l'analyse des bases de données du Royaume-Uni a montré que les scores radiologiques étaient en faveur du dépistage néonatal. Dans l'étude du Connecticut, les scores radiologiques n'étaient pas différents entre les groupes. Le VEMS était supérieur dans le groupe dépisté à tout âge, lorsque le résultat était contrôlé sur l'âge, le sexe, l'utilisation de tobramycine et la colonisation à *P. aeruginosa*²⁴.

²³ Mais les enfants du groupe « dépistage » étaient plus souvent porteurs de la mutation F508del associée à une forme sévère de la maladie et également plus souvent infectés à *P. aeruginosa* dans les premières années de suivi.

²⁴ Les résultats ne semblent pas avoir été contrôlés par le génotype.

Tableau 5. Résultats des études publiées sur la fonction respiratoire et pulmonaire.

Étude	VEMS	Scores radiographiques ou composites
Wisconsin (53)	Pas de différence significative selon les âges	CNS = significativement moins bons dans le groupe « dépisté » à 12 ans mais lorsque le facteur « infections » était contrôlé, la différence n'était plus significative
Pays de Galles et West-Midlands (55)	Non mesuré (durée de suivi insuffisamment longue)	Pas de différence significative : - CNS compris entre 4 et 7 à tous les âges pour les 2 groupes - SSK compris en 85 et 90 dans les deux groupes
Australie/nouvelle Galles du Sud (57,58)	Le VEMS des enfants dépistés était significativement différent à 5, 10 et 15 ans : $p < 0,01$	–
Connecticut (64)	Le VEMS des enfants dépistés était significativement supérieur à tout âge dans une analyse multivariée	Pas de différence significative sur le score de Brasfield entre les groupes dépistés et non dépistés
UK CF Database (67,68)	Pas de différence significative entre les groupes	CNS meilleur chez les enfants dépistés à 1-3 ans et à 7-9 ans ($p < 0,05$)
Données de la CFFPR (66)	Pas de différence significative entre les groupes	Pas de différence significative entre les groupes

CNS : Chispin Norman Score, SSK : score de Shwachman-Kulczycki

1.2.3. Mortalité et espérance de vie

En 2008, aucune étude méthodologiquement indiscutable n'a pu prouver que le dépistage prolonge la vie des patients.

Dans une revue de la littérature, Grosse *et al.* (66) ont cherché une association entre dépistage néonatal et moindre taux de décès liés à la mucoviscidose. Pour réaliser cette étude, les auteurs ont travaillé à partir des données publiées anglaises, australiennes et italiennes, et de l'expérience du Wisconsin et ont contacté les auteurs pour obtenir des données non publiées. Les données de 2001 de mortalité liée à la mucoviscidose de la CFFPR aux États-Unis ont également été analysées. Elles ont concerné les enfants nés entre 1987 et 1991 dans des États avec dépistage ou des États sans programme.

À partir du même registre, Lai *et al.* (65) ont évalué l'intérêt du dépistage néonatal sur la survie des patients atteints de mucoviscidose sur la période 1986-2000. Les données de 27 692 patients ont été analysées et l'influence des facteurs de confusion suivants a été mesurée : âge au diagnostic, voie d'accès au diagnostic (dépistage néonatal, diagnostic sur symptômes, histoire familiale, *ileus meconial*), sévérité de la maladie au moment du diagnostic.

Étant donné le peu de décès liés à la mucoviscidose intervenant dans l'enfance, il faut un nombre de sujets initial important pour détecter une différence significative de mortalité entre des enfants dépistés à la naissance et des enfants non dépistés (49). De plus, des facteurs de confusion tels que l'état clinique du malade, ou la sévérité de sa maladie jouent un rôle important dans l'analyse des données de mortalité. Pour cette raison, les résultats des études sur cette variable sont nuancés :

- essai anglais : 4 décès liés à la mucoviscidose ont été recensés sur les 71 enfants du groupe « contrôle » contre 0 décès dans le groupe « dépistage » ($p < 0,05$). Sur les 4 décès, 2 sont intervenus chez des enfants ayant été diagnostiqués à 10 et 11 semaines ce qui constitue un diagnostic précoce. Le dépistage n'aurait probablement pas permis d'éviter ces décès. Les 2 autres décès (infection pulmonaire, asthme) sont intervenus chez des enfants dont le diagnostic de mucoviscidose n'était toujours pas posé au moment du décès (66,72) ;
- Australie : le taux de mortalité lié à la mucoviscidose était de 47 % inférieur dans la cohorte « dépistage » mais l'écart entre les deux groupes n'était pas significatif. Les données plus récentes obtenues par Grosse *et al.*, (66) ont montré qu'à 10 ans le risque de mortalité liée à la mucoviscidose était de 9,1 % pour les enfants non dépistés contre 0 % pour les enfants dépistés ($p < 0,05$) ;
- Italie : 18 décès liés à la mucoviscidose ont été recensés sur les 152 enfants originaires de Sicile où le dépistage n'était pas proposé. Deux décès (sur 126 enfants) ont été recensés sur la même période dans la cohorte provenant des régions où le dépistage était mis en place. La différence entre les deux régions était significative, $p < 0,001$ (66). Dans l'étude ayant comparé des groupes d'enfants dépistés et d'enfants diagnostiqués sur symptômes issus des mêmes régions (Trentin et Vénétie), il n'y avait aucune différence significative de mortalité sur les dix premières années de vie (61) ;
- Pays-Bas : lorsque les enfants dépistés étaient comparés aux enfants diagnostiqués sur symptômes sur la même période, le risque de décès était inférieur de 57 % pour le groupe « dépistage ». Lorsque les enfants dépistés étaient comparés aux enfants diagnostiqués sur symptômes après l'expérience pilote, le risque de décès était inférieur de 65 % pour le groupe « dépistage ». Dans les deux cas, la différence n'était pas significative.

En compilant les données publiées et non publiées de toutes les études, Grosse *et al.* ont indiqué que la différence de risque de décès lié à la mucoviscidose avant 10 ans, entre les enfants dépistés et les enfants diagnostiqués sur symptômes était en moyenne de 9 % ($p < 0,001$) en faveur du dépistage néonatal (66). En outre, les données de la CFFPR ont révélé quant à elles, que le risque de décès lié à la mucoviscidose avant 10 ans pour les enfants nés dans les États ayant mis en place le dépistage était de 0,65 %, alors qu'il était de 2,35 % pour les enfants nés dans les États n'ayant pas mis en place le dépistage. Cette différence n'était pas significative ($p = 0,13$) et pouvait refléter tout autant des différences de prise en charge et de qualité des soins d'un État à l'autre que l'existence ou non d'un dépistage systématique néonatal (66).

Au final, les auteurs ont conclu qu'il n'était pas possible de se prononcer sur l'intérêt du dépistage en termes de réduction de la mortalité (66).

Si le rôle direct du dépistage néonatal sur la mortalité liée à la mucoviscidose est difficile à montrer, le rapport des CDC (49) a indiqué qu'une mesure indirecte pouvait être le bénéfice nutritionnel sur les patients qui lui a été

clairement démontré. En effet, une analyse de la base de données sur la mucoviscidose aux États-Unis a montré qu'un enfant ayant un rapport poids/âge inférieur au 50^e percentile entre 1 et 5 ans, avait 4 fois plus de risque de mourir dans les 8 années suivantes qu'un enfant ayant un rapport poids/âge supérieur au 50^e percentile. Enfin, une analyse multivariée anglaise a montré qu'une petite taille était significativement associée à la mortalité avancée ($p < 0,0001$) (49).

1.2.4. Amélioration de la fonction cognitive

En partant de l'hypothèse qu'un retard au diagnostic de mucoviscidose pouvait entraîner une malnutrition qui pouvait elle-même générer un retard dans le développement de la fonction cognitive, une analyse des données de l'étude du Wisconsin a comparé le statut nutritionnel et la fonction cognitive d'enfants dépistés par le programme néonatal ($n = 42$) et d'enfants diagnostiqués sur symptômes ($n = 47$) (73). Les enfants inclus dans l'étude devaient avoir été diagnostiqués avant mars 1999, avoir atteint 7 ans avant août 2002, et être suivis dans un des centres de l'étude du Wisconsin. La fonction cognitive a été évaluée par le *Test of cognitive skills*, seconde édition, qui mesure la fonction cognitive globale, les capacités verbales et non verbales et la mémoire, en référence à une norme liée à l'âge au mois près. La fonction cognitive a été contrôlée sur des variables propres à la maladie ou au dépistage (génotype, in/suffisance pancréatique, atteinte pulmonaire...), des variables sociogéographiques et des variables liées au statut nutritionnel (données anthropométriques et dosages biochimiques). L'analyse des données de l'étude a montré que les enfants diagnostiqués tardivement (sur symptômes) et présentant un déficit en vitamine E au moment du diagnostic atteignaient des scores de fonction cognitive inférieurs à celui des autres enfants.

Selon les auteurs, cette différence était liée à la persistance d'un déficit en vitamine E sur une relativement longue période. En effet, les enfants diagnostiqués précocement avec un déficit en vitamine E et ayant bénéficié d'un traitement précoce adapté atteignaient des scores comparables à celui des enfants ne présentant pas de déficit en vitamine E au moment du diagnostic.

1.2.5. Les risques de colonisation bactérienne précoce

Comme précisé dans le 1.1.1, l'étude menée dans le Wisconsin avait mis en évidence que les enfants diagnostiqués par le biais du dépistage néonatal étaient plus à risque de contamination précoce par *P. aeruginosa*. Cette contamination implique un traitement précoce de cette bactérie et un risque de développement de souches multirésistantes aux antibiotiques qui peut assombrir le pronostic des patients atteints de mucoviscidose. Ces résultats avaient par la suite été nuancés car ils étaient très influencés par un des centres qui avait une contamination bactérienne plus élevée que les autres : la salle d'attente était trop petite et les jeunes enfants dépistés n'étaient pas isolés des autres patients (adolescents voire adultes) ayant déjà développé ce genre d'infection. C'est le contact régulier avec ces autres patients qui a probablement favorisé le développement d'une infection précoce (49).

D'après le rapport des CDC (49), des données australiennes seraient venues conforter cette hypothèse en rapportant des cas similaires d'enfants contaminés par *P. aeruginosa* alors qu'ils étaient régulièrement en contact dans le centre de soins avec des patients déjà infectés. Dans l'étude de Mahadeva *et al.* présentée dans le chapitre 1.3.2. sur la prise en charge dans un centre spécialisé (74), les patients ayant été suivis dès leur enfance dans

des centres de soins spécialisés étaient colonisés plus tôt et plus souvent que les patients n'ayant jamais été suivis en centre de soins spécialisés ou ceux suivis uniquement à l'âge adulte (âge de la première colonisation : groupe A : 11,1 ans, groupe B : 18,1 ans, groupe C : 16,1 ans, $p < 0,001$).

Une étude a évalué les facteurs de risque d'acquisition de *P. aeruginosa* chez les enfants dépistés pour la mucoviscidose lors d'un dépistage néonatal dans le Colorado (75). Entre 1983 et 1997, 176 enfants ont été diagnostiqués par le dépistage néonatal et 42 par un *ileus meconial*. Les facteurs de risque d'acquisition de *P. aeruginosa* étaient nombreux, intrinsèques au patient (*ileus meconial*, faible poids, homozygotie pour F508del), environnementaux (hospitalisation, nombre de consultations, organisation des consultations) ou liés au mode de recueil des échantillons.

Trois autres études plus récentes ont apporté des informations sur ces infections précoces :

- en 2005, Sims *et al.* (67) a montré à partir des bases de données anglaises que les enfants de moins de 4 ans ayant été dépistés à la naissance étaient moins souvent infectés par *P. aeruginosa* que les enfants diagnostiqués sur symptômes. La prévalence de cette infection était de 20 % dans le groupe des enfants dépistés et de 40 % dans le groupe des enfants diagnostiqués sur symptômes ($p < 0,005$). Sur les 9 ans de suivi la différence entre les 2 groupes restait significative ($p < 0,05$) ;
- en Italie, dans la région du Piémont, une étude a évalué le risque pour les enfants dépistés d'être infectés précocement par *P. aeruginosa* en comparant une cohorte d'enfants dépistés à la naissance ($n = 44$) à une cohorte historique d'enfants diagnostiqués avant la mise en place du dépistage dans la région ($n = 27$). Les deux groupes d'enfants étaient suivis depuis plus d'un an dans le centre de référence de la mucoviscidose de la région (76). Les résultats ont révélé que les enfants dépistés avaient une période médiane d'infection à *P. aeruginosa* plus précoce que les enfants diagnostiqués sur symptômes, 183 jours vs 448 jours, et développaient une infection à un âge plus précoce, 201 jours vs 511 jours, mais ces différences n'étaient pas significatives. Les analyses univariées et multivariées réalisées par les auteurs n'ont pas permis de mettre en évidence une association entre le dépistage néonatal et l'occurrence d'une infection à *P. aeruginosa*. L'insuffisance pancréatique et le besoin en enzymes pancréatiques de substitution étaient en revanche significativement associés à ce type d'infection, ce qui signifie qu'elles toucheraient des enfants plus fragiles à l'origine ;
- dans l'étude du Connecticut, l'âge d'acquisition était significativement plus précoce dans le groupe dépisté pour *S. aureus* et comparable entre les deux groupes pour *P. aeruginosa*.

Au total, les infections précoces à *P. aeruginosa* pourraient être dues au défaut de règles d'hygiène plutôt qu'au dépistage néonatal en tant que tel. En 2003, la *Cystic Fibrosis Foundation* aux États-Unis a publié des recommandations de bonnes pratiques dans les centres de soins pour éviter les transmissions d'agents pathogènes entre patients. La principale mesure consistait à encourager la séparation des patients symptomatiques et asymptomatiques dans les centres de référence de la mucoviscidose, d'autant que les enfants dépistés à la naissance fréquentent très jeunes ces centres alors qu'ils sont peut-être plus vulnérables aux infections (49,76).

1.2.6. Synthèse sur l'effet du dépistage néonatal sur la morbidité de la mucoviscidose

Le tableau 6 reprend l'ensemble des éléments trouvés dans la littérature sur l'effet du dépistage néonatal systématique sur la morbidité et la mortalité de la mucoviscidose.

Tableau 6. Synthèse des éléments de la littérature sur l'effet du dépistage néonatal systématique sur la morbidité et la mortalité de la mucoviscidose.

Critères	Démonstré	Résultats non tranchés
Amélioration de la croissance et du statut nutritionnel	X	
Amélioration de la fonction respiratoire et de la morbidité pulmonaire		X Études contradictoires
Mortalité et espérance de vie		X Études contradictoires et de faible puissance
Amélioration de la fonction cognitive par la compensation du déficit prolongé en vitamine E		X (une seule étude)
Les risques de colonisation bactérienne précoce		X Études non concluantes (facteurs confondants)

1.3. Impact du dépistage néonatal sur la prise en charge des malades

1.3.1. L'avance au diagnostic

L'un des principaux avantages avancés sur la justification du dépistage néonatal est la possibilité de diagnostiquer plus précocement la maladie, à un stade asymptomatique. Ce diagnostic précoce permet ainsi d'envisager une prise en charge des enfants avant ou dès le début des premières complications. Toutes les études recensées ont mis en évidence la réalité de cette avance au diagnostic lors de l'organisation du dépistage néonatal, la mucoviscidose se caractérisant par une apparition progressive des symptômes pour un certain nombre de patients.

Aux États-Unis, le registre de suivi des patients atteints de mucoviscidose a révélé que (49) : le diagnostic médian sur symptômes cliniques hors *ileus meconial* était de 14,5 mois. Il était de 0,2 mois en présence d'un *ileus meconial* et de 0,5 mois après un dépistage néonatal systématique. Cet écart de plus d'un an entre diagnostic et dépistage s'explique par le fait que la majorité des symptômes pour lesquels les patients viennent consulter n'est pas spécifique de la mucoviscidose. Les enfants sont diagnostiqués pour des allergies alimentaires, de l'asthme ou une bronchite chronique avant qu'un diagnostic de mucoviscidose soit envisagé. Lai *et al.*, à partir de la base de la *CF foundation* (65) a montré que parmi les enfants dépistés, plus de 50 % étaient diagnostiqués avant l'âge de 1 mois et 75 % avant 3 mois. Parmi les enfants diagnostiqués sur symptômes, 19 % étaient diagnostiqués avant 3 mois et 50 % obtenaient leur diagnostic après 1 an.

D'après l'étude de Lai *et al.* (65), le diagnostic fondé sur les symptômes cliniques était associé à un risque de décès 1,73 fois plus élevé que le diagnostic établi après dépistage néonatal ($p = 0,003$), le diagnostic à partir d'un *ileus meconial* était associé à un risque de décès 1,75 fois plus élevé que celui posé après dépistage ($p = 0,003$). Ces risques étaient corrélés à l'état de santé au moment du diagnostic : ainsi, dans son échantillon, 70 % des

patients dépistés ne présentaient aucun symptôme, alors que dans le groupe des enfants diagnostiqués sur *ileus meconial*, 40 % présentaient déjà d'autres complications. Dans le groupe des enfants diagnostiqués, 40 % des patients présentaient à la fois des complications pulmonaires et nutritionnelles (âge médian au diagnostic : 8,3 mois), 24 % présentaient des complications nutritionnelles (âge médian au diagnostic : 5,9 mois), 23 % des complications pulmonaires (âge médian au diagnostic : 25,8 mois) et 13 % des complications pulmonaires, nutritionnelles et autres complications moins communes comme les désordres hydroélectrolytiques, les polypes des fosses nasales et l'atteinte hépatique (âge médian au diagnostic : 16,2 mois).

Dans les essais contrôlés randomisés, l'âge moyen au diagnostic était significativement différent entre les groupes « dépistés » et « non dépistés » :

- essai du Wisconsin, 12 semaines pour le groupe dépisté contre 72 semaines pour le groupe contrôle ($p < 0,001$) (54) ;
- essai anglais (55) : 9,1 semaines pour les enfants du groupe « dépistage » et 50,7 semaines pour les enfants du groupe « diagnostic » ($p < 0,001$). Un tiers des enfants dépistés à la naissance était asymptomatique, 2/3 présentaient soit un symptôme gastro-intestinal, soit un symptôme respiratoire soit les deux. Dans le groupe des enfants diagnostiqués, 75 % présentaient à la fois des symptômes respiratoires et gastro-intestinaux.

1.3.2. La prise en charge dans un centre spécialisé

Il n'existe toujours pas en 2008 de traitement curatif de la mucoviscidose. Toutefois, la qualité de la prise en charge s'est considérablement améliorée avec le temps et l'amélioration de la qualité de vie du patient et son pronostic semblent améliorés dès que la prise en charge suivant le dépistage est complètement organisée et rationalisée. Les études qui ont comparé les variables cliniques des patients suivis en centre de soins spécialisé et celles des patients non suivis dans ces centres de soins, ont montré un intérêt à la prise en charge thérapeutique dans un centre spécialisé dans la mucoviscidose (74,77) notamment pour les paramètres anthropométriques et nutritionnels :

- en 1998, Mahadeva *et al.* (74) a rapporté les résultats d'une étude menée auprès de 97 patients adultes suivis dans un centre de soins spécialisé de Manchester et répartis en deux groupes : 1) les patients ayant reçu des soins dès leur enfance dans un centre spécialisé (A), 2) les patients n'ayant été pris en charge dans un centre spécialisé qu'à l'âge adulte (B). Un dernier groupe constitué de 36 patients n'ayant jamais été suivis dans un centre de soins spécialisé a également été constitué à partir des dossiers d'un autre centre nouvellement créé à Cambridge (C). Les critères de jugement ont été : l'indice de masse corporelle, le VEMS, les scores radiologiques et l'âge de la première colonisation à *P. aeruginosa*. Les résultats ont été ajustés sur les facteurs de confusion (sexe, âge du patient, sévérité de la maladie, insuffisance pancréatique). L'indice de masse corporelle était significativement différent entre les groupes : 18,3 pour le groupe C, 20,2 pour le groupe B et 21,3 pour le groupe A ($p < 0,001$). Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les groupes A, B et C concernant le VEMS (53,5, 53,9, et 50,7 % respectivement, $p = 0,777$). Toutefois, lorsque la variable « indice de masse corporelle » était exclue de l'analyse, le VEMS devenait différent entre les groupes : 61, 2, 54,3, et 42,6 % respectivement ($p = 0,002$). Dans ce cas, les patients du groupe A ayant été pris en charge dès l'enfance dans un centre spécialisé et ceux du groupe B ayant été pris en

charge à l'âge adulte dans un centre spécialisé avaient un meilleur VEMS que les patients n'ayant jamais reçu de soins dans un centre spécialisé. Les auteurs en ont déduit qu'il existait une forte relation entre l'indice de masse corporelle et la sévérité de l'atteinte pulmonaire. Enfin, les patients des groupes A et B avaient de meilleurs scores radiologiques que les patients du groupe C (9, 10, et 12 respectivement ($p = 0.007$ entre A et C ; $p = 0.029$ entre B et C) ;

- Mérelle en 2001 (77) a rapporté les résultats d'une étude portant sur 92 patients dont 45 suivis dans un centre spécialisé pour la mucoviscidose (les autres étaient suivis dans des hôpitaux locaux). Les données ont été collectées entre 1980 et 1997, les critères de jugement suivants ont été retenus : survie sur toute la durée du suivi, caractéristiques anthropométriques, VEMS et capacité vitale d'inspiration. Les variables ont été ajustées sur l'âge et le sexe. Sur toute la durée de suivi, le groupe suivi en centre spécialisé avait de meilleures données de survie que le groupe non suivi (risque relatif de mourir : 0,18 [0,05-0,57], $p < 0,01$). Les variables anthropométriques étaient également meilleures pour les patients suivis en centre spécialisé jusqu'à l'âge de 12 ans. Passé cet âge, il n'y avait plus de différence significative entre les deux groupes. Les variables concernant la fonction respiratoire étaient meilleures pour les patients suivis en centre de soins mais la différence entre les deux groupes n'était pas significative.

1.3.3. L'impact psychologique du dépistage néonatal

- **L'amélioration de la confiance dans le milieu médical**

En 2003, une équipe hollandaise a procédé à une étude rétrospective dont les objectifs étaient de vérifier : 1) si les parents ayant reçu un diagnostic avant les 3 mois de l'enfant à partir du dépistage néonatal vivaient plus « positivement » leur expérience que les parents ayant obtenu un diagnostic sur symptômes après 3 mois ; 2) si l'avance au diagnostic pouvait améliorer la confiance des parents dans le milieu médical et leur compliance à la prise en charge de la maladie (78). Les parents de 45 enfants (18 dont le diagnostic avait été posé avant trois mois et 27 ayant eu un diagnostic après 3 mois) ont été inclus et ont complété un questionnaire de 57 items lors d'un entretien en face à face. Le questionnaire explorait les dimensions suivantes : ressenti de la période prédiagnostique (ressenti positif ou négatif, symptômes ayant généré le plus d'inquiétude, errance diagnostique, erreur de diagnostic avant la révélation du diagnostic de mucoviscidose), la relation avec le corps médical – nombre de contacts avant le diagnostic et dans l'année précédant l'étude, degré de confiance envers le corps médical (en %) –, la gestion de la maladie de leurs enfants, les perspectives futures (utilisation du questionnaire « *beck hopelessness scale* » qui mesure le désespoir des parents envers l'état de santé de l'enfant), opinion vis-à-vis du dépistage néonatal :

- de manière générale, les parents ont vécu la période prédiagnostique de manière négative mais ils étaient plus nombreux dans le groupe « diagnostic tardif » (61,9 % vs 85,2 %, $p < 0,05$) ;
- concernant les erreurs de diagnostic, la différence entre les deux groupes n'était pas significative (8 erreurs de diagnostic dans le groupe « diagnostic précoce » et 18 erreurs dans le groupe « diagnostic tardif ») ;
- les parents ayant reçu un diagnostic précoce avaient significativement plus confiance dans le milieu médical que les autres parents au moment du diagnostic (OR : 3,84 [1,02-14,54] $p = 0,04$). Sur le long terme

toutefois, la confiance dans le milieu médical n'était plus influencée par le délai du diagnostic ;

- le délai du diagnostic n'influçait pas non plus les perspectives futures des parents et leur désespoir (OR = 0,68, 95 % [0,08-6,25], p = 0,73) ;
- tous les parents, à l'exception d'une mère, étaient en faveur du dépistage néonatal systématique car il offrait la possibilité de réduire le stress lié à la période prédiagnostique, permettait une prise en charge précoce, et évitait des investigations diagnostiques inutiles.

À notre connaissance, c'est la seule étude disponible en 2008 sur l'amélioration de la confiance dans le milieu médical. Ses résultats peuvent difficilement conduire à des conclusions strictes : d'une part l'étude était monocentrique et rétrospective et contenait un biais de sélection (les parents ayant refusé de participer ont été exclus sans connaître les raisons de ce refus) et pouvait contenir des biais de mémorisation ; d'autre part, d'après les auteurs, les échantillons étaient faibles et les données méritaient confirmation sur des échantillons plus larges et issus de plusieurs centres de soins (78).

- **L'effet du dépistage sur la relation parents-enfant**

La littérature disponible sur ce thème ne permet pas de mettre en évidence d'impact psychologique majeur du dépistage de la mucoviscidose.

Une revue de la littérature publiée en 2004 (79) a recensé l'ensemble des études ayant traité les aspects psychologiques du dépistage néonatal de la mucoviscidose. Huit études ont été incluses : 2 australiennes, une anglaise, et 5 américaines (dont 4 issues de l'essai contrôlé randomisé du Wisconsin). Aucune étude n'a mis en évidence de différence significative entre les parents dont les enfants avaient participé au dépistage et ceux dont les enfants avaient été diagnostiqués sur symptômes sur les critères d'anxiété et de bien-être. Ces résultats corroborent une revue de la littérature réalisée au Pays de Galles en 2003 (80) : l'auteur a montré que l'anxiété liée au diagnostic et la relation parents-enfants n'étaient pas différentes selon que l'enfant avait été diagnostiqué sur symptômes ou par le biais du dépistage. Au contraire, les études incluses ont révélé que la précocité du diagnostic et de la prise en charge thérapeutique permettait d'amoindrir l'anxiété des parents par rapport à la situation antérieure au dépistage où les enfants étaient engagés dans une série de consultations et de tests pendant plusieurs mois avant qu'un diagnostic de certitude ne soit posé (80). Cet argument a également été confirmé par les auteurs de la revue des CDC (49).

Enfin, une étude pilote réalisée en 1999 au Royaume-Uni (81) a évalué les implications psychologiques d'un dépistage néonatal positif et notamment l'attitude des parents envers le dépistage, la relation mère-enfant, l'anxiété et le bien-être. Dix-neuf mères d'enfants avec un résultat positif (9 enfants atteints de mucoviscidose, 10 enfants porteurs d'une mutation de la mucoviscidose) ont été comparées à 82 mères issues de la population générale (utilisation de questionnaires et d'échelles d'anxiété et de bien-être, entretiens qualitatifs semi-structurés) :

- la totalité des femmes ayant un enfant porteur de mutation se prononçait en faveur du dépistage néonatal considérant qu'il leur avait apporté une information familiale essentielle ;
- le statut de porteur de la mutation n'était jamais considéré par les mères comme un problème ou un élément de stigmatisation ;

- concernant les items suivants : lien mère/enfant, anxiété, bien-être, aucune différence n'a été mise en évidence entre les mères ayant un enfant atteint ou porteur et les mères de la population générale ;
- au moment du dépistage, la plupart des mères ont rapporté dans les entretiens avoir ressenti de l'anxiété ou d'avoir eu peur des résultats, notamment dans l'attente du test de la sueur chez les familles de porteurs.

D'après les auteurs de l'étude, il n'y avait pas de raison de considérer le dépistage néonatal de la mucoviscidose comme ayant des effets psychologiques délétères. Ces résultats sont cependant limités par le faible effectif de l'étude.

- **Les conséquences d'un résultat faux positif**

Dans le cadre d'un dépistage génétique, le résultat faux positif du dépistage néonatal regroupe les résultats d'enfants ayant présenté une hypertrypsiniémie transitoire, chez lesquels aucune mutation n'est retrouvée d'une part, et les enfants porteurs d'une seule mutation d'autre part.

Les auteurs de la revue du CDC ont indiqué que le dépistage en deux étapes, TIR/analyse génétique, avait permis de réduire l'anxiété auparavant générée par des résultats faux positifs du dépistage uniquement fondé sur la TIR. Dans l'État du Wisconsin, les effets délétères de résultats faux positifs avec la TIR ont été analysés à partir d'un questionnaire adressé à 104 parents d'enfants dépistés en période néonatale et de 18 parents d'enfants diagnostiqués sur symptômes (49,50) :

- 98 % des parents dans le groupe « dépistage » et 67 % dans le groupe « contrôle » ont rapporté de l'anxiété suite aux résultats ;
- une dépression a été rapportée chez 77 % des parents du groupe dépisté et 67 % du groupe « contrôle » ;
- la colère était présente chez 48 % des parents du groupe dépisté et 67 % du groupe « contrôle » ;
- l'incompréhension et la confusion étaient rapportées chez 61 % du groupe dépisté et 72 % du groupe « contrôle ».

Le dépistage en deux temps associant TIR et recherche génétique avec communication des résultats à la fin des deux étapes serait moins délétère puisqu'il permet de fournir une orientation plus « certaine » du diagnostic : soit l'enfant est atteint, soit il est porteur (49).

Une équipe de Leeds a également évalué l'impact psychosocial sur les parents d'un résultat faux positif du dosage de la TIR, dans le cadre d'un dépistage fondé sur un premier dosage de la TIR, suivi en cas de mesure élevée d'un second dosage et d'une recherche génétique menés en parallèle (82). Les cas faux positifs étaient définis comme un premier dosage de la TIR élevé, suivi d'un second normal et l'absence de mutation identifiée. Il ressort de cette étude que le moment le plus difficile pour les parents était l'attente du résultat du second dosage de la TIR et que la possibilité d'un résultat faux négatif n'était pas bien comprise des parents. Cette étude a été menée sur un petit nombre de patients (n = 21).

1.3.4. Le recours à l'hospitalisation et aux traitements

Concernant le recours à l'hospitalisation, les résultats des études analysées sont contrastés et difficiles à interpréter puisqu'en général les auteurs n'ont pas ajusté les résultats de recours aux soins sur le génotype des patients, le degré de sévérité de la maladie ou le type d'infections présentes chez les enfants.

L'expérience anglaise (55) a montré que les enfants appartenant au groupe « dépistage » avaient significativement moins recours à l'hôpital que les enfants du groupe « contrôle » pendant leur première année de vie (nombre d'admissions : 1,3 vs 3,2 ; durée d'hospitalisation : 19,2 jours vs 27 jours, $p < 0,01$). Mais ces résultats n'ont pas été confirmés par l'essai du Wisconsin qui n'a trouvé aucune différence significative entre les groupes (51 % des enfants du groupe « dépistage » ayant eu recours à l'hospitalisation tous âges confondus contre 34 % du groupe « contrôle »).

Concernant le recours aux traitements, l'analyse des données de 184 patients dépistés et de 950 patients diagnostiqués sur symptômes, âgés de 1 à 9 ans (69) a révélé, après avoir contrôlé les facteurs d'âge et de génotype, que le dépistage néonatal était significativement associé à une réduction de l'intensité des traitements :

- proportion de patients ayant recours à des apports d'enzymes pancréatiques de substitution : 89 % vs 95 %, $p < 0,001$;
- proportion de patients recevant des traitements de faible intensité : 65 vs 47 %, $p < 0,005$;
- proportion de patients ne recevant pas d'antibiotiques en intraveineuse : 75 vs 64 % ($p = 0,06$) ;
- proportion de patients recevant plus de 2 thérapies nébulisées : 9 vs 19 % $p < 0,05$.

1.3.5. L'impact du dépistage néonatal sur la qualité de vie

Seule une étude évaluant l'impact du dépistage néonatal sur la qualité de vie a été retrouvée (83). Il s'agit d'une analyse comparative menée dans le cadre de l'étude du Wisconsin déjà décrite dans ce document. Les auteurs ont mesuré la qualité de vie de 96 enfants diagnostiqués sur symptômes ou lors du dépistage néonatal à l'aide du *Child Health Questionnaire – Child Self-Report Form (CHQ)*, questionnaire non spécifique de la mucoviscidose qui évalue la qualité de vie selon 12 dimensions²⁵. L'analyse a ensuite été limitée aux enfants de plus de 10 ans, soit 36 enfants (15 enfants dépistés et 21 diagnostiqués sur symptômes) en analysant les résultats selon le mode de diagnostic et la gravité de la maladie.

L'analyse n'a pas montré de différence de qualité de vie significative entre les deux groupes, mais elle portait sur un trop faible nombre de patients pour mettre en évidence une différence significative.

1.3.6. L'accès au conseil génétique et au diagnostic prénatal

L'accès au conseil génétique est possible indépendamment du dépistage néonatal. Néanmoins, le dépistage néonatal, parce qu'il conduit à l'identification de nouveau-nés hétérozygotes pour la mucoviscidose, impose de proposer aux familles concernées un conseil génétique et, en avançant l'âge au diagnostic, en accroît les effets. Les parents d'un enfant pour lequel le diagnostic de mucoviscidose est posé savent qu'ils ont un risque de 25 % d'avoir un autre enfant atteint. Ils peuvent, grâce au conseil génétique faire un choix reproductif éclairé et, éventuellement, opter pour une des mesures préventives proposées, diagnostic prénatal ou diagnostic préimplantatoire.

²⁵ Aptitude physique, impact de la maladie, des émotions et du comportement sur la vie sociale (dont l'école), perception générale de la santé, douleur et inconfort physique, estime de soi, santé mentale, comportement général, activités familiales, cohésion familiale, évolution de l'état de santé.

Cet argument ne pourrait cependant justifier à lui seul la mise en place d'un programme de dépistage, qui doit bénéficier directement à l'enfant dépisté (84).

Nous n'avons pas identifié d'études dans la littérature sur les avantages, inconvénients et l'impact du conseil génétique sur les parents et les familles.

Au cours du dépistage néonatal, le conseil génétique est proposé aux parents à partir de l'identification d'au moins une mutation connue pour être à l'origine de la mucoviscidose.

Outre les nouveau-nés porteurs de 2 mutations délétères, le protocole du dépistage entraîne l'identification d'un nombre relativement élevé de nouveau-nés testés hétérozygotes ou hétérozygotes composites avec un test de la sueur négatif (85).

Le conseil génétique a plusieurs finalités et bénéfices selon les résultats du dépistage et du diagnostic²⁶ :

- **le diagnostic de mucoviscidose a été confirmé chez l'enfant.** Dans ce cas, le conseil génétique a pour buts : d'informer les parents sur les aspects génétiques et familiaux de la mucoviscidose, sur le risque de transmission de la maladie, et sur les moyens de prise en charge disponibles en cas de projet d'une nouvelle grossesse. La consultation de génétique est également le moment de recueillir les données familiales (arbre généalogique), de sensibiliser les parents sur leur devoir d'informer les membres de leur famille du risque de transmission de la mucoviscidose et de prescrire et/ou de commenter les tests génétiques chez le couple afin de déterminer la répartition des mutations dans chacune des deux familles parentales ;
- **l'enfant n'est pas atteint de mucoviscidose mais hétérozygote sain pour une mutation.** Le programme de dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose a pour objectif principal d'identifier des malades. Toutefois par le biais des analyses génétiques réalisées sur les enfants ayant une TIR élevée, il va identifier une partie des enfants sains hétérozygotes (qui représentent 1 nouveau-né sur 30 en population générale). Dans ce cas, le conseil génétique visera principalement à informer les parents du risque pour leur couple ou pour leurs apparentés d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose. Une analyse du gène *CFTR* est prescrite aux deux parents afin d'identifier le parent transmetteur et de préciser l'éventuel risque d'hétérozygotie de l'autre parent ;
- **l'enfant est déclaré non atteint de mucoviscidose mais est considéré à risque de développer une affection liée au gène *CFTR***²⁷. Il s'agit d'un contexte d'incertitude diagnostique qui rend le conseil génétique complexe. Il convient d'informer les parents sur l'étendue du spectre phénotypique des mutations en cause (quand il est connu) et de leur faire part des difficultés pronostiques qui en découlent.

²⁶ Ces éléments proviennent du projet de recommandations sur la pratique du conseil génétique à destination des CRCM en France. Ils ne sont pas publiés à ce jour et ont été transmis par un membre du groupe de travail.

²⁷ Une mutation connue pour être à l'origine de la mucoviscidose a été identifiée, au moins un signe clinique évocateur de la mucoviscidose est présent mais le diagnostic n'est pas confirmé par le test de la sueur ou la différence de potentiel nasal.

1.3.7. Le potentiel retard au diagnostic des faux négatifs du dépistage

La constitution d'une cohorte sur ce thème est une entreprise difficile dans la mesure où il existe peu de faux négatifs du dépistage.

Une étude italienne a évalué le retard au diagnostic de mucoviscidose pour les enfants faux négatifs du programme de dépistage néonatal mené en Lombardie de 1990 à 1999 (86). Différents protocoles se sont succédé sur cette période : TIR-TIR (1990-1992), puis TIR-TIR-F508del (1992-septembre 1998) puis TIR-TIR-31 mutations (à partir d'octobre 1998). Tous les patients nés dans la région pendant cette période, négatifs lors du dépistage néonatal et inclus dans le registre italien de mucoviscidose ont été inclus dans l'étude. Le diagnostic de mucoviscidose était évoqué sur symptômes et confirmé par un test de la sueur ou une analyse de biologie moléculaire. En 10 ans, 774 687 nouveau-nés ont été testés (98,73 % des naissances). La mucoviscidose a été confirmée chez 181 nouveau-nés détectés par le dépistage (dont 26 présentant un *ileus meconial*). Sur cette même période, le diagnostic a été confirmé pour 15 enfants négatifs du dépistage, dont 9/15 nés lors du protocole TIR-TIR (223 586 nouveau-nés testés), 6/15 lors du protocole TIR-TIR-F508del (446 492 nouveau-nés testés) et 0/15 nés lors du protocole TIR-TIR-31 mutations (104 609 nouveau-nés testés). L'âge moyen au diagnostic était de 3 ans et 3 mois [4 mois-8 ans]. Un seul de ces enfants, homozygote pour la mutation F508del, présentait une forme de mucoviscidose classique. Une étude rétrospective a montré que l'application du protocole TIR-TIR-31 mutations à l'ensemble des faux négatifs n'aurait permis d'en identifier qu'un parmi les 15. Le recul est également insuffisant pour identifier les faux négatifs de la dernière période du dépistage.

1.3.8. La question du dépistage des formes frontières

L'identification de formes frontières à travers le dépistage néonatal et la prise en charge des enfants concernés sont une difficulté rencontrée dans de nombreux programmes de dépistage associant un dosage de la TIR et une recherche de mutations (87).

En effet, l'utilisation de la biologie moléculaire dans la stratégie de dépistage conduit à identifier des hétérozygotes composites qui sont porteurs de deux mutations dont au moins une non-délétère ou peu délétère. Or, comme il a été précisé dans la partie sur les définitions de la maladie, il existe des difficultés diagnostiques lorsqu'une mutation dite modérée (peu délétère) est accompagnée d'un test diagnostic de la sueur avec des valeurs intermédiaires, ou qu'une mutation inconnue est identifiée sans que l'on puisse savoir si elle est délétère ou non, ou encore que la présence de deux mutations est accompagnée d'un test de la sueur négatif. Dans ces cas de formes frontières, il n'est pas possible de prévoir s'il s'agit d'une mucoviscidose de forme classique et si les complications associées à la maladie se développeront ou non chez ces enfants (certaines formes frontières restent définitivement asymptomatiques). L'incertitude concernant le diagnostic et l'évolution de la maladie peut provoquer anxiété et incompréhension chez les parents et les enfants qui peuvent perdurer sur le long terme (85,88).

À notre connaissance, aucune étude n'a évalué le retentissement psychologique de la connaissance d'un diagnostic de forme frontière.

1.3.9. La question du dépistage des hétérozygotes

L'utilisation de la biologie moléculaire dans la stratégie de dépistage de la mucoviscidose conduit également à identifier des hétérozygotes ou porteurs sains pour qui la TIR est élevée, une seule mutation a été identifiée et le test de la sueur est normal. Ces personnes ne sont pas malades et ne développeront pas la maladie. L'information à délivrer aux parents est un processus complexe et la compréhension de cette information pourrait générer de l'anxiété.

La Cochrane Collaboration a souhaité évaluer l'effet de l'annonce du statut de porteur sain à l'occasion d'un dépistage systématique sur l'enfant et son entourage familial. En octobre 2002, aucune étude (essai contrôlé) n'avait pu être retenue (89).

Une étude a été réalisée en Australie en 2002 afin d'évaluer l'attitude des parents d'enfants porteurs sains identifiés par le dépistage néonatal (90). Un questionnaire a été envoyé aux familles d'enfants nés en 1996-1997 (n = 89) et en 2001 (n = 63). Les questions portaient sur la compréhension du statut d'hétérozygote, sur les démarches réalisées par les parents pour connaître leur propre statut, sur leur connaissance de la mucoviscidose, sur l'anxiété résiduelle quant à la santé de leur enfant, sur l'effet de cette information sur leurs projets de grossesse et sur leur impression relative à la consultation de génétique. Le questionnaire a été complété par 30 familles du groupe 1996-1997 et 35 familles du groupe 2001. Il ressort de cette étude que les parents se souvenaient pour la très grande majorité d'entre eux que leur enfant avait été identifié comme porteur sain, même s'ils ne savaient pas auparavant que le dépistage pouvait entraîner cette identification. Une majorité des parents concernés ont recherché leur propre statut génétique. Dans l'ensemble, l'identification d'un enfant porteur sain n'avait pas eu de conséquence sur les choix reproductifs des parents. Une minorité de parents conservaient une anxiété résiduelle concernant le risque de mucoviscidose malgré un résultat négatif ou le risque pour leurs petits-enfants.

Selon les auteurs, l'identification de porteurs sains ne génère pas d'effet délétère majeur, mais la possibilité d'identification d'hétérozygotes par le dépistage néonatal devrait être davantage comprise des parents.

1.3.10. Synthèse sur l'effet du dépistage néonatal sur la prise en charge des malades

Le tableau 7 reprend l'ensemble des éléments trouvés dans la littérature sur l'effet du dépistage systématique néonatal sur la prise en charge des malades.

Tableau 7. Synthèse des éléments de la littérature sur l'effet du dépistage néonatal systématique sur la prise en charge des malades.

Critères	Démonstré	Résultats non tranchés	Difficile à démontrer
L'avance au diagnostic	X		
Avantage de la prise en charge dans un centre spécialisé	X		
L'amélioration de la confiance dans le milieu médical		X Une seule étude	
Absence d'effet négatif du dépistage sur la relation parents-enfant	X		
Absence d'effet délétère d'un résultat faux positif		X Études contradictoires	
Le recours à l'hospitalisation et aux traitements		X Études contradictoires (hospitalisation) Une seule étude (recours aux traitements)	
L'amélioration de la qualité de vie		X Une seule étude, de faible puissance	
L'accès au conseil génétique et au diagnostic prénatal	X		
Le potentiel retard au diagnostic des faux négatifs du dépistage			X
L'identification précoce de formes frontières de la maladie	X		
L'identification d'hétérozygotes pour la mucoviscidose	X		

1.4. Évaluation économique du dépistage néonatal systématique

La recherche documentaire a identifié 6 publications économiques relatives au dépistage néonatal de la mucoviscidose (91-96) dont 3 ont été écartées pour les raisons suivantes :

- évaluation du coût du test de la sueur dans le diagnostic de mucoviscidose, en dehors d'un programme de dépistage néonatal (96) ;
- évaluation des déterminants du coût du test de la sueur sans rapport avec les résultats cliniques (95) ;
- revue générale sans données nouvelles (93).

Dans la présentation synthétique des résultats, les coûts publiés dans les études ont été convertis en €₂₀₀₇ France à partir des indices de prix à la consommation et des parités de pouvoir d'achat publiés par l'OCDE²⁸. Les comparaisons doivent cependant être réalisées avec prudence, le contexte de recueil des données restant différent d'une étude à l'autre.

Les principales caractéristiques des études retenues sont présentées dans le tableau 8.

²⁸ Soit un facteur de 1,60 pour les données exprimées en £₁₉₉₈ (92), un facteur de 1,08 pour les données exprimées en €₂₀₀₄ aux Pays-Bas (91) et un facteur de 1,53 pour les données exprimées en £₂₀₀₂ (à partir des données reconverties en US\$₂₀₀₂) (94).

Tableau 8. Publications retenues sur l'évaluation économique des programmes de dépistage néonatal de la mucoviscidose.

Publication	Méthodologie Population Pays	Stratégies évaluées	Perspective/Coûts et critères d'efficacité utilisés	Résultats	Facteurs sensibles	Biais/Commentaires	
Simpson <i>et al.</i> , 2005 (92)	C/E Modèle d'analyse de décision sur la vie entière Royaume-Uni	Pas de dépistage vs Dépistage TIR- ADN (en complément d'un dépistage existant pour d'autres maladies)	Perspective système de santé Coûts médicaux directs £ ₁₉₉₈ au Royaume-Uni Actualisation 6 % par an pour les coûts, 2 % par an pour les QALY Prévalence à la naissance : 1/2 500 Données publiées ou collectées, avis d'experts Coût par diagnostic, coûts de traitement sur la vie, années de vie et QALY gagnées	<u>Dépistage :</u> 8 619€/diagnostic 2,93€/enfant testé Coût incrémental par QALY gagnée : 10 982€ <u>Pas de dépistage :</u> 1 498€/diagnostic Le dépistage est dominant s'il retarde l'apparition des symptômes ou le décès d'au moins 11 mois	Hospitalisation dans la phase prédiagnostique, coût annuel du traitement, espérance de vie	À partir du diagnostic, la progression de la maladie est la même dans les deux groupes, le dépistage ayant pour seul effet de retarder l'âge de l'apparition des symptômes. Les différents degrés de sévérité de la maladie ne sont pas pris en compte	
Van den Akker-Van Marle <i>et al.</i> , 2006 (91)	C/E – modèle d'analyse de décision Cohorte 200 000 nés Pays-Bas	modèle de fictive nouveau- nés	Pas de dépistage vs 4 stratégies de dépistage : TIR-TIR vs TIR-ADN vs TIR-ADN-TIR vs TIR-ADN-DGGE	Perspective sociétale Coûts directs totaux € ₂₀₀₄ Actualisation 3 % Prévalence à la naissance : 1/3 600 Données publiées ou collectées et avis d'experts Coûts et années de vie gagnées résultant du dépistage.	TIR-TIR = stratégie la plus C/E (26 784€/année de vie gagnée) puis TIR-ADN-DGGE (34 980€/année de vie gagnée) puis TIR-ADN (40 598€/année de vie gagnée) puis TIR-ADN-TIR (42 188€/année de vie gagnée)	Coûts sur la vie entière	Les décès évités par le dépistage néonatal reposent sur les données d'une seule étude, non confirmée. Les coûts de la maladie induits par les années de vie gagnées ne sont pas comptabilisés

Tableau 8 (suite). Publications sur l'évaluation économique des programmes de dépistage néonatal de la mucoviscidose.

Publication	Méthodologie Population Pays	Stratégies évaluées	Perspective/Coûts et critères d'efficacité utilisés	Résultats	Facteurs sensibles	Biais/Commentaires
Sims <i>et al.</i> , 2007 (94)	Étude rétrospective de comparaison de coûts de traitement Royaume-Uni	Coûts de traitement des enfants diagnostiqués sur dépistage (n = 184) vs Coûts de traitement des enfants diagnostiqués sur symptômes (n = 950)	Données issues de la <i>UK CF database</i> Coût médical direct des traitements longs (> = 3 mois) pendant l'année précédant la revue annuelle de 2002. Coûts en £ convertis en US\$ (£1 = US\$1,639) Pas d'actualisation.	Coût par enfant testé : 6,79€ Le coût moyen du traitement des enfants diagnostiqués sur symptômes est significativement supérieur à celui des enfants diagnostiqués sur dépistage : différenc e = 2 918€ (IC95 % : 129- 5 393€, p = 0,02) après ajustement sur le génotype et l'infection à <i>P. aeruginosa</i>		Non prise en compte des traitements < 3 mois (non disponibles) et de la supplémentation pancréatique. La délivrance de l'information relative au dépistage génétique n'a pas été valorisée. Évolution de la prise en charge des patients depuis 2002.

C/E : coût-efficacité, TIR : trypsine immunoréactive, QALY : *quality adjusted life year* (année de vie ajustée sur la qualité), DGGE : *denaturing gradient gel electrophoresis* (électrophorèse en gradient de gel dénaturant), CF : *cystic fibrosis*

Dans l'étude de Simpson *et al.* (92), les enfants diagnostiqués à la naissance (*ileus meconial* ou cas familial) ont été exclus du modèle, le programme n'ayant pas d'effet sur ces enfants. Le bénéfice du dépistage est exprimé comme un retard à l'apparition des premiers symptômes de la maladie, la maladie progressant ensuite au même rythme, quel que soit l'âge au diagnostic. Les différents stades de la maladie retenus pour l'analyse étaient : asymptomatique, symptomatique, atteinte pulmonaire sévère et irréversible. Les auteurs ont fait l'hypothèse que tous les patients passaient successivement par ces stades et décédaient après l'atteinte pulmonaire sévère et irréversible. Les probabilités d'évolution d'un stade à l'autre étaient appliquées pour chaque groupe une fois par an. Les coûts du conseil génétique pour les porteurs sains et le coût des greffes pour les malades ont été exclus de l'étude. Dans les phases symptomatiques de la maladie, la qualité de vie était estimée à partir du score *Quality of Well-Being*. Une analyse de sensibilité mono- et bifactorielle a été menée.

L'essentiel du coût (75 %) est lié à la mesure de la TIR chez tous les nouveau-nés. Les auteurs ont estimé qu'un protocole alternatif ne modifierait que peu les résultats de l'étude.

Les auteurs ont conclu que, dans le contexte du Royaume-Uni et à prévalence à la naissance constante, il n'était pas justifié d'interrompre le dépistage néonatal sur des critères économiques.

Dans l'étude de van den Akker-van Marle *et al.* (91), les auteurs ont posé comme hypothèse qu'un décès évité permettait de gagner 40 années de vie. Les nouveau-nés présentant un *ileus meconial* n'amélioreraient pas leur espérance de vie du fait du dépistage. Aucune donnée n'ayant été retrouvée sur la différence de qualité de vie des enfants selon qu'ils ont été diagnostiqués par le dépistage néonatal ou sur symptômes, les auteurs ont effectué la modélisation sur le nombre d'années de vie gagnées, sans ajustement sur la qualité de vie. Une analyse de sensibilité mono- et plurifactorielle a été réalisée. Les auteurs ont conclu que, dans le contexte néerlandais, le dépistage néonatal de la mucoviscidose présentait un ratio coût-efficacité acceptable.

Dans l'étude de Sims *et al.* (94), les auteurs ont comparé les coûts de la prise en charge de deux groupes d'enfants atteints de mucoviscidose et âgés de 1 à 9 ans : un groupe diagnostiqué par le dépistage et l'autre diagnostiqué sur symptômes. Les enfants présentant un *ileus meconial* ou dont un proche était atteint de mucoviscidose ont été exclus de l'étude, ne tirant pas de bénéfice du dépistage. Les coûts étaient mesurés pour les enfants âgés de 1-3 ans, 4-6 ans et 7-9 ans, les enfants homozygotes pour la mutation F508del faisant l'objet d'une analyse statistique spécifique, afin de tenir compte du génotype comme facteur confondant éventuel. De même, des sous-groupes ont été comparés en fonction du statut infectieux à *P. aeruginosa*. Le coût du dépistage a été évalué en mesurant le surcoût lié à la mucoviscidose dans le programme de dépistage néonatal existant. Les coûts, issus de l'expérience écossaise, ont été extrapolés à l'ensemble du Royaume-Uni. Les auteurs ont ainsi montré que le coût de traitement des enfants de 1 à 9 ans diagnostiqués par le dépistage néonatal était nettement inférieur à celui des enfants du même âge diagnostiqués sur symptômes. Selon leur évaluation, 60 à 73 % du coût du programme néonatal de dépistage de la mucoviscidose pourraient être financés par les économies réalisées par le dépistage des nouveau-nés présentant 1 ou 2 mutations parmi les 31 recherchées dans le programme et ne présentant pas de symptômes avant 2 mois de vie.

Aucune des études présentées n'est exactement extrapolable à la situation française, les coûts et l'organisation des soins n'étant pas identiques. Il ressort de l'ensemble de ces données que le dépistage néonatal systématique présente un coût acceptable dans les pays qui l'ont étudié.

1.5. Synthèse et conclusion

En 1997, le comité éditorial du *New England Journal of Medicine* se prononçait en ces termes sur le dépistage néonatal de la mucoviscidose : « *la plupart des objections au dépistage de mucoviscidose qui étaient justifiées en 1983 ont progressivement disparu, dans la mesure où les résultats qui se sont accumulés prouvent qu'un diagnostic et un traitement précoces sont profitables aux patients et qu'un dépistage n'a pas d'effet pernicieux évident. Le temps est venu maintenant pour un dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose* ». La conférence des CDC en 2003 (49) a recommandé la mise en œuvre du dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose avec un grade B argumentant que la balance bénéfiques/risques y était favorable. En France, en 2006, l'Académie de médecine a souligné les mérites et l'intérêt du dépistage néonatal en insistant toutefois sur la nécessité de faire un bilan de ce dépistage et de suivre les enfants dépistés sur le long terme.

Les tableaux 6 et 7 qui reprennent l'ensemble des éléments trouvés dans la littérature sur l'intérêt du dépistage systématique néonatal, mettent en évidence qu'en 2008, peu d'arguments sont formellement démontrés : la croissance et le statut nutritionnel sont améliorés par le dépistage néonatal, ce qui améliore indirectement la survie des enfants. De plus, s'il n'existe toujours pas de possibilité de guérir la maladie, le diagnostic plus précoce, résultat du dépistage néonatal, permet l'orientation et la prise en charge des patients dans un centre spécialisé multidisciplinaire et l'accès au conseil génétique.

En revanche, les études, contradictoires, non confirmées par d'autres études, ou de qualité insuffisante, ne permettent pas de conclure sur le bénéfice direct du dépistage sur la fonction respiratoire et la morbidité pulmonaire, la mortalité et l'espérance de vie, les risques de colonisation bactérienne précoce, le recours à l'hospitalisation et aux traitements et le retard au diagnostic des faux négatifs.

Les études ne permettent pas non plus d'évaluer les effets psychologiques du dépistage et son impact sur la qualité de vie des enfants dépistés et de leur famille.

Pour des raisons méthodologiques, des effets comme l'amélioration de l'espérance de vie liée au dépistage néonatal ne pourront probablement jamais être démontrés : des études de type « essai contrôlé randomisé » seraient nécessaires pour pouvoir se prononcer sur ces critères. Étant donné la taille de l'échantillon requise et la longueur du suivi nécessaire à une bonne puissance statistique, elles ne peuvent être envisagées.

Par ailleurs, à l'image d'autres pathologies, le dépistage néonatal de la mucoviscidose conduit inévitablement à l'identification de nouveau-nés présentant une forme frontrière de la maladie. Le dépistage n'avait pas pour objectif principal d'identifier ces nouveau-nés, dont la prise en charge reste discutée et pour lesquels aucun bénéfice du dépistage n'est *a fortiori* démontré.

De même, aucune étude n'a évalué l'impact de l'identification, inévitable mais non recherchée en tant que telle, d'hétérozygotes, porteurs sains de la maladie, par le dépistage néonatal.

Dans ces conditions, les avis sur l'opportunité du dépistage néonatal restent partagés et sa mise en place relève plus de convictions scientifiques et d'un choix de société que d'un choix fondé exclusivement sur les preuves. Dans les faits, cela s'est traduit par une hétérogénéité des pratiques de dépistage dans le monde (chapitres suivants 2 et 3).

2. Recommandations internationales sur le dépistage néonatal de la mucoviscidose

Les recommandations identifiées par la recherche documentaire ont été classées en deux parties :

- dans la première partie sont présentées les recommandations qui se prononcent sur l'opportunité de mettre en place un dépistage ;
- dans la seconde, la décision de dépister étant posée, les recommandations se prononcent sur les modalités de sa mise en place (organisation, choix et seuils des tests...).

Seuls les articles en anglais et français postérieurs à 1994 ont été retenus afin de tenir compte des possibilités de dépistage offertes par la biologie moléculaire. Les recommandations de type « cahier des charges » portant sur les bonnes pratiques de réalisation technique du dépistage (réalisation du test de la sueur, bonnes pratiques d'un laboratoire de génétique...) ont été volontairement écartées. Les recommandations portant sur le diagnostic prénatal ou le conseil génétique n'ont pas été explicitement recherchées. Compte tenu de l'impact que peut avoir l'existence d'un dépistage prénatal sur la pertinence et l'organisation d'un éventuel dépistage néonatal, cette information a été mentionnée lorsqu'elle était disponible dans les documents sélectionnés.

Aucune recommandation française évaluant *a priori* l'intérêt du dépistage néonatal systématique n'a été identifiée. L'AFDPHE a émis une proposition d'organisation du dépistage, mais il s'agit davantage d'un cahier des charges que d'une recommandation au sens strict (97). Ces propositions sont présentées dans l'historique du dépistage en France.

2.1. Recommandations portant sur l'opportunité du dépistage néonatal organisé

Les recommandations retrouvées proviennent exclusivement des pays anglo-saxons (États-Unis, Royaume-Uni, Canada, Australie et Nouvelle-Zélande). Dans plusieurs pays, les recommandations ont évolué sur les 10 dernières années d'une position prudente, recommandant plutôt la mise en place de programmes pilotes d'évaluation, à une position plus affirmée recommandant l'instauration de programmes généralisés. Cette évolution s'appuie sur les premiers résultats publiés des études pilotes (États-Unis) ou sur la reconnaissance des pratiques réelles (Royaume-Uni), et malgré la non-satisfaction de tous les critères justifiant un dépistage organisé.

2.1.1. Recommandations nord-américaines des *Centers for Disease Control and Prevention* sur le dépistage néonatal de la mucoviscidose

Aux États-Unis, les programmes de dépistage néonatal de la mucoviscidose relèvent des États et varient d'un État à l'autre. En 2001, l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* avait recommandé que les femmes enceintes, notamment dans les populations à prévalence élevée, puissent

bénéficier d'un dépistage de l'existence de mutations de la protéine CFTR. Cette pratique était variable selon les centres et moins de 20 % des femmes avaient recours à ce dépistage prénatal.

Les premières recommandations des CDC sur le dépistage néonatal en 1997 avaient conclu à l'intérêt de mettre en place des programmes de dépistage néonatal pilotes dans quelques États, dans un but de recherche et d'évaluation (98).

En 2003, les *Centers for Disease Control and Prevention* (49) ont considéré que les bénéfices étaient suffisants pour recommander aux États la mise en place d'un dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose, associé à un accès garanti à des soins de qualité. Il a été recommandé que les États prennent leur décision au regard de leurs ressources et de leurs priorités, et des recommandations nationales existantes sur le dépistage, le diagnostic et le traitement de la mucoviscidose. Dans ce contexte, la mise en place d'un dépistage devait être associée à un recueil des données de suivi en collaboration avec les centres de prise en charge, afin d'optimiser la stratégie de dépistage. Les États mettant en place un dépistage pouvaient se rapprocher des États ayant déjà l'expérience d'un dépistage systématique.

D'après les CDC, le dépistage néonatal devait être accompagné de pratiques de prévention des infections strictes, afin d'éviter que les enfants dépistés précocement acquièrent des infections au contact d'enfants plus âgés. Ces pratiques devaient être davantage évaluées.

Enfin, les programmes de dépistage devaient garantir la formation des professionnels et l'information des parents en période prénatale ou périnatale afin que les enfants dépistés fassent l'objet d'un diagnostic rapide dans un centre spécialisé.

2.1.2. Recommandations de l'*American College of Medical Genetics* sur les pathologies à intégrer au dépistage néonatal

Devant l'absence d'homogénéité des programmes de dépistage néonataux aux États-Unis, l'ACMG a défini en 2006, 29 pathologies ou désordres métaboliques, dont la mucoviscidose, devant être systématiquement inclus dans les programmes de tous les états américains. La méthodologie du travail était fondée sur des groupes de travail pluridisciplinaires qui devaient choisir les pathologies à expertiser et les « scorer » à partir d'une revue de la littérature scientifique et d'une notation de 19 critères. 84 pathologies ont ainsi été expertisées et ont été classées en :

- cibles primaires des programmes de dépistage (29 pathologies dont la mucoviscidose). Dans ce cas, la pathologie remplissait les critères suivants : possibilité de la détecter dans les 24 à 48 heures suivant la naissance alors que les signes cliniques ne sont pas encore apparus ; existence d'un test de dépistage avec une sensibilité et une spécificité « adéquates²⁹ » ; existence de preuves du bénéfice de la détection précoce et existence d'un traitement efficace ;
- cibles secondaires [25] : les pathologies considérées comme diagnostic différentiel des cibles primaires ;
- cibles non appropriées à un dépistage néonatal [30], la plupart du temps parce qu'un test adéquat n'était pas disponible.

²⁹ Terme employé dans la recommandation mais non défini.

2.1.3. **Conférence de consensus nord-américaine du *National Institute of Health* sur le dépistage génétique de la mucoviscidose**

En 1997, une conférence de consensus organisée par le NIH (99) a recommandé de proposer un dépistage génétique aux adultes présentant une histoire familiale de mucoviscidose, aux partenaires des patients atteints de mucoviscidose et aux couples à risque prévoyant une grossesse ou dont la grossesse était en cours. Ce dépistage devait rester volontaire. Le dépistage génétique n'a pas été recommandé pour la population générale et les nouveau-nés, la littérature ne montrant pas suffisamment de bénéfice à dépister les enfants touchés plus précocement que l'âge auquel le diagnostic était généralement fait sans dépistage systématique.

2.1.4. **Recommandations canadiennes du Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique**

En 1994 (100), compte tenu de la « piètre valeur prédictive positive du test de la sueur, du dosage de la trypsine immunoréactive et du BM-test (dosage de l'albumine dans le méconium) et vu que la mutation génétique découverte récemment (F508del) ne caractérise qu'environ 50 % des homozygotes pour la fibrose kystique », le groupe a recommandé de ne pas réaliser de dépistage néonatal universel au moyen d'une analyse ADN ou d'autres tests. Le groupe proposait notamment de continuer les recherches sur les autres mutations et sur les moyens de réduire le coût du dépistage.

Depuis cette date, aucune nouvelle recommandation canadienne n'a pu être identifiée par la recherche documentaire mais le dépistage néonatal systématique était prévu dans 3 provinces courant 2007 : l'Alberta qui devait ajouter ce dépistage à l'ensemble des dépistages néonataux – une revue de la littérature sur les avantages et inconvénients de plusieurs stratégies de dépistage, TIR/TIR, TIR/BM et TIR/PAP, a été réalisée en février 2007 par l'*Institute for Health Economics* d'Alberta afin d'envisager cette mise en place (101), l'Ontario (sur la base d'une recommandation de l'*Advisory Committee on Newborn and Childhood Screening* en septembre 2006³⁰) et les Territoires du Nord-Ouest (données de la *Save Babies through Screening Foundation of Canada*, novembre 2006).

2.1.5. **Recommandations du *National Screening Committee* au Royaume-Uni**

Le groupe de travail qui a évalué l'opportunité d'un dépistage néonatal de masse (102) a estimé en 2005 que, compte tenu des informations disponibles, le programme ne devait pas être mis en place. Les arguments avancés pour ne pas recommander le dépistage portaient sur la stratégie alternative, mise en place notamment au Canada, et consistant à informer les professionnels de santé afin de développer le diagnostic précoce sur symptômes des enfants en l'absence de dépistage néonatal, sur l'absence de consensus concernant la prise en charge des enfants porteurs de mutations rares, et sur l'absence de preuves solides sur le bénéfice du dépistage néonatal par rapport à un diagnostic précoce.

Néanmoins, le décideur politique n'a pas suivi les recommandations pour des raisons d'équité : parce que 18 % des enfants étaient d'ores et déjà dépistés à la naissance, la ministre de la Santé a décidé de mettre en place un programme national (prise d'effet : avril 2007). Un groupe de travail a défini le protocole de dépistage qui est présenté dans le chapitre suivant.

³⁰ Données du ministère de la Santé de l'Ontario : www.health.gov.on.ca.

2.1.6. **Recommandations du *Health Council* des Pays-Bas**

En 2005, cette institution a procédé à une revue systématique de la littérature pour évaluer l'opportunité d'intégrer de nouvelles pathologies, dont la mucoviscidose, dans le programme national de dépistage néonatal. La recommandation concluait que les preuves concernant les bénéfices du dépistage de la mucoviscidose étaient suffisantes pour envisager son inclusion dans le programme national de dépistage néonatal, mais que des études et recherches devaient d'abord être menées pour identifier une stratégie de dépistage plus performante que la stratégie TIR + biologie moléculaire (notamment une meilleure spécificité). Une étude comparant les stratégies TIR + biologie moléculaire et TIR + PAP a débuté en 2007 et portera sur 80 000 naissances en 2 ans.

2.2. **Recommandations portant sur l'organisation du programme de dépistage**

2.2.1. **Recommandations pour la mise en place de programmes de dépistage néonataux de la mucoviscidose de la *Cystic fibrosis foundation***

Ces recommandations nord-américaines (103) prennent la forme d'un guide pratique à l'intention des États qui souhaiteraient mettre en place un dépistage systématique. Les points abordés dans les recommandations sont présentés sans être détaillés ici.

La première recommandation propose la mise en place d'un groupe de travail, impliquant les acteurs clés du futur programme. Ce groupe aura la responsabilité de définir la population de patients que le programme doit dépister (notamment en termes de mutations recherchées), afin d'adapter les ressources disponibles aux enfants les plus à même de bénéficier du dépistage. Ce groupe devra également s'assurer que les recommandations portant sur l'organisation et le contenu de la prise en charge thérapeutique sont en place avant le lancement du programme de dépistage.

La seconde recommandation porte sur les facteurs de succès du programme :

- la façon d'informer les parents et les professionnels de santé de l'existence du programme ;
- le choix de l'algorithme de dépistage entre un dépistage de type TIR – TIR ou TIR – ADN (en fonction des objectifs, des moyens, de la démographie locale et de l'organisation des soins en place)³¹ ;
- l'organisation et la répartition des responsabilités entre les acteurs du programme concernant la collecte des premiers résultats et l'information et la prise en charge des familles et enfants dépistés comme positifs dans la première étape du programme ;
- la confirmation diagnostique par le test de la sueur ;
- l'annonce du diagnostic ou des résultats des recherches complémentaires à la famille et la mise en place des premiers éléments de suivi ;
- le conseil génétique ;
- l'assurance qualité du programme (recueil des données et mesure des résultats) ;
- le financement du programme de dépistage et des soins ;
- les opportunités de recherche.

³¹ Ces recommandations détaillent notamment les avantages et inconvénients d'un dépistage TIR – TIR versus TIR – ADN.

2.2.2. Australasian Paediatric Respiratory Group Statement

En 2005, après 20 ans d'expérience sur le dépistage néonatal de la mucoviscidose en Australie et Nouvelle-Zélande, la société savante australienne et néo-zélandaise de pédiatrie respiratoire a émis un consensus sur le diagnostic de mucoviscidose dans le cadre du dépistage néonatal (60). Ainsi, le diagnostic de mucoviscidose peut être posé lorsque l'enfant fait partie du 1 % d'enfants présentant la TIR la plus élevée à la naissance et s'il présente :

- deux mutations de la mucoviscidose, ou ;
- une mutation et un test de la sueur ≥ 60 mmol/l, ou ;
- une mutation, un test de la sueur compris entre 30 et 59 mmol/l, et des signes cliniques.

2.2.3. Recommandations du *National Screening Committee* au Royaume-Uni

Suite à la décision de la ministre de la Santé de mettre en place un dépistage néonatal généralisé de la mucoviscidose au Royaume-Uni (cf. § III.1.4), un groupe de travail a défini l'algorithme de dépistage qui a été mis en place en avril 2007 (102).

Au 5^e jour de vie, la TIR est mesurée à partir du prélèvement effectué sur papier buvard. Les prélèvements supérieurs au 99,5^e percentile font l'objet d'une analyse ADN pour 4 mutations. Si 2 mutations sont trouvées, le diagnostic de mucoviscidose est présumé et l'enfant est adressé pour une prise en charge spécialisée. Si une mutation est retrouvée, une analyse complémentaire est menée sur 29 ou 31 mutations. Avec 2 mutations, l'enfant est adressé pour un diagnostic. Si aucune nouvelle mutation n'est trouvée, une seconde mesure de la TIR est réalisée. Les enfants dont le résultat est au-delà du seuil sont adressés pour un diagnostic et les autres enfants sont adressés pour un conseil génétique. Les enfants dont le premier dosage de la TIR était élevé et pour lesquels aucune mutation n'avait été retrouvée font l'objet d'une seconde mesure de la TIR. Au-delà du 99,9^e percentile, les enfants dont la mesure est au-delà du seuil sont adressés pour un diagnostic.

2.2.4. Recommandations de la *National Society of Genetic Counselors*

La *National Society of Genetic Counselors* (États-Unis) a rédigé des recommandations sur le conseil génétique lié au dépistage de porteurs sains de mutations pour la mucoviscidose, à partir d'une revue de la littérature anglophone publiée sur le conseil génétique lié au dépistage entre 1990 et mai 2004 et de l'avis d'un groupe d'experts (104). Il ressort de ces recommandations les éléments suivants :

- les conseillers en génétique doivent être informés de la variété des tableaux cliniques de la mucoviscidose, des principaux aspects de sa prise en charge et de l'existence d'associations de malades à même de fournir aux patients des informations plus précises ;
- la relation génotype/phénotype est complexe et le conseiller doit être à même d'expliquer cette complexité de façon sensible et attentive ;
- le conseiller doit pouvoir préciser la différence entre les mutations identifiées comme délétères pour la mucoviscidose et les variants qui n'entraînent généralement pas de mucoviscidose classique ;
- le concept de risque résiduel doit être systématiquement abordé en cas de dépistage négatif d'un porteur ;

- l'information relative à l'incidence de la maladie et l'identification des mutations en fonction des origines ethniques doivent être utilisées lors du conseil génétique ;
- la recherche de mutations doit être adaptée aux origines ethniques des parents ;
- une attention particulière doit être portée sur la dimension émotionnelle du conseil génétique ;
- les patients doivent être informés des risques engendrés par le conseil génétique : toutes les mutations ne sont pas identifiables, leur recherche peut soulever des questions anxieuses et éventuellement entraîner l'interruption de grossesse d'un fœtus non atteint en cas d'identification d'une nouvelle mutation ou polymorphisme.

3. Les programmes de dépistage à l'étranger

Les programmes en place dans différents pays et leur organisation sont décrits dans cette partie. Le programme français est présenté dans le chapitre relatif à la mise en place du dépistage en France.

Lorsque l'information était disponible, les évaluations *a priori*, en cours ou ayant éventuellement conduit à la mise en place des programmes sont présentées. Des canaux plus informels que la littérature publiée ont également été utilisés pour cette partie, notamment des échanges de courriers électroniques avec des agences d'évaluation étrangères ou des responsables de programmes de dépistage.

Pour chaque pays, les sources de données disponibles couvraient parfois plusieurs années : seules les plus récentes ont été présentées, sauf si des informations complémentaires étaient apportées par les publications antérieures.

Les aspects économiques des programmes étrangers n'ont volontairement pas été intégrés dans cette partie, le coût d'un programme dans un contexte différent du contexte français n'apportant que peu d'information utile pour évaluer le programme français.

La plus grande partie des informations provient d'une publication de Southern et Littlewood de 2003 recensant les programmes mis en place dans le monde, et d'une publication de Southern *et al.* de 2007 présentant les résultats d'une enquête européenne sur les programmes existants menée par l'ECFS auprès des sociétés savantes concernées dans les pays (105,106). Les données américaines proviennent d'une recommandation de 2004 des *Centers for Disease Control and Prevention* (49) et d'une enquête de Wilfond *et al.* réalisée sur les données de 2002 (107) et les données australiennes proviennent de l'article de Massie et Clements (60).

3.1. Nombre de programmes mis en place

En 2003, trois pays européens n'avaient pas mis en place un dépistage organisé mais évaluaient cette possibilité (105). Aucune information plus récente n'a été retrouvée dans la littérature pour ces pays :

- en Allemagne, des études pilotes étaient en cours afin d'évaluer les mutations à tester dans le cadre d'un protocole mesurant la TIR dans un premier temps puis analysant l'ADN pour les enfants présentant une TIR élevée, après avoir abandonné l'idée d'un protocole dans lequel le méconium était analysé ;
- en République d'Irlande, le projet d'un dépistage organisé était à l'étude, sans précision ;

- au Danemark, un projet de dépistage prénatal était en cours d'évaluation et le dépistage néonatal ne semblait pas envisagé.

En 2006, suite à un consensus national, un projet de dépistage néonatal organisé était en cours aux Pays-Bas, sur la base d'un protocole mesurant la TIR et la PAP (courriel). En 2006 en Grèce, aucun dépistage néonatal n'était réalisé mais le dépistage prénatal était organisé pour les familles à risque (courriel).

3.2. Types de programmes

Le détail des programmes est présenté dans le tableau 9. Les programmes sont soit organisés et généralisés, soit réalisés dans le cadre d'une étude pilote. L'article de Southern ne permet pas toujours de savoir si les études pilotes répertoriées sont en cours ou si elles sont anciennes mais n'ont pas été suivies d'une généralisation. La décision relève souvent du niveau régional (États-Unis, Italie, Espagne, Royaume-Uni, Belgique).

Aux États-Unis, les raisons ayant entraîné la mise en place du dépistage sont très variables d'un État à l'autre : démonstration d'un bénéfice clinique suffisant, validation des critères de dépistage propres à l'État, disponibilité d'un centre spécialisé, disponibilité d'un test de dépistage, incidence de la mucoviscidose suffisamment forte pour justifier le dépistage... Selon les États, ces programmes ont été justifiés par une évaluation formelle ou par la mobilisation d'acteurs convaincus (familles ou soignants) (107).

Concernant, le Royaume-Uni, les publications ne mentionnent pas l'organisation de la prise en charge des enfants atteints après le dépistage. Un expert contacté par courriel nous a précisé qu'en Irlande du Nord, les enfants étaient suivis dans un centre pédiatrique spécialisé jusqu'à l'âge adulte puis suivis ensuite dans une unité spécialisée pour adultes.

À l'exception du Canada (cf. § sur les recommandations canadiennes), aucune information n'a été retrouvée sur les difficultés à diagnostiquer les enfants atteints de mucoviscidose en dehors du programme de dépistage (dans les régions où il n'est pas mis en place ou pour les enfants faux négatifs du programme de dépistage).

Tous les programmes comprennent une mesure de la TIR comme première étape, avec un seuil de TIR défini comme élevé variable d'un programme à l'autre. Ce seuil est généralement ajusté, au jour le jour ou après quelques mois ou années de fonctionnement, afin de tester dans la seconde étape du programme une part prédéfinie des nouveau-nés lors du premier dosage. Ce « taux de rappel » est très variable d'un pays à l'autre³².

La différence ensuite tient à l'intégration ou non d'une recherche de mutations génétiques dans la démarche de dépistage. Pour une majorité de cas, celle-ci est une composante majeure de la stratégie, le choix des mutations recherchées variant d'un programme à l'autre. La recherche de mutations intervient alors le plus fréquemment après la première mesure de la TIR. Dans certains cas, une seconde mesure de la TIR est réalisée avant la recherche de mutations (Espagne, certaines régions d'Italie).

Le deuxième groupe de programmes n'inclut pas de recherche ADN dans la démarche de dépistage. La recherche de la maladie est alors fondée sur une seconde mesure de la TIR (certains États des États-Unis, Autriche, certaines régions d'Italie), une analyse du méconium (certaines régions d'Italie), un test de la sueur directement réalisé après le premier dosage de la TIR (Sardaigne), ou l'association TIR et PAP (projet au Pays-Bas).

³² 0,88 % dans l'État de Parana au Brésil et 5 à 10 % aux États-Unis par exemple.

Dans certains programmes, l'analyse ADN n'intervient qu'à la fin de la démarche de dépistage (simultanément ou après le test de la sueur), ce qui peut être considéré comme un stade de confirmation diagnostique plutôt que de dépistage.

Dans tous les programmes, les familles sont activement impliquées dans le dépistage à l'occasion du rappel des enfants dont les premiers résultats sont positifs pour des investigations complémentaires (second dosage de la TIR, test de la sueur).

Le programme mis en place au Pays de Galles insiste particulièrement sur la nécessité de confirmer le diagnostic au plus vite lorsqu'un cas de mucoviscidose est suspecté et que les parents doivent être rappelés (108).

3.3. Le dépistage prénatal

Au Royaume-Uni, le dépistage prénatal de la mucoviscidose est généralement proposé lorsque les deux parents sont porteurs d'une mutation, ce qui peut être recherché si un proche d'un des parents est touché par la maladie (109).

Aux États-Unis, un programme de dépistage permettant de rechercher 25 mutations, est proposé aux couples d'origine caucasienne ou dont un membre de la famille est atteint de la mucoviscidose, qui prévoient une grossesse ou pour lesquels la grossesse est en cours. Les couples ne remplissant pas ces critères peuvent vraisemblablement demander le dépistage mais l'article ne précise pas si les conditions de prise en charge financière sont différentes pour ces couples par rapport aux couples dits « à risque » (109).

Tableau 9. Programmes de dépistage néonatal mis en place à l'étranger.

Pays – Source	Dépistage néonatal organisé	Modalités du dépistage en cours	Résultats
Asie australe (Australie et Nouvelle-Zélande) (60)	Dépistage néonatal organisé progressivement à partir de 1981	TIR puis analyse mutation <i>CFTR</i> (mutation <i>CFTR</i> F508del en Australie, 4 mutations en Nouvelle-Zélande). Si 2 mutations = mucoviscidose, si 1 mutation : test sueur	
Autriche (105,106)	Dépistage néonatal organisé ADN en cours d'évaluation en 2003	TIR – TIR – test de la sueur	80 000 nouveau-nés/an incidence : 1/3 500 diagnostic à 5-6 semaines
Belgique Province d'Anvers (105,110)	Dépistage néonatal organisé depuis 1988 dans la Province d'Anvers (TIR – TIR puis TIR – ADN en 1990) En 2003, projet d'élargissement à Gand	TIR – ADN – puis diagnostic par test de sueur	1988-1997 : 186 046 nouveau-nés testés, taux de rappel : 1,25 %, 48 cas de mucoviscidose prévalence : 1/3 900 189 faux positifs 7 faux négatifs
Brésil État de Parana (111)	Dépistage néonatal organisé depuis 2001 dans l'État de Parana	TIR puis TIR (seuil à 70 ng/ml) puis test de la sueur (seuil à 50 mmol/L)	456 982 nouveau-nés testés, 4 028 avec TIR élevée (0,88 %) Puis 478 (sur 3 815) avec TIR élevée 63 tests de la sueur > 50 mmol/L
Espagne (106)			
Castille-et-Leon	Dépistage néonatal organisé	TIR – TIR + ADN – test de la sueur	18 000 nouveau-nés/an incidence : 1/4 000 diagnostic à 3-12 semaines
Catalogne	Étude pilote	TIR – TIR – ADN + test de la sueur	62 500 nouveau-nés/an incidence : 1/5 700 diagnostic à 7-10 semaines

Tableau 9 (suite). Programmes de dépistage néonatal mis en place à l'étranger.

Pays – Source	Dépistage néonatal organisé	Modalités du dépistage en cours	Résultats
Galice	Étude pilote	TIR – TIR – ADN + test de la sueur	21 000 nouveau-nés/an incidence : 1/10 500 diagnostic à 4-5 semaines
États-Unis (49,107)			
Caroline du Sud	Mise en place généralisée en 2002	TIR – TIR	-
Colorado	Étude pilote en 1982 puis généralisation en 1985	TIR – TIR	En 2002 : 65 000 nouveau-nés dont 65 000 testés – 82 tests de la sueur 18 cas de mucoviscidose
Connecticut	Mise en place dans certains hôpitaux en 1993 (TIR-TIR) puis TIR-ADN en 1995	TIR – ADN	En 2002, environ 48 000 nouveau-nés dont 29 225 testés – 48 tests de la sueur * 9 cas de mucoviscidose
Massachusetts	Programme pilote généralisé en 1999, consentement éclairé des parents	TIR – ADN	En 2002, 82 150 nouveau-nés En moyenne sur 4 ans, 81 900 testés 294 tests de la sueur 25 cas de mucoviscidose
Mississippi	Mise en place généralisée en 2003	TIR – ADN	-
Montana	Mise en place dans certains hôpitaux en 1992	TIR – TIR	En 2002, 11 016 nouveau-nés dont 6 160 testés – 1 test de la sueur – 1 cas de mucoviscidose

Tableau 9 (suite). Programmes de dépistage néonatal mis en place à l'étranger.

Pays – Source	Dépistage néonatal organisé	Modalités du dépistage en cours	Résultats
New Jersey	Mise en place généralisée en 2001	TIR – ADN (F508del uniquement)	En 2002, 111 000 nouveau-nés dont 111 000 testés – 180 tests de la sueur 20 cas de mucoviscidose [†]
New York (112)	Dépistage néonatal organisé depuis 2002	TIR puis ADN pour les 5 % les plus élevés (32 mutations) puis test de la sueur [§]	En 2002 (année de mise en place), 252 470 nouveau-nés dont 66 761 testés – 312 tests de la sueur – 8 cas de mucoviscidose En 2002-2005, 619 105 nouveau-nés testés, 3 797 positifs, 128 diagnostics de mucoviscidose et 690 perdus de vue, 2 faux négatifs
Oklahoma	Mise en place généralisée en 2004	TIR – ADN	-
Pennsylvanie	Mise en place dans certains hôpitaux en 1995	TIR – ADN	En 2002, 144 880 nouveau-nés Sur 10 mois en 2003, 122 830 testés 25 tests de la sueur [†] – 25 cas de mucoviscidose
Wisconsin (113)	Étude pilote et ECR en 1985 (TIR-TIR) puis introduction de l'analyse génétique sur F508del en 1991 puis généralisation en 1994 (TIR-F508del), puis multiples mutations à partir de 2002	TIR-ADN	En 2002, 67 946 nouveau-nés dont 67 475 testés – 166 tests de la sueur ; 18 cas de mucoviscidose 2002-2003, 90 142 nouveau-nés testés – 3 740 recherches de mutations ; 21 cas de mucoviscidose ; 1 faux négatif
Wyoming	Mise en place généralisée en 1988, consentement éclairé des parents	TIR – TIR	En 2002, 6 545 nouveau-nés dont 5 558 testés – 4 tests de la sueur – 1 cas de mucoviscidose

Tableau 9 (suite). Programmes de dépistage néonatal mis en place à l'étranger.

Pays – Source	Dépistage néonatal organisé	Modalités du dépistage en cours	Résultats
Italie (106)			
Ligurie	Dépistage néonatal organisé	TIR – test de la sueur	11 000 nouveau-nés/an, incidence : 1/4 400 – diagnostic à 8-9 semaines
Emilie-Romagne	Dépistage néonatal organisé	TIR – TIR – test de la sueur	33 000 nouveau-nés/an, incidence : 1/4 700 – diagnostic à 8-9 semaines
Lombardie	Dépistage néonatal organisé	TIR puis TIR si > 97,5 ^e percentile et ADN si > 99 ^e percentile puis test de la sueur	92 000 nouveau-nés/an, incidence : 1/4 600 – diagnostic à 3-5 semaines
Toscane	Dépistage néonatal organisé	TIR – <i>meconium proteins</i> + TIR – test de la sueur	30 000 nouveau-nés/an, incidence : 1/3 500 – diagnostic à 6 semaines
Latium	Dépistage néonatal organisé	TIR – TIR – test de la sueur + ADN	28 500 nouveau-nés/an, incidence : 1/3 150
Ombrie	Dépistage néonatal organisé	TIR – ADN + TIR – test de la sueur	33 000 nouveau-nés/an
Sicile	Dépistage néonatal organisé	TIR – ADN + TIR – test de la sueur	20 000 nouveau-nés/an, incidence : 1/2 500 diagnostic à 6 semaines
Vénétie Trentin-Haut-Adige	Dépistage néonatal organisé	TIR – ADN + <i>meconium proteins</i> – nouveau dosage de la TIR si absence de mutation (la TIR devant être à deux fois le seuil).	52 000 nouveau-nés/an, incidence : 1/4 150 diagnostic à 3-6 semaines
Calabre	Étude pilote	TIR – TIR – test de la sueur + ADN	16 000 nouveau-nés/an – diagnostic à 6-9 semaines
Sardaigne	Étude pilote	TIR – test de la sueur – ADN	14 000 nouveau-nés/an – diagnostic à 17 semaines

Tableau 9 (suite). Programmes de dépistage néonatal mis en place à l'étranger.

Pays – Source	Dépistage néonatal organisé	Modalités du dépistage en cours	Résultats
Marches	Étude pilote	TIR puis TIR si > 97,5 ^e percentile et ADN si > 99,8 ^e percentile puis test de la sueur	13 000 nouveau-nés/an, incidence : 1/5 200 diagnostic à 8-9 semaines
Piémont	Étude pilote	TIR puis TIR si > 98,6 ^e percentile et ADN si > 99,6 ^e percentile puis test de la sueur	37 000 nouveau-nés/an, incidence : 1/2 650 diagnostic à 6 semaines
Pologne (105,106)	Étude pilote 1999-2003	TIR – ADN – TIR si absence de mutation	90 000 nouveau-nés/an, incidence : 1/5 000 diagnostic à 4-6 semaines
Pologne (poster (114))	Étude pilote 2006-2007 (4 régions)	TIR – ADN (47 mutations) puis test de la sueur	96 043 nouveau-nés testés, 16 cas de mucoviscidose prévalence : 1/6 003
République Tchèque (106)	Étude pilote lancée en 2005	TIR – ADN – test de la sueur	45 500 nouveau-nés/an, incidence : 1/91 000 diagnostic à 4-6 semaines
Royaume-Uni (102,106,115) (courriel)			
Angleterre	Suite à de nombreux programmes régionaux de dépistage organisés depuis 1981, en 2003, engagement du gouvernement pour un programme national à partir d'avril 2004 Protocole national au 21 octobre 2005, pour une mise en place nationale en avril 2007	En 2003, nombreux protocoles, variables selon les régions Protocole national prévu : TIR à 5 jours > 99,5 ^e percentile puis ADN – 4 mutations puis diagnostic, 29-31 mutations et/ou 2 nd TIR	Résultats attendus du protocole national, pour 10 000 enfants : 50 TIR positive dont 3 : 2 mutations, 6 : 1 mutation, 41 : pas de mutation Au final : 9 990,9 sans mucoviscidose, 5 vraisemblance faible, 0,6 vraisemblance forte, 3,5 diagnostic présumé 0,25 faux négatifs
Pays de Galles	Dépistage néonatal organisé	TIR – ADN – test de la sueur	32 500 nouveau-nés/an, incidence : 1/2 700 diagnostic avant 4 semaines

Tableau 9 (suite). Programmes de dépistage néonatal mis en place à l'étranger.

Pays – Source	Dépistage néonatal organisé	Modalités du dépistage en cours	Résultats
Irlande du Nord	Suite à expérience pilote dans 4 régions, dépistage néonatal organisé	TIR à 5 jrs puis TIR à 4 semaines si > 99,2 percentile puis test sueur si élevé Projet : TIR-ADN-TIR (alignement UK)	23 000 nouveau-nés/an, incidence : 1/2 850 diagnostic à 4-6 semaines
Écosse	Dépistage néonatal organisé	TIR – ADN – TIR si 1 mutation ou pas de mutation et non Caucasiens – test de la sueur	54 000 nouveau-nés/an, incidence 1/2 700 diagnostic à partir de 3 semaines

* n'inclut pas 9 porteurs de mutations aux tests de la sueur négatifs et 22 tests négatifs pourtant considérés comme mucoviscidose

† sont exclus 14 patients pour lesquels l'analyse ADN et le test de la sueur n'étaient pas concordants.

‡ sont exclus 318 résultats n'ayant pas permis de conclure avec certitude sur le diagnostic

§ afin de dépister les enfants porteurs de mutations plus rares (du fait de la diversité ethnique de l'État de New York), les enfants dont la TIR était parmi les 0,2 % les plus élevés étaient adressés pour un test de la sueur, même en l'absence de mutation.

La mise en place du dépistage en France

La question du dépistage néonatal de la mucoviscidose a été soulevée en 1990 suite à une étude pilote conduite sur 513 000 nouveau-nés en France en 1989 (97). Cette étude, dans laquelle un double dosage de la TIR était effectué, avait révélé des résultats mitigés notamment en termes de faux positifs : 2 % des bébés avaient dû être convoqués pour un second dosage, générant inutilement de l'anxiété auprès des parents. Ces résultats avaient conduit à ne pas recommander le dépistage systématique tant que de nouvelles technologies performantes n'étaient pas disponibles.

En 2000, alors que le dépistage fondé sur un dosage de la TIR et une recherche des principales mutations génétiques associées à la mucoviscidose avait fait la preuve de sa faisabilité dans d'autres expériences, l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE) s'est vue mandatée par l'Assurance maladie pour réfléchir à la mise en œuvre du dépistage en France. Les chapitres suivants reprennent les étapes de cette réflexion. À l'époque, deux sources de données ont été particulièrement étudiées pour se prononcer sur l'opportunité de mettre en place le dépistage : les résultats des expériences étrangères (présentés dans la partie précédente) et les données issues des études pilotes françaises.

1. La situation des patients atteints de mucoviscidose en France avant le dépistage néonatal systématique

Il existe peu de données décrivant en France les malades et la prise en charge avant la mise en place du dépistage néonatal.

L'expérience d'un centre de soins situé en Lorraine a été rapportée lors du congrès international sur le dépistage systématique de la mucoviscidose qui s'est tenu à Caen en 1998 (116). L'étude a porté sur une population de 223 enfants suivis dans le centre de soins entre 1972 et 1999. Elle décrit l'âge et les signes cliniques au diagnostic avant la mise en place d'un dépistage néonatal systématique.

L'âge au diagnostic de l'ensemble de la population était inférieur à un mois dans 40 % des cas, inférieur à un an dans 64 % des cas. Pour 17 % des enfants, le diagnostic avait été posé après 5 ans, pour 7 % après 10 ans et pour 2 % après 15 ans. Parmi les patients ayant atteint l'âge adulte en 1999, 47 % avaient été diagnostiqués avant un mois, 30 % après 5 ans, 19,5 % après 10 ans.

Un quart des 223 patients était décédé, l'âge moyen au décès étant de 16,1 ans chez les garçons et 13,7 ans chez les filles. En 1999, la médiane de survie dans ce centre était de 17 ans.

L'ONM décrit la population de malades entrant dans l'observatoire, et dont le diagnostic a été posé dans l'année, selon que ces entrants ont été diagnostiqués par le dépistage néonatal, sur symptômes jusqu'à 4 ans ou sur symptômes au-delà de 4 ans. Avant la mise en place du dépistage généralisé (période 1999-2001), et pour la population suivie par l'ONM (de 3 200 à 3 600 patients vus dans l'année entre 1999 et 2001), environ 18 % des nouveaux diagnostics provenaient du dépistage néonatal, 51 % d'un diagnostic sur symptômes jusqu'à 4 ans et 31 % d'un diagnostic sur symptômes au-delà de 4 ans (données ONM non publiées).

À l'époque, les auteurs ont souligné l'aspect tardif du diagnostic (36 % après 1 an) qui n'était pas dû à l'absence de signes d'alerte (25 % des enfants présentaient des signes respiratoires au diagnostic, 21 % une association de signes respiratoires et d'une diarrhée, 16 % un défaut de croissance pondérale, 17 % un *ileus meconial*) mais à une méconnaissance de la pathologie et de la possibilité de doser le chlore sudoral par les professionnels de santé.

Le registre français de la mucoviscidose (RFM) publie chaque année une description des malades suivis dans les centres participant au registre.

Le dépistage néonatal a été mis en place dès 1980 dans certains départements. L'ONM, créé en 1992, puis le RFM ont donc toujours inclus une part significative d'enfants dépistés en période néonatale (22 à 35 % selon les années) (117).

Dans son rapport sur la situation de la mucoviscidose en 2002-2003, l'INED a tenté de comparer, pour les enfants âgés de 6 ans révolus dans les enquêtes de 1999 à 2003, les caractéristiques cliniques des enfants dépistés (n = 126) versus diagnostiqués par un *ileus meconial* (n = 103) versus diagnostiqués sur symptômes avant 3 mois (n = 75), entre 3 et 42 mois (n = 185) et au-delà de 42 mois (n = 75) (117).

Il est apparu que les groupes d'enfants dépistés et diagnostiqués par un *ileus meconial* comportaient davantage de génotypes F508del/F508del que les autres groupes, limitant l'interprétation des résultats. De l'avis des auteurs, l'étude comportait également de nombreux biais :

- les enfants dépistés dans l'étude provenaient de régions particulières pour la mucoviscidose avec un profil de mutations éventuellement différent du niveau national ;
- la population diagnostiquée sur symptômes était minorée des décès intervenus avant le diagnostic ;
- les populations d'enfants observés étaient minorées des enfants décédés avant l'âge de 6 ans ;
- les effectifs étaient faibles, notamment pour repérer les éventuels effets de cohorte liés à l'année à l'étude.

Par ailleurs, le caractère multicentrique du recueil des données ne permettait pas d'éviter un éventuel effet lié à la prise en charge locale.

Dans les rapports les plus récents, les données décrivant les malades ne sont pas distinguées selon que le patient a été identifié par le dépistage néonatal ou sur symptômes, avant la mise en place du dépistage ou après celle-ci (faux négatifs du dépistage).

2. Des expériences pilotes...

La mise en place du dépistage néonatal s'est d'abord faite en Normandie, en Bretagne et également dans la région Centre. Ces programmes ont été impulsés par la mobilisation de pédiatres et chercheurs qui défendaient l'idée, que même en l'absence de traitement curatif, le dépistage apportait un bénéfice présumé à l'enfant lié à la précocité du diagnostic et donc à l'accès à une prise en charge organisée.

2.1. Méthodologie des études françaises

Ces études consistaient toutes à l'exception d'une, en un suivi de cohortes d'enfants dépistés : à ce titre, on peut souligner leur caractère descriptif et l'absence de groupe « contrôle » permettant de faire des comparaisons entre enfants dépistés et enfants diagnostiqués sur symptômes.

Une seule étude rétrospective (118) a comparé deux populations d'enfants atteints de mucoviscidose : une population d'enfants dépistés en Bretagne, et une population d'enfants diagnostiqués sur symptômes en Loire-Atlantique. Son avantage était de comparer des populations géographiquement proches et génétiquement semblables. Par ailleurs, la prise en charge des enfants, qu'ils aient été dépistés à la naissance ou diagnostiqués sur symptômes était harmonisée dans le cadre du travail breton sur la mucoviscidose (protocoles de suivi et de prise en charge identiques). D'après l'auteur, l'étude présentait deux limites majeures : un nombre limité d'enfants inclus (77 en Bretagne, 32 en Loire-Atlantique) qui a pu entraîner une puissance insuffisamment élevée pour mettre en évidence certaines différences significatives entre les groupes ; et un possible biais de recrutement en faveur des formes les plus graves en Loire-Atlantique, les formes les moins sévères étant diagnostiquées plus tardivement après 9 ans (suivi maximum dans l'étude) (119).

2.2. L'expérience normande

Il s'agit d'une des premières expériences de dépistage néonatal de la mucoviscidose dans le monde : une cohorte de nouveau-nés atteints de mucoviscidose résidant en Haute- et Basse-Normandie a été constituée entre le 1^{er} février 1980 et le 31 janvier 1997. Jusqu'en 1990, le dépistage a été fondé sur l'existence d'une hypertrypsiniémie persistante et à partir de 1990, il a été complété par une recherche de la mutation F508del (120). Les enfants suspectés d'être atteints faisaient l'objet d'une évaluation clinique et d'un test de la sueur auprès d'une équipe pédiatrique hospitalière.

Entre 1980 et 1997, 528 000 enfants ont été dépistés : 153 étaient atteints de mucoviscidose dont 150 diagnostiqués grâce au dépistage (les 3 autres étant des faux négatifs). 46 % des enfants étaient homozygotes pour la mutation F508del, 46 % étaient hétérozygotes F508del/autre mutation.

Un sous-groupe de 60 enfants de la cohorte de Basse-Normandie a été constitué pour faire une étude pronostique. Chez ces enfants, les données anthropométriques, les caractéristiques cliniques de la pathologie, l'atteinte pulmonaire (score radiologique de Brasfield), l'occurrence de l'infection à *P. aeruginosa* (présence du germe plus de trois fois consécutivement à une concentration de 10⁵/ml) ont été recueillies.

2.3. L'expérience bretonne

En Bretagne, la mise en place du dépistage a été le fruit d'une mobilisation de médecins, de partenaires financiers, d'une communication accrue autour de la mucoviscidose et des particularités génétiques bretonnes (prévalence à la naissance de 1/2 913, plus élevée qu'en population générale française avec un gradient est/ouest ; 1/3 859 en Ille-et-Vilaine et 1/2 146 dans le Finistère) (121).

Dans un premier temps, ce dépistage était fondé sur un protocole en deux étapes à partir du dosage de la TIR puis d'un test de la sueur. Puis, à partir de 1992, la découverte du gène *CFTR* a permis d'inclure dans le dépistage, la recherche directe des mutations associées à une valeur élevée de la TIR (121). Du 1^{er} janvier 1989 au 31 décembre 1998, 343 756 enfants nés dans les 4 départements bretons ont été dépistés pour la mucoviscidose : 118 étaient atteints de mucoviscidose dont 112 diagnostiqués grâce au dépistage et 6 faux négatifs. 53 % des enfants étaient homozygotes pour la mutation F508del, 35 % étaient hétérozygotes F508del/autre mutation (121).

2.4. Résultats des études françaises

2.4.1. L'avance au diagnostic

L'avance au diagnostic était la conséquence attendue de la mise en place d'un dépistage systématique : elle a été retrouvée dans l'étude comparant les cohortes d'enfants dépistés en période néonatale en Bretagne ($n = 77$) et d'enfants diagnostiqués sur symptômes en Loire-Atlantique ($n = 32$) à la même période. Alors qu'il n'existait aucune différence dans les caractéristiques initiales des deux groupes (âge gestationnel, prématurité, poids à la naissance, taille à la naissance, fréquence de la mutation F508del, homozygotie), l'âge moyen au moment du diagnostic était significativement différent dans les deux groupes : 37 jours pour la cohorte « dépistage » contre 372 jours pour la cohorte « diagnostic », $p < 0,001$ (118).

2.4.2. Le bénéfice nutritionnel

La cohorte normande a permis de mettre en évidence l'influence des délais de prise en charge sur les variations anthropométriques des enfants et la survenue des infections respiratoires (120). Ainsi, entre la naissance et le diagnostic, le Z-score moyen des enfants a diminué de 0,66 pour le poids et de 0,34 pour la taille. À partir de la prise en charge et du suivi des patients, la courbe staturale des enfants ne différait plus des références nationales (120).

Le suivi simultané des enfants bretons dépistés à la naissance et des enfants diagnostiqués en Loire-Atlantique a permis de mettre en évidence un bénéfice nutritionnel pour les enfants dépistés (118). Ainsi les Z-scores pour le poids et la taille en fonction de l'âge étaient toujours meilleurs en Bretagne mais n'étaient significativement différents que dans les 3 premières années ($p < 0,05$).

2.4.3. Le bénéfice respiratoire

Concernant l'atteinte pulmonaire, dans la cohorte normande, le score de Brasfield était plus bas lorsque le délai de diagnostic était long ($r = 0,39$, $p < 0,01$). Pour les 44 enfants sans *ileus meconial*, la précocité de la survenue de la première infection à *P. aeruginosa* et de la colonisation chronique était liée à un délai de prise en charge supérieur à 40 jours (OR respectifs : 4,6 $p < 0,001$ et 10,4 $p < 0,01$) (120). Les auteurs en ont déduit que le diagnostic tardif pouvait favoriser l'installation de carences nutritionnelles, elles-mêmes favorisant la survenue d'infections respiratoires (120).

Toutefois, l'étude de Siret *et al.* (118) en Bretagne et Loire-Atlantique ne trouvait aucune différence significative entre les deux groupes étudiés pour la première colonisation à *P. aeruginosa* en termes de fréquence (32 % pour le groupe « dépisté » vs 38 % pour le groupe « diagnostic ») et de délai d'apparition (27 mois pour le groupe « dépisté » vs 36 mois pour le groupe « diagnostic »). Il n'existait pas non plus de différence statistiquement significative concernant la fréquence de la colonisation chronique (8 % pour le groupe « dépisté » vs 12 % pour le groupe « diagnostic »).

Le score de Shwachman-Kulczycki était significativement meilleur chez les enfants bretons à un an, 2 ans, 3 ans ($p < 10^{-4}$), 4 ans ($p < 10^{-3}$), 5 ans, 6 ans et 7 ans ($p < 0,01$) et à 9 ans ($p < 0,05$). En revanche, aucune différence significative entre les deux cohortes n'a pu être mise en évidence sur les

paramètres fonctionnels respiratoires (VEMS et débit expiratoire médian) mesurés à partir de 5 ans (118).

2.4.4. Le recours à l'hospitalisation

Alors que l'organisation des soins et les critères d'hospitalisation étaient identiques dans les deux régions, la comparaison des cohortes de Bretagne et de Loire-Atlantique (118) a révélé une fréquence d'hospitalisation deux fois plus élevée chez les enfants diagnostiqués sur symptômes que chez les enfants dépistés ($p < 10^{-4}$) sur toute la durée de suivi. Aucune information sur les motifs d'hospitalisation n'a été retrouvée dans la publication.

2.4.5. Les conséquences d'un résultat faux positif

Une étude a évalué l'effet d'un résultat faux positif au cours du dépistage mené en Bretagne entre 1993 et 1995 (protocole TIR-ADN sur le prélèvement initial et contact des parents pour un test de la sueur en cas de résultats positifs). Le test de la sueur a été proposé à 34 enfants pour lesquels le diagnostic de mucoviscidose a été finalement écarté (122). Ces familles ont été contactées deux ans plus tard pour participer à l'étude. Les auteurs de l'étude ont conclu que la convocation pour le test de la sueur était un événement traumatisant pour les parents peu informés de cette éventualité lors du séjour à la maternité, que l'annonce devait être coordonnée entre le médecin désigné par les parents et les organisateurs du programme, que l'information délivrée lors du test de la sueur était généralement bien comprise et permettait de maintenir l'anxiété résiduelle à un niveau acceptable et que les parents d'un enfant hétérozygote transmettaient généralement l'information à leurs proches, générant rarement une étude génétique familiale.

Depuis la mise en place du dépistage à l'échelle nationale, une étude réalisée par une psychologue au CRCM de Necker (Paris) auprès de parents contactés pour un test de la sueur ($n = 50$ couples) a montré que 38 % des parents avaient trouvé l'information délivrée à la maternité insuffisante (absence d'explication orale) et n'avaient pas compris qu'ils pouvaient être recontactés alors que leur enfant n'était pas malade. La convocation téléphonique était vécue avec une grande angoisse, minorée cependant par le délai court entre cette convocation et le diagnostic et par la possibilité de pouvoir parler du déroulement de la démarche diagnostique au cours de la convocation téléphonique (123).

Il ressort de ces données que le stress généré par un résultat faux positif pourrait être atténué par une meilleure compréhension des parents, lors du dépistage, qu'ils peuvent être recontactés sans que leur enfant soit malade.

2.4.6. L'évaluation économique du dépistage

Aucune évaluation économique des études pilotes de dépistage de la mucoviscidose en France n'a été retrouvée.

Le coût moyen du dépistage réalisé en Bretagne en 1998 avait été évalué à US\$2,32 par enfant testé et US\$ 6 825 par enfant diagnostiqué (US\$1,54 pour le dosage de la TIR, US\$76,92 pour l'analyse « simple » du génotype et US\$461,53\$ pour l'analyse complète du génotype) (121).

2.5. La réflexion sur la mise en place d'un programme national

En 2000, l'AFDPHE a réuni des groupes d'experts afin de réfléchir à partir des expériences internationales et françaises, à l'opportunité de systématiser le dépistage néonatal de la mucoviscidose en France. Un rapport de synthèse a été élaboré et transmis à la CNAMTS (124)³³. Ce rapport faisait un état des lieux détaillé des données existantes à cette époque sur les bénéfices du dépistage néonatal mais ne procédait pas à une analyse critique de la littérature exposée et n'évaluait pas réellement la balance bénéfice/risque du dépistage néonatal systématique puisque seuls ses avantages étaient présentés. Au-delà de l'intérêt du dépistage, il proposait une réflexion sur la faisabilité du dépistage en France et sur le protocole à mettre en place (choix de la méthode à utiliser, choix des mutations à rechercher étant donné les particularités françaises et les conduites à tenir en matière d'information des parents suite aux résultats du dépistage).

Au final, le groupe d'experts recommandait que le programme de dépistage néonatal français soit dorénavant élargi à la recherche de la mucoviscidose. L'opportunité de rationaliser la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose en créant les CRCM était un des principaux arguments avancés. D'après les experts, le bénéfice du dépistage ne pouvait être révélé que si l'enfant dépisté était confié à un centre de traitement de référence. Cette recommandation faisait suite à la publication de Mahadeva *et al.* (74) analysant les courbes de survie des patients pris en charge dans un centre dédié à la mucoviscidose et ceux n'étant pas pris en charge dans ces centres (*voir partie précédente, sur les avantages du suivi dans un centre spécialisé*).

En parallèle, l'idée d'un dépistage néonatal systématique a été portée par l'association « *Vaincre la mucoviscidose* » (anciennement *Association française de lutte contre la mucoviscidose*) qui dans son rapport d'activité 1999 affirmait avoir pris trois décisions : s'engager auprès de l'AFDPHE pour que le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose soit mis en place, participer à l'élaboration d'un protocole national de la prise en charge et des soins de la mucoviscidose, favoriser le maintien et la création des centres de soins d'excellence.

La CNAMTS, en lien avec la Direction Générale de la Santé, a donné son accord pour la mise en œuvre du dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en proposant une signature de convention avec l'AFDPHE.

3. ... À la concrétisation du programme de dépistage

La convention entre la CNAMTS et l'AFDPHE a été signée en mai 2001 et le cahier des charges a été finalisé fin juin 2001. Tous les éléments composant le programme de dépistage (organisation, tests, information des parents, suivi des cas dépistés) ont fait l'objet de groupes de travail. La méthodologie d'élaboration de ces préconisations n'est pas précisée dans les publications retrouvées.

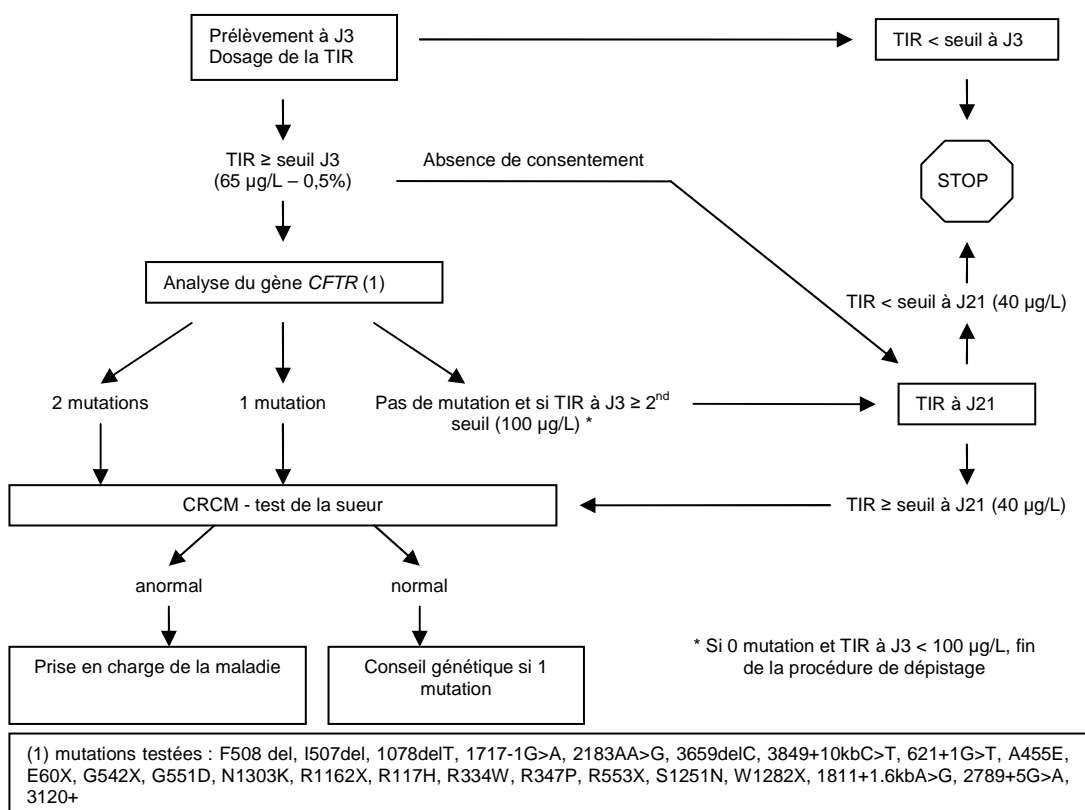
3.1. Protocole de dépistage de l'AFDPHE

Le cahier des charges du dépistage a été élaboré en 2001 par un groupe d'experts pluridisciplinaire (97). La stratégie recommandée s'est inscrite dans le programme préexistant de dépistage de maladies à la naissance

³³ Ce document a été transmis au chef de projet de la HAS. Il n'a pas été publié officiellement.

(phénylcétonurie, hypothyroïdie, hyperplasie des surrénales, drépanocytose). Le protocole du dépistage en 2008 est présenté dans la figure 2 (source : AFDPHE) : il comporte une mesure de la TIR sur sang séché au 4^e jour de vie (en cas d'échantillon inutilisable³⁴, un prélèvement est redemandé auprès des parents), puis une analyse de 30 mutations de l'ADN sur le même échantillon en cas de TIR élevée. Le seuil retenu pour la première mesure de la TIR a été défini de façon à détecter 0,5 % de tests positifs. Le kit de biologie moléculaire comprend 30 mutations pour tenir compte des spécificités françaises et afin de couvrir 80 à 85 % des mutations présentes en France (125).

Figure 2. Algorithme du dépistage en 2008



Au moment du dépistage, les parents doivent avoir à leur disposition le livret d'informations intitulé « 3 jours, l'âge du dépistage ». Ce livret présente les grandes lignes du programme et est remis aux parents à la maternité. Les professionnels de santé doivent être informés par un « guide professionnel » afin d'engager au mieux le dialogue avec les parents et de participer de manière efficace au dépistage (126,127).

Selon la réglementation bioéthique française, le consentement écrit des parents doit être obtenu avant toute recherche génétique. Celui-ci est demandé systématiquement à l'occasion du prélèvement sanguin initial (128).

³⁴ Les échantillons inutilisables représentent environ 0,5 % de l'ensemble des échantillons (avis du groupe de travail).

Dans la pratique du dépistage, et compte tenu de la disponibilité des parents, les professionnels des maternités recueillent le consentement d'au moins un des deux parents (voir aussi les résultats de l'enquête de pratiques).

3.1.1. Trois principes majeurs d'organisation

- Le test de dépistage de la TIR est effectué par un laboratoire coopté par l'association régionale. Il s'agit principalement de laboratoires hospitaliers ;
- l'étude par biologie moléculaire est réalisée par un laboratoire autorisé par le ministère de la Santé, capable d'effectuer la recherche de toutes les mutations retenues. Ces laboratoires ont un champ d'action interrégional ;
- il est apparu assez tôt que le dépistage n'avait de pertinence que si la prise en charge des enfants dépistés était rationalisée comme le mentionne l'un des critères OMS : « s'assurer que des soins, permettant un allongement de la vie et de sa qualité, peuvent être proposés aux enfants nouvellement dépistés ». À l'image d'autres pays, comme le Danemark et le Canada, des centres de soins spécialisés dans le suivi de la mucoviscidose, les CRCM ont été créés. Outre la confirmation du diagnostic et la prise en charge thérapeutique des patients, les CRCM devaient également permettre d'orienter systématiquement les patients et leur famille vers des consultations de génétique. La création de ces centres a été une condition impérative de la mise en place du dépistage en France (125,129).

3.1.2. Le diagnostic et l'information des familles

Le programme a été défini avec l'objectif de n'informer les familles qu'en présence d'éléments sérieux de présomption (97).

En cas de TIR élevée à 3 jours puis après analyse génétique :

- si 2 mutations sont trouvées, le diagnostic de forme classique ou frontière de mucoviscidose est envisagé, puis confirmé par un test de la sueur. L'enfant sera suivi au CRCM. Un livret spécifique expliquant comment l'enfant sera traité doit être remis aux familles (*comment élever un enfant ayant une mucoviscidose ?*) ;
- si une mutation est trouvée, l'enfant est convoqué au CRCM pour un test de la sueur. Si celui-ci est positif, il existe probablement une autre mutation rare, le diagnostic est posé et l'enfant sera suivi. Si le test est négatif, il s'agit d'un hétérozygote simple, le diagnostic est écarté, et un conseil génétique est proposé aux parents en vue d'une grossesse ultérieure ;
- si la recherche de mutations est négative et que la première mesure de la TIR à 3 jours était supérieure à 100µg/L ou si l'analyse de biologie moléculaire n'a pas pu être réalisée, l'enfant est convoqué à J21 pour une seconde mesure de la TIR. Si celle-ci est en dessous du seuil, le diagnostic est écarté. Si cette seconde mesure est positive, l'enfant est convoqué au CRCM pour un test de la sueur. Si celui-ci est positif (ce qui est rarement le cas), le diagnostic est posé et l'enfant sera suivi. Si le test est négatif, le diagnostic est écarté (130).

La transmission des résultats aux parents et aux autres intervenants est du ressort de l'ARDPHE (129) :

- si le dosage de la TIR à J3 est normal, le résultat est transmis par le laboratoire à la maternité et l'ARDPHE où ils sont à la disposition des parents ;
- si le dosage à J3 est anormal et qu'une étude du génotype a été réalisée aboutissant à une suspicion de mucoviscidose, c'est le président de

l'association régionale ou son représentant qui a la charge de transmettre les résultats aux parents dans le cadre d'une consultation individuelle au CRCM le plus proche de leur domicile ;

- si l'étude du génotype ne révèle pas de mutation pathologique et si le dosage de la TIR à J3 est supérieur à 100 µg/L, l'ARDPHE est chargée de demander un 2^e prélèvement à J21 aux familles : si le dosage est normal elle adresse un compte rendu complet au médecin traitant pour transmission directe aux parents. Si le dosage est anormal, elle prend contact avec le médecin du CRCM pour prévoir une consultation spécialisée.

3.2. La place des différents acteurs

Les paragraphes suivants décrivent les rôles, missions et organisations des différents acteurs intervenant dans le dépistage néonatal. Ils sont présentés séparément mais ont des liens étroits en pratique réelle : certains personnels des associations régionales et des CRCM sont communs aux deux structures (président de l'association régionale et médecin du CRCM par exemple) et la localisation géographique est la même pour certains acteurs, notamment les associations régionales et les laboratoires.

3.2.1. L'AFDPHE

Le rôle et les missions conférés à l'AFDPHE sont issus de la convention passée avec l'Assurance maladie. Il n'y a eu aucune délégation réglementaire au moment de la mise en place du dépistage.

L'association est chargée (125) d'organiser, de coordonner et de suivre la réalisation du programme de dépistage néonatal systématique sur tout le territoire national. Elle intervient sur la séquence courant du prélèvement à l'annonce des résultats aux familles.

Elle assure la validation de la méthodologie de chaque dosage, la vérification de la qualité de la prise en charge des enfants repérés et de leur suivi jusqu'au diagnostic. Le test diagnostique de la sueur ne relève pas de l'AFDPHE : sa pratique, et notamment le choix du test et l'assurance qualité qui y est attachée, sont du ressort des CRCM.

L'AFDPHE fournit également les données épidémiologiques sur les maladies dépistées, élabore les statistiques et apporte des réflexions éthiques sur le dépistage néonatal.

Elle est donc le garant de l'efficacité du programme national de dépistage et est l'interlocuteur principal de l'Assurance maladie et du ministère chargé de la Santé.

3.2.2. L'Assurance maladie

La CNAMTS est le financeur du dépistage : elle assure le remboursement des tests de dépistage à l'AFDPHE, les dépenses relatives à l'information des familles et des professionnels de santé ainsi qu'à l'assurance civile et professionnelle du programme (125).

Le non-respect du cahier des charges par une région concernée peut entraîner un non-remboursement des tests.

3.2.3. Les associations régionales pour le dépistage et la prévention des handicaps

Elles ont la responsabilité du programme de dépistage dans leur région administrative. Elles assurent l'information des parents et des professionnels sur le dépistage, s'assurent du bon fonctionnement du programme au niveau

régional et du respect du cahier des charges défini par l'AFDPHE. Elles élaborent les statistiques régionales.

C'est le président de l'association régionale qui est le responsable de la prescription du test génétique en collaboration avec le laboratoire qui a communiqué les résultats de la TIR et après s'être assuré du recueil du consentement des parents. La transmission des résultats aux parents et aux autres intervenants est également de leur ressort (129).

3.2.4. Les services de maternité, néonatalogie et réanimation néonatale

Ces services sont chargés d'informer les parents, de recueillir leur consentement pour l'éventuelle réalisation du test de biologie moléculaire, et d'effectuer le prélèvement de sang sur l'ensemble des nouveau-nés. Ils envoient ensuite les prélèvements à l'association régionale. Ces services sont également chargés, en lien avec les associations régionales, de contrôler l'exhaustivité des prélèvements sur les nouveau-nés.

3.2.5. Les laboratoires de biochimie

Lors de la conception du programme national par l'AFDPHE, il a été décidé de confier les dosages de trypsine immunoréactive à 22 laboratoires déjà impliqués dans la réalisation d'un ou plusieurs tests de dépistage néonatal. Deux options méthodologiques ont été validées par la commission technique de l'AFDPHE : un dosage radio-immunologique produit par CIS bio international et un dosage immuno-fluorimétrique produit par Perkin Elmer, soit en version automatisée, soit en version manuelle.

Dès le début du programme, sous l'égide de la commission technique, un système de réactovigilance basé sur le suivi mensuel des paramètres de population a été mis en place pour les 22 laboratoires. Ainsi, à la fin de chaque mois, tous les laboratoires doivent transmettre par courrier électronique à un membre de la commission technique, chargé de centraliser et d'analyser ces données, d'une part l'histogramme de distribution des valeurs mesurées au cours du mois écoulé, d'autre part le nombre de tests confirmés supérieurs au seuil et qui doivent donc donner lieu à une analyse de biologie moléculaire. La synthèse de ces données est régulièrement commentée en commission technique et présentée lors des réunions scientifiques de l'AFDPHE. L'adhésion des laboratoires à ce système est très forte et son efficacité à repérer rapidement d'éventuelles dérives analytiques, afin de les signaler au plus vite aux fabricants, a conduit à le généraliser aux autres dépistages.

Enfin, les 22 laboratoires participent obligatoirement à un réseau international de contrôle de qualité externe pour la trypsine immunoréactive, basé sur l'analyse, une fois par mois, de deux échantillons de contrôle pour chacun desquels le laboratoire doit donner : la concentration mesurée, son interprétation du résultat et la décision qui en découle dans une perspective de dépistage néonatal. Enfin, ces laboratoires sont soumis à un contrôle qualité national mis en place par l'AFSSAPS.

3.2.6. Les laboratoires de biologie moléculaire

Dès 2001, le groupe d'experts réuni pour rédiger le protocole de biologie moléculaire du dépistage néonatal de la mucoviscidose a mené des études préliminaires sur :

- le choix des mutations les plus couramment impliquées dans les formes de mucoviscidose classique en France (définition du spectre des mutations d'après les études bibliographiques et les données de l'ONM) ;

- le taux de couverture au niveau national et dans chaque région, taux qui, d'après les recommandations internationales, doit être supérieur à 80 % ;
- la faisabilité de la recherche à partir d'ADN extrait d'une goutte de sang déposé sur papier (test de trousse commerciale, test des techniques de validation, évaluation de la reproductibilité...).

Dans un second temps, le protocole a été rédigé. Il définit avec précision le cadre de travail des laboratoires de génétique moléculaire, de la réception du prélèvement jusqu'à la rédaction du compte rendu de résultat. Il précise les points suivants :

- réception et enregistrement ;
- technique et règles de bonne pratique ;
- précautions ;
- principe ;
- matériel et réactifs ;
- mode opératoire ;
- interprétation des résultats ;
- gestion des résultats.

En raison de l'évolution du kit utilisé, une réactualisation du protocole a eu lieu en 2006 ; la nouvelle version validée a été diffusée à l'ensemble des 9 laboratoires qui réalisent la recherche des mutations les plus fréquentes du gène *CFTR* dans le cadre du dépistage.

En l'absence de contrôle de qualité sur la recherche de mutations du gène *CFTR* à partir de sang déposé sur papier tant au niveau national qu'au niveau européen, il a été décidé qu'un contrôle de qualité annuel interlaboratoire serait mis en place. Il est organisé en alternance par les deux laboratoires de référence du réseau mucoviscidose participant au dépistage néonatal (Brest et Montpellier) sous l'égide de l'AFDPHE. Il comporte l'analyse de 5 échantillons de sang déposé sur papier et la validation des mutations identifiées dans le respect des délais prévus dans le protocole. Les résultats comportant les génotypes, les courriers de résultats, les photos de gels sont envoyés au laboratoire organisateur. Ils sont alors analysés et une synthèse anonymisée est envoyée à l'ensemble des participants et à l'AFDPHE.

Les résultats du contrôle de qualité sont présentés et discutés lors de la réunion scientifique de l'AFDPHE et de la réunion annuelle du réseau des laboratoires de génétique moléculaire pour la mucoviscidose.

Par ailleurs, chaque nouveau lot de réactif est validé par 2 laboratoires différents avant distribution ; un suivi des problèmes éventuels rencontrés par les laboratoires est également réalisé par le biais d'enquêtes, synthèses et propositions de solution aux problèmes rencontrés.

Les laboratoires participent également à l'évaluation de la pathogénicité des mutations.

Les laboratoires réalisant des analyses de biologie moléculaire en lien avec la mucoviscidose participent au contrôle de qualité européen (*CF EQA scheme*) et sont soumis à un contrôle qualité de l'AFSSAPS. Ces contrôles ne portent pas spécifiquement sur le dépistage néonatal.

3.2.7. Les CRCM

Ils sont réglementés par la circulaire DHOS-DGS du 22 octobre 2001 et sont articulés à des réseaux de prise en charge ambulatoire de proximité qui permettent d'assurer une continuité des soins et la qualité de vie des patients et de leurs proches. 49 CRCM existent (47 en France métropolitaine et 2 sur l'île de la Réunion) dont 12 ne prenant en charge que des adultes. Tous les nouveau-nés identifiés par le dépistage sont référés à un CRCM (131,132).

Un CRCM est un regroupement de compétences en matière de mucoviscidose où le diagnostic est posé et le patient régulièrement suivi avec des examens faits ou ordonnés périodiquement (133). Le CRCM est responsable du diagnostic, du suivi, du soutien et de la prise en charge médicale du patient. La fréquence de suivi est d'une fois par mois jusqu'à 6 mois, puis tous les 2 mois jusqu'à un an, tous les 2/3 mois après l'âge d'un an avec un minimum de 4 consultations annuelles.

Pour obtenir l'habilitation, le CRCM doit suivre une file active de 50 malades minimum. L'équipe multidisciplinaire doit être composée au moins des professionnels temps plein suivants :

- deux médecins seniors titulaires ;
- une infirmière coordinatrice ;
- un kinésithérapeute spécialisé dans la mucoviscidose.

Et d'autres professionnels qui doivent pouvoir intervenir selon les besoins :

- un(e) diététicien(ne) ;
- un(e) psychologue ;
- un(e) assistant(e) social(e) ;
- un(e) généticien(ne) qui participe à l'information des familles, assure le conseil génétique des patients, des apparentés et des porteurs sains.

Le responsable médical est un pédiatre plein temps hospitalier justifiant d'au moins 5 ans d'expérience dans la prise en charge de la mucoviscidose.

Dans la pratique, 49 centres de soins sont devenus des CRCM. Quelques centres relais, non CRCM, continuent à suivre les patients diagnostiqués avant la mise en place des CRCM et du dépistage néonatal.

3.3. La mise en œuvre du dépistage dans les DROM

Les DROM des Caraïbes (Guadeloupe, Martinique, Guyane) sont normalement concernés par le programme de dépistage. Or, à ce jour, aucun programme n'a démarré dans ces départements. Le principal frein à leur mise en place est l'incertitude sur la faisabilité et l'utilité du dépistage de la mucoviscidose : la population atteinte de mucoviscidose dans ces départements est faible et ne permet pas de créer des CRCM (qui requièrent une file active d'au moins 50 patients). Par ailleurs la géographie de ces départements (plusieurs îles pour la Guadeloupe, et voies de communication limitées pour la Guyane) ne permet pas d'envisager un suivi régulier tel qu'il est exigé par les protocoles de prise en charge des malades dans les CRCM. À la demande de la CNAMTS, un programme pilote a été lancé le 1^{er} janvier 2008 en Guadeloupe. Ce programme sera étendu à la Martinique en fonction des résultats de cette première expérience.

4. Synthèse

D'après les membres du groupe de travail, la mise en place du dépistage en France a été décidée de manière collégiale sur la base de réunions d'experts, regroupant professionnels de la maladie, représentants de la CNAMTS et du ministère de la Santé, de l'engagement des associations de patients, d'un faisceau d'arguments issus des expériences internationales et des expériences pilotes françaises et de convictions des acteurs concernés par la pathologie. Les résultats français étaient concordants avec les données internationales sur l'intérêt du dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose confirmant ses points forts (aspects nutritionnels, non-errance diagnostique) et les points non éclaircis (bénéfice respiratoire, colonisation). En outre, ces résultats présentaient l'avantage de montrer la faisabilité

pratique du dépistage en France et de réfléchir aux protocoles à retenir et au financement nécessaire.

La mise en œuvre du dépistage néonatal a été décidée par la CNAMTS qui a accepté d'en assurer le financement et qui a signé une convention avec l'AFDPHE, déjà en charge des autres dépistages néonataux en France. L'argument fondateur de cette décision a été la possibilité d'organiser conjointement la prise en charge des malades, jusqu'ici non rationalisée. La demande initiale des professionnels de la maladie était la reconnaissance de la prise en charge particulière de la mucoviscidose. Le décideur politique a soutenu ce principe en allant jusqu'à la création des CRCM et en imposant l'orientation systématique des enfants dépistés vers ces structures.

La réalisation des différentes étapes du dépistage et du diagnostic (méthodes et seuil utilisés pour les tests, information des familles et des professionnels, critères diagnostiques, prise en charge des enfants, fonctionnement des CRCM) ainsi que la répartition des rôles et des missions entre les acteurs ont fait l'objet de cahiers des charges et de protocoles dont la méthodologie d'élaboration s'est fondée essentiellement sur des réunions d'experts.

État des lieux du dépistage néonatal systématique

1. Les limites du travail réalisé

Une évaluation du dépistage devrait comporter une analyse comparative de la situation avant la mise en place du dépistage à celle générée par le dépistage néonatal systématique. Les données descriptives disponibles concernant les malades avant la mise en place du dépistage national présentent trop de limites pour définir une situation de référence au regard de laquelle le dépistage pourrait être évalué (cf. La mise en place du dépistage en France, chapitre 1).

Il n'est donc pas possible de mesurer l'apport du dépistage selon une approche « avant-après ».

Les groupes de travail organisés par l'AFDPHE avant la mise en place du dépistage ont simulé les conséquences de différents scénarios de dépistage, en fonction des seuils retenus dans l'algorithme (124) :

- 0,5 % ou 1 % de TIR considérée comme élevée à J3 ;
- taux de faux négatifs attendu entre 5 % et 20 % ;
- proportion de mutations détectables entre 60 % et 95 %.

Dans le protocole final, les objectifs suivants sont explicitement définis : dosage de la TIR sur la totalité des prélèvements sanguins, 0,5 % des prélèvements nécessitant une analyse de biologie moléculaire et taux de couverture de 80 % des mutations (125). D'autres éléments du protocole (nombre de malades détectés, estimation des faux négatifs, taux de faux positifs, nombre d'hétérozygotes détectés) n'apparaissent que dans les documents de travail et constituent des objectifs implicites du programme selon les membres du groupe de travail. Certains éléments des documents de travail n'ayant pas été retenus dans le protocole final (information des parents au cours de la grossesse, recommandée par l'AFDPHE et finalement organisée après la naissance par exemple), ces documents ne sauraient être considérés comme un engagement de résultat auprès du financeur.

La non-contractualisation d'une partie des objectifs limite l'évaluation des résultats au seul respect du cahier des charges soumis à chaque acteur du dépistage lors de la mise en place du programme.

Le travail de la HAS s'apparente davantage à un état des lieux qu'à une réelle évaluation du programme.

2. Statistiques nationales du dépistage

2.1. Recueil et traitement des données statistiques du dépistage en France

Ce paragraphe a pour objectif de décrire la collecte et le traitement des données du dépistage. Ces informations ont été recueillies auprès de l'AFDPHE à l'occasion de deux réunions de travail qui se sont tenues dans les locaux de l'association le 27 septembre 2007 et le 11 mars 2008.

2.1.1. Le circuit de l'information et des données du dépistage de la maternité à l'AFDPHE

À chaque naissance, la maternité (ou le service de néonatalogie ou de réanimation néonatale le cas échéant) prélève les échantillons de sang du nouveau-né sur le papier buvard prévu à cet effet, et s'efforce de recueillir le consentement des parents pour effectuer une analyse génétique si nécessaire. Les papiers buvards sont ensuite envoyés à l'association régionale (ARDPHE) dont dépend la maternité³⁵.

L'association régionale fait réaliser le dosage de la TIR par un laboratoire partenaire. Elle envoie à chaque maternité la liste des prélèvements reçus et des tests réalisés. La maternité est chargée de vérifier que chaque naissance a bien donné lieu à un prélèvement et à un dosage.

L'information sur les dosages jugés normaux est conservée à l'échelon régional, l'ensemble des papiers buvard étant conservé au moins un an.

Lorsqu'un papier buvard est ininterprétable, le laboratoire en informe l'association régionale qui doit contacter la maternité, qui elle-même doit recontacter les parents pour un nouveau prélèvement.

Chaque trimestre (1 mois et demi après la fin du trimestre civil concerné), l'association régionale adresse à l'AFDPHE une liste des nouveau-nés³⁶ pour lesquels le dosage de la TIR était jugé anormal à J3. Pour chaque nouveau-né concerné, le dosage de la TIR à J3, les mutations éventuellement trouvées et les résultats d'un deuxième dosage à J21 ou d'un test de la sueur si nécessaire sont envoyés à l'association nationale. Ces informations permettent de valider le statut du nouveau-né (malade/non malade, décédé, perdu de vue, résultat en attente).

2.1.2. La vérification des données

L'association nationale valide le respect du protocole et collecte l'ensemble des résultats dans sa base de données, en contactant éventuellement les associations régionales afin de compléter les données manquantes ou de corriger les incohérences. Elle procède ensuite au remboursement des analyses génétiques lorsque l'ensemble des données est validé.

L'association nationale ne travaillant que sur les prélèvements suspects à J3, elle ne peut pas contrôler l'exhaustivité des prélèvements, du ressort des maternités et des associations régionales.

Les données collectées sont en revanche exhaustives sur tous les prélèvements « suspects », depuis le dosage de la TIR à J3 jusqu'à la confirmation ou l'infirmité d'un diagnostic de mucoviscidose, selon le protocole en vigueur. Cette exhaustivité permet notamment de comptabiliser l'ensemble des faux positifs du dépistage.

L'association nationale recueille par ailleurs, par l'intermédiaire des CRCM, les données relatives aux nouveaux cas de mucoviscidose. Pour chaque cas diagnostiqué, l'AFDPHE recherche les données du dépistage (TIR à J3...), ce qui permet notamment de révéler les faux négatifs du dépistage. Pour comptabiliser ces faux négatifs de manière aussi exhaustive que possible, l'AFDPHE adresse également tous les ans un courrier aux associations

³⁵ Il est recommandé que l'envoi soit réalisé tous les jours. Ce point a été documenté dans l'enquête de pratiques.

³⁶ Selon les associations régionales, cette transmission est réalisée par voie postale ou électronique. Une association régionale transmettait des données nominales au moment de la réunion de travail. Ces données sont maintenant transmises de façon anonyme.

régionales et aux CRCM pour recenser les cas diagnostiqués sur symptômes cliniques.

Au sein de l'association, la double saisie (entrée par TIR élevée à J3 et entrée par diagnostic de mucoviscidose) est effectuée par deux personnes différentes.

2.1.3. Utilisation et traitement des données collectées

Les données collectées ont plusieurs finalités :

- les bilans d'activité annuels de l'association, présentant notamment les résultats quantitatifs du dépistage ;
- l'amélioration du protocole de dépistage.

Les données quantitatives présentées dans les rapports d'activité sont listées dans la suite du document.

Suite aux premiers recueils de données, le protocole de dépistage a fait l'objet de plusieurs modifications, afin de limiter le nombre de faux positifs sans augmenter de façon préjudiciable le nombre de faux négatifs. L'évolution du protocole est également présentée dans la suite du document.

2.2. Analyse des données existantes

Aucune donnée sur l'impact psychologique du dépistage ou ses aspects éthiques n'est collectée de façon régulière par les acteurs du programme. Les données économiques se limitent à la dimension budgétaire de l'activité ; aucun recueil de données de coût réel n'est réalisé.

Afin de présenter les résultats les plus complets possibles, différentes données ont été intégrées dans ce rapport.

En général, et sauf précision contraire, les données présentées proviennent du rapport d'activité de l'AFDPHE pour l'année 2006, publié en 2007 (38).

Des analyses complémentaires ont été réalisées par l'AFDPHE dans le courant de l'année 2008, pour la période 2002-2006, afin d'intégrer les données non disponibles lors de la publication du rapport d'activité. Elles concernent principalement les résultats sur des nouveau-nés détectés à la naissance et dont le diagnostic n'était pas encore posé et de faux négatifs du dépistage diagnostiqués plus tardivement (« données AFDPHE non publiées »).

2.2.1. Les données sur le dépistage néonatal de la mucoviscidose disponibles dans les rapports annuels d'activité

La présentation des données dans les rapports annuels a évolué depuis la mise en place du dépistage néonatal. La liste qui suit correspond aux données relatives au dépistage de la mucoviscidose présentées dans le rapport de l'AFDPHE pour l'année 2006 (38).

Ces données sont présentées par région, sauf lorsqu'il est précisé « données nationales » :

- nombre de nouveau-nés testés ;
- taux et nombre de dosages de la TIR à J3 supérieur au seuil d'action ;
- valeur prédictive positive pour le dosage de la TIR seul et pour les biologies moléculaires positives (1 ou 2 mutations) ;
- nombre d'analyses de biologie moléculaire réalisées ;
- nombre de nouveau-nés pour lesquels une mutation et 2 mutations ont été identifiées ;

- nombre d'analyses de biologie moléculaire prévues dans le protocole et non réalisées (essentiellement liées au refus de consentement) (données nationales) ;
- nombre de nouveau-nés dont l'analyse de biologie moléculaire n'a pas identifié de mutation ;
- nombre de nouveau-nés dont l'analyse de biologie moléculaire n'a pas identifié de mutation et dont la TIR à J3 était inférieure à 100 µg/l (fin de la démarche de dépistage) (données nationales) ;
- nombre de prélèvements à J21 demandés ;
- taux de récupération des prélèvements à J21 ;
- taux et nombre de prélèvements élevés à J21 ;
- nombre de nouveau-nés convoqués en CRCM suite à l'identification de mutations ou de dosage à J21 élevé ;
- nombre de malades identifiés ;
- nombre de porteurs sains identifiés ;
- taux de nouveau-nés convoqués avec une biologie moléculaire négative ;
- incidence de la mucoviscidose, en tenant compte ou non des formes frontières ;
- nombre de formes classiques et de formes frontières³⁷ ;
- parmi les malades avec une forme classique, nombre de nouveau-nés avec un *ileus meconial*, nombre de nouveau-nés nés après un diagnostic prénatal et nombre de nouveau-nés avec un *ileus meconial* et nés après un diagnostic prénatal ;
- parmi les malades avec formes frontières, nombre de formes avec la mutation R117H (répartition entre hétérozygotes et homozygotes pour cette mutation) (données nationales) ;
- nombre de nouveau-nés prématurés parmi les nouveau-nés diagnostiqués avec une mucoviscidose (données partielles) ;
- taux de retour des fiches de diagnostic (données nationales) ;
- valeur médiane de la TIR à J3 (25^e et 75^e percentile) (données nationales) ;
- âge médian à la prise en charge (25^e et 75^e percentile) (données nationales) ;
- nombre de nouveau-nés pour lesquels il existait un cas familial (données nationales) ;
- hospitalisation au jour du résultat et motif d'hospitalisation (données nationales) ;
- présence de signes cliniques au jour de la consultation (données nationales) ;
- nombre de faux négatifs identifiés à la date de rédaction du rapport d'activité ;
- nombre de refus complet du dépistage (non spécifique de la mucoviscidose) ;
- nombre de refus de la biologie moléculaire (données nationales) ;
- budget alloué par la CNAMTS à l'AFDPHE par dosage de la TIR et par analyse de biologie moléculaire ;
- coût par malade repéré (budget alloué par l'Assurance maladie).

³⁷ L'AFDPHE définit une forme frontière comme un diagnostic avec deux mutations et un test de la sueur < 60 mmol/L (38).

2.2.2. Les données globales du dépistage sur la période 2002-2006

Le tableau 10 présente les données globales du dépistage par région sur la période 2002-2006.

Depuis la mise en place du dépistage en 2002 (2003 en Aquitaine et Franche-Comté), 3 527 353 nouveau-nés ont été testés pour la mucoviscidose. Le taux de participation des nouveau-nés est proche de 100 %³⁸.

Parmi les nouveau-nés testés, 23 150 présentaient un dosage de la TIR supérieur au seuil d'action (0,66 %).

L'analyse de biologie moléculaire a été réalisée pour 22 645 nouveau-nés.

Pour 20 099 nouveau-nés, l'analyse de biologie moléculaire a été négative.

► L'absence de consentement pour réaliser l'analyse de biologie moléculaire

Sur la période 2002-2006, le consentement pour réaliser l'analyse de biologie moléculaire n'était pas disponible pour 505 nouveau-nés identifiés avec une TIR élevée à J3, soit 2,2 % de nouveau-nés identifiés. Il s'agit soit d'un refus explicite des parents, soit d'un carton non rempli (transfert du nouveau-né ou état de santé pour lequel la recherche de mutations est secondaire dans la prise en charge de l'enfant, par exemple). Ces enfants sont convoqués pour un nouveau dosage de la TIR à J21 et poursuivent l'organigramme de dépistage jusqu'au diagnostic.

Une seule étude, régionale, a décrit l'absence de consentement pour l'analyse de biologie moléculaire. L'étude, réalisée entre janvier 2002 et juin 2003 dans la région Nord-Pas-de-Calais, a mesuré le taux de non-recueil du consentement lors de la mise en place du dépistage (134). Au cours des 18 premiers mois du dépistage de la mucoviscidose, 99 440 prélèvements ont été réalisés et aucun refus de prélèvement n'a été recensé. Le taux d'absence de consentement pour la biologie moléculaire est passé de 0,8 % en janvier 2002 à 0,2 % en juin 2003. La répartition entre les refus explicites et les formulaires de consentement non remplis n'est pas précisée ; l'auteur précise que certains formulaires n'étaient pas signés, essentiellement dans les services de néonatalogie, ce qui peut être expliqué par l'absence des parents au moment du prélèvement. Selon l'auteur, l'information des professionnels et des parents a permis de réduire le taux de refus, sans que les actions entreprises ne soient décrites.

► Diagnostics établis et incidence de la mucoviscidose

Suite aux consultations en CRCM, 808 malades et 1 763 porteurs sains ont été identifiés en France sur la période 2002-2006. Parmi les 808 malades, 689 présentaient une forme classique et 119 une forme frontière. Parmi ces derniers, 4 avaient un test de la sueur > 60 mmol/L, 71 un test intermédiaire (30-59 mmol/L) et 44 un test normal (< 30 mmol/L) (AFDPHE données non publiées).

L'incidence de la mucoviscidose était de 1/4 366 en tenant compte des formes classiques et des formes frontières. En incluant les 22 faux négatifs, cette incidence était de 1/4 136 (AFDPHE données non publiées).

³⁸ Le taux de participation exact ne peut pas être calculé, le nombre de naissances de l'INSEE étant mesuré dans les régions d'habitation de la mère et au jour de la naissance, alors que les données de l'AFDPHE sont mesurées sur la région de naissance et au jour du prélèvement. Par ailleurs, le découpage régional retenu par l'AFDPHE ne correspond pas exactement au découpage administratif.

L'âge médian au diagnostic des nouveau-nés identifiés par le dépistage néonatal est de 35 jours [25 et 75^e percentiles : 29-46 jours]³⁹, hors diagnostic d'*ileus meconial* ; 51 % des nourrissons étaient symptomatiques : symptômes digestifs (67 %) et/ou hypotrophie (42 %) et/ou symptômes respiratoires (24 %). Il y avait 95 cas (11,7 %) d'*ileus meconial* et 33 diagnostics anténatals (135).

Concernant les génotypes, 85 % de patients ont au moins un allèle porteur de la mutation F508del (à l'état homozygote ou hétérozygote) et 41 % de ces patients sont homozygotes pour cette mutation. La mutation R117H était la seconde mutation la plus fréquente ; elle était retrouvée chez 73 patients (9 %) à l'état homozygote ou hétérozygote (135).

► Les faux négatifs

L'identification des faux négatifs du dépistage nécessite un certain recul par rapport à l'année de naissance des enfants. Pour cette raison, les données présentées concernent les années 2002-2005.

Durant cette période, 657 enfants ont été diagnostiqués avec une mucoviscidose⁴⁰ (135) et (AFDPHE données non publiées). Parmi eux :

- 625 ont été diagnostiqués dans le cadre du dépistage néonatal ;
- 9 ont été diagnostiqués suite à un *ileus meconial*, et 1 à partir du diagnostic d'un jumeau ;
- 22, faux négatifs du dépistage, ont été diagnostiqués sur symptômes cliniques : pour 3 d'entre eux, une erreur humaine n'a pas permis l'identification du nouveau-né dans le programme de dépistage ; les 19 autres présentaient un dosage de la TIR à J3 inférieur au seuil de déclenchement⁴¹. L'âge médian au diagnostic de ces 22 enfants était de 10,5 mois [2,7-30 mois].

Le taux de faux négatifs du dépistage, sur la période 2002-2005, avec un recul d'au moins une année afin de pouvoir les repérer et sous réserve de diagnostics plus tardifs non identifiés à ce jour, est de 3,35 %.

Au cours de l'année 2008, l'AFDPHE a recensé les dernières données disponibles sur la période 2002-2006 et a identifié 30 faux négatifs du dépistage (3,47 %) et 19 cas d'*ileus meconial* ou familial (AFDPHE données non publiées).

► Performances

Selon l'AFDPHE, au 28 avril 2008 et pour la période 2002-2006, 3 527 352 nouveau-nés ont été testés, 23 150 ont présenté une TIR élevée à J3, dont 816 ont été diagnostiqués avec une mucoviscidose. Par ailleurs, 30 cas faux négatifs du dépistage ont été identifiés (données AFDPHE non publiées).

La sensibilité du dépistage était de 96,45 % et la spécificité de 99,37 %. La valeur prédictive positive de la TIR à J3 était de 3,52 % et la valeur prédictive négative de 100,00 %⁴².

³⁹ L'âge médian au diagnostic correspond à la date de la première consultation au CRCM pour établir le diagnostic de mucoviscidose.

⁴⁰ Il s'agit de l'ensemble des diagnostics de forme classique ou forme frontière.

⁴¹ Pour 2 nouveau-nés, la TIR était comprise entre 60 et 65 µg/L et pour un nouveau-né, la TIR était inférieure à 100 µg/L et aucune mutation n'avait été retrouvée.

⁴² Précisément, 99,9991 %.

► **Les perdus de vue**

Selon l'AFDPHE, au 28 avril 2008 et pour la période 2002-2006, 318 nouveau-nés identifiés par le dépistage avec une TIR élevée à J3 avaient été perdus de vue, soit 1,4 % des nouveau-nés à risque. Parmi ces nouveau-nés, 81 n'avaient pas fait l'objet d'une analyse de biologie moléculaire mais avaient suivi l'organigramme de dépistage avec une TIR à J21, 48 portaient une mutation du kit de dépistage et 189 ne portaient aucune mutation du kit de dépistage (AFDPHE données non publiées).

Tableau 10. Données globales du dépistage 2002-2006 (source AFDPHE).

Région	Nouveaux testés	Dosages élevés de la TIR à J3	Absence de consentement	BM réalisées	BM 2 mutations	BM 1 mutation	Diagnostic mucoviscidose			Prévalence à la naissance	Porteurs sains identifiés
							forme classique	forme frontière	total		
Réunion	66 486	783	8	775	16	72	24	1	25	1/2 659	63
Lorraine	106 497	688	0	688	23	75	32	5	37	1/2 878	63
Bretagne	186 917	1061	1	1 060	46	152	51	12	63	1/2 967	135
Limousin	34 525	261	0	261	7	22	10	1	11	1/3 139	19
Alsace	112 453	908	4	904	23	83	25	9	34	1/3 307	74
Normandie	199 864	1215	8	1 207	46	123	49	8	57	1/3 506	112
Rhône-Alpes Champagne- Ardenne	332 597	2373	22	2 351	65	200	82	10	92	1/3 615	178
Bourgogne	70 501	498	8	490	16	59	18	1	19	1/3 711	56
Picardie	84 269	374	3	371	20	39	17	5	22	1/3 830	37
Franche-Comté*	105 746	829	2	827	24	83	23	3	26	1/4 067	80
Nord PDC	52 941	471	5	466	11	42	13	0	13	1/4 072	41
Auvergne Pays de Loire + Poitou- Charentes	281 370	1 573	32	1 541	63	135	58	8	66	1/4 263	132
PACA + Corse Languedoc- Roussillon	58 836	424	3	421	10	29	8	5	13	1/4 526	27
Aquitaine*	296 009	1011	3	1 008	45	97	49	11	60	1/4 933	82
Centre	289 621	2097	43	2 054	31	158	49	9	58	1/4 993	135
Île-de-France	126 723	1083	7	1 076	18	86	19	5	24	1/5 280	80
Midi-Pyrénées	134 493	924	15	909	23	65	23	2	25	1/5 380	64
Total	131 606	697	3	694	19	51	20	4	24	1/5 484	46
	725 346	5395	336	5 059	87	316	103	18	121	1/5 995	290
	130 553	485	2	483	15	51	16	2	18	1/7 253	49
	3 527 353	23 150	505	22 645	608	1 938	689	119	808	1/4 366	1 763

BM : biologie moléculaire – * données 2003-2006

2.2.3. Les données du dépistage pour l'année 2006

En 2006, 809 448 nouveau-nés ont été testés : sur les 18 régions pour lesquelles l'information est connue, 31 refus complets du dépistage (0,004 %) ont été enregistrés.

Parmi les nouveau-nés testés, 4 541 présentaient un dosage de la TIR supérieur au seuil d'action (0,56 %). La valeur médiane de la TIR à J3 était de 134 µg/l (25^e et 75^e percentiles : [98-178 µg/l]).

L'analyse de biologie moléculaire a été réalisée pour 4 463 nouveau-nés ; elle n'a pas pu être réalisée alors qu'elle était indiquée pour 78 nouveau-nés, essentiellement par absence de consentement⁴³. Ces nouveau-nés ont suivi l'organigramme de dépistage avec la mesure de la TIR à J21.

Pour 3 942 nouveau-nés, l'analyse de biologie moléculaire a été négative, et pour 3 158 d'entre eux, le dosage de la TIR à J3 était inférieur à 100 µg/l, mettant fin au processus de dépistage.

Le dosage de la TIR à J21 a été demandé pour 843 nouveau-nés et obtenus pour 765 nouveau-nés (91 %). Il a été confirmé comme élevé pour 105 nouveau-nés (14 %), qui ont été convoqués au CRCM, ainsi que les 521 nouveau-nés pour lesquels au moins une mutation avait été identifiée.

► Diagnostics établis et incidence de la mucoviscidose

Suite aux consultations au CRCM, 182 malades et 346 porteurs sains ont été identifiés ; 17 % des nouveau-nés convoqués au CRCM avaient une biologie moléculaire négative. Parmi les 182 malades, 154 présentaient une forme classique et 28 une forme frontière.

Parmi les 154 nouveau-nés ayant une forme classique de la mucoviscidose, 23 avaient présenté un *ileus meconial* à la naissance, 7 avaient fait l'objet d'un diagnostic prénatal (deux de ces nouveau-nés avaient à la fois présenté un *ileus meconial* à la naissance et fait l'objet d'un dépistage prénatal).

Parmi les 28 nouveau-nés ayant une forme frontière de la mucoviscidose, 20 portaient la mutation R117H (dont 17 hétérozygotes et 3 homozygotes pour la mutation).

L'incidence de la mucoviscidose était de 1/4 448 en tenant compte des formes classiques et des formes frontières et de 1/5 256, en ne tenant compte que de formes classiques.

Le taux de retour des fiches de diagnostic était de 93 % : l'âge médian au diagnostic était de 37 jours (25^e et 75^e percentiles : [29-42 jours]). Au jour du résultat, 38 nouveau-nés étaient hospitalisés (dont les 23 nouveau-nés avec un *ileus meconial*), 99 nouveau-nés (61 % des fiches renseignées) présentaient des signes cliniques, essentiellement digestifs, le jour de la consultation.

► Les faux négatifs du dépistage

Parmi les nouveau-nés nés en 2006, l'AFDPHE a recensé 7 cas diagnostiqués en dehors du dépistage néonatal ; dont 4 cas d'*ileus meconial*, et 3 cas, faux négatifs du dépistage, avec une TIR à J3 inférieure au seuil. Ces trois derniers cas ont été respectivement diagnostiqués à 1 mois de vie à partir d'un cas familial, à 3 mois et 5 mois de vie sur signes respiratoires et/ou digestifs (38). Faute de recul, ces données relatives à l'année 2006 et publiées en 2007

⁴³ Au moment de la publication des données dans le rapport annuel, certains dossiers sont en attente de résultats définitifs ou des données manquantes peuvent être en cours de transmission à l'AFDPHE. Les données les plus à jour sont reprises pour élaborer le rapport annuel de l'année suivante. Ce phénomène explique les faibles variations dans les données chiffrées d'un rapport annuel à l'autre.

n'incluent pas les cas faux négatifs du dépistage qui seront éventuellement diagnostiqués après le gel de la base de données.

► Budget du dépistage

En 2006, le budget alloué par la CNAMTS à l'AFDPHE était de 1,57 € par dosage de la TIR et de 122 € par analyse de biologie moléculaire.

Le dosage de la TIR a été effectué chez 809 448 nouveau-nés, a donné lieu à la réalisation de 4 463 génotypes et à l'identification de 182 enfants atteints de mucoviscidose. Le budget total était de 1 815 319€, soit 2,24€ par enfant testé et 9 974€ par enfant diagnostiqué (38).

2.2.4. Les résultats du contrôle d'assurance qualité sur les laboratoires

Un premier contrôle qualité des laboratoires dosant la trypsine immunoréactive à J3 a été organisé fin 2007 par l'AFSSAPS. Le rapport relatif à ce contrôle sera disponible sur le site internet de l'AFSSAPS au cours de l'été 2008. Un second contrôle est organisé en 2008.

L'AFSSAPS n'organise pas de contrôle qualité spécifique du dépistage néonatal auprès des laboratoires effectuant les analyses de biologie moléculaire. Ces contrôles sont organisés en interne par les deux laboratoires de référence (DHOS-OPRC/2001 n°505) impliqués dans le dépistage néonatal et les résultats sont discutés lors de réunions nationales au sein de l'AFDPHE et des réseaux de diagnostic. Des contrôles ont été organisés en 2001, 2004 et 2006. Les résultats du contrôle réalisé en 2006 indiquaient qu'aucune erreur de génotypage n'avait été réalisée. Le délai de rendu des résultats variait de 6 jours à plus de 1 mois, pour délai maximum recommandé de 15 jours, les laboratoires devaient être en mesure de contrôler les mutations détectées par un autre kit et les comptes rendus devaient suivre la maquette recommandée.

2.2.5. Les évolutions du protocole du dépistage depuis la mise en place du dépistage organisé

Le dépistage de la mucoviscidose a été mis en place en France métropolitaine et à la Réunion au cours des années 2002 et 2003. Comme cela avait été prévu dans le cahier des charges initial, le protocole a été adapté suite aux premiers résultats afin de respecter les engagements pris dans le protocole initial (0,5 % des prélèvements conduisant à une analyse de biologie moléculaire et taux de couverture de 80 % des mutations) et d'améliorer les performances du dépistage :

- au démarrage du programme, le seuil d'action du dosage de la TIR à J3 a été fixé à 60 µg/l⁴⁴. Le dosage de la TIR était demandé à J21 pour tous les nouveau-nés dont la TIR à J3 était supérieure au seuil d'action et dont la biologie moléculaire était négative ou n'avait pas pu être réalisée. Le seuil du dosage de la TIR à J21 entraînant la convocation au CRCM d'un enfant pour lequel aucune mutation n'a été retrouvée a été fixé à 30 µg/l (136) ;
- au cours du 2^e trimestre 2003, le seuil d'action a été élevé à 65 µg/l, afin que la proportion d'enfants faisant l'objet d'une analyse de biologie moléculaire soit la plus proche possible de 0,5 % des nouveau-nés testés⁴⁵. Parallèlement, le seuil du dosage de la TIR à J21 entraînant la convocation de l'enfant au CRCM en l'absence de mutation est passé de 30 µg/l à 40 µg/l ;
- au début de l'année 2004, le kit initial de 20 mutations a été remplacé pour l'analyse de biologie moléculaire par un kit de 30 mutations, afin d'atteindre

⁴⁴ Soit la moyenne du résultat du dosage fait en double sur le prélèvement de J3 quand le premier résultat était supérieur au seuil d'alerte, fixé initialement à 45 µg/l.

⁴⁵ Le seuil d'alerte est lui passé de 45 µg/l à 55 µg/l.

un taux de couverture de 80 % des mutations impliquées dans la mucoviscidose en France ;

- au 4^e trimestre 2004, le dosage de la TIR à J21, pour les enfants dont la biologie moléculaire s'était révélée négative, a été limité aux enfants dont la TIR à J3 était supérieure à 100 µg/l. D'après l'AFDPHE, entre 2004 et 2005, ce changement d'algorithme a permis, d'une part, de diminuer de 20,8 % le nombre de dosages de la TIR au-dessus du seuil à J3 et donc le nombre d'analyses de biologie moléculaire réalisées, tout en augmentant, d'autre part, de 13,5 % la part d'analyses de biologie moléculaire « positives » (comportant au moins une des 30 mutations du kit de dépistage) parmi les analyses réalisées. Le nombre de nouveau-nés pour lesquels un contrôle de la TIR à J21 devait être demandé a diminué de 80,4 %. La part des nouveau-nés convoqués en CRCM pour réaliser un test de la sueur est passée de 0,14 % à 0,01 % (135).

L'impact de l'introduction de ces nouvelles mutations dans le kit de dépistage, sur l'identification de formes modérées de la maladie ou de porteurs sains n'a pas été mesuré (137).

3. L'état des pratiques françaises

3.1. Description générale des enquêtes auprès des acteurs du dépistage

Afin de décrire les pratiques des acteurs du dépistage, un recueil de données non collectées habituellement a été mis en place par la Haute Autorité de Santé.

Des questionnaires (présentés en annexe) ont été élaborés pour les maternités, services de néonatalogie et de réanimation néonatale, pour les associations régionales pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (ARDPHE), et pour les centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM) à partir des cahiers des charges rédigés au moment de la mise en place du programme national. Tous les questionnaires comportaient des questions ouvertes sur les difficultés que les acteurs peuvent rencontrer au quotidien dans la réalisation du dépistage et l'information des familles et sur la coordination avec d'autres acteurs. Un espace était également prévu pour proposer des améliorations.

Il a été convenu avec le groupe de travail de ne pas réaliser d'enquête auprès des laboratoires de biochimie et de biologie moléculaire, compte tenu des contrôles qualité déjà très encadrés auxquels ils sont soumis (*voir chapitre : Mise en place du dépistage en France, 2.2.5 et 2.2.6*). Or, la méthodologie utilisée dans l'enquête ne permettait pas de mettre en évidence des différences de pratiques de faible importance.

Par ailleurs, une enquête auprès de familles de patients a été envisagée au début du travail mais elle se heurtait à des difficultés pratiques car il était nécessaire d'identifier des parents d'enfants diagnostiqués avec la mucoviscidose mais également des parents d'enfants « faux positifs » ou d'enfants « négatifs » du dépistage. Les associations de patients ont toutefois été associées aux groupes de travail et de lecture.

3.2. Limites du travail réalisé

Les pratiques françaises ont été analysées grâce à des enquêtes déclaratives auprès des différents acteurs du dépistage, qui par nature, comportent des biais : potentielle non-objectivité des réponses, risques de réponses normatives. Il n'y a pas eu d'observation des pratiques sur le terrain ce qui constitue une limite du travail réalisé par la HAS.

Par ailleurs, dans les enquêtes, certains résultats ne sont pas spécifiques de la mucoviscidose et ne peuvent être distingués du dépistage néonatal national mis en place depuis 35 ans. Nous avons essayé d'en tenir compte dans l'analyse et la présentation des résultats.

3.3. Maternités, néonatalogie et réanimation pédiatrique

3.3.1. Méthodologie

► Les objectifs

L'enquête menée auprès des maternités avait pour objectif d'évaluer le respect du cahier des charges du programme de dépistage systématique de la mucoviscidose chez les nouveau-nés mis en place en 2002, d'identifier les éventuelles difficultés de ce programme et d'envisager, le cas échéant, les moyens de l'améliorer.

► Le questionnaire

Le questionnaire envoyé aux maternités contenait 6 volets relatifs au dépistage de la mucoviscidose :

- l'information des professionnels de santé intervenant dans le dépistage ;
- l'information des parents sur le dépistage ;
- le recueil du consentement des parents pour la biologie moléculaire ;
- la réalisation et l'envoi du prélèvement ;
- les résultats du dépistage ;
- les difficultés liées au dépistage.

Un questionnaire a été envoyé à chaque unité de soins. Ainsi, les maternités de niveau 2 et de niveau 3 ont reçu respectivement 2 et 3 questionnaires, un pour chaque unité.

► La population

La liste des maternités a été transmise par la direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins le 15 novembre 2007. On comptait 652⁴⁶ maternités sur l'ensemble du territoire français (métropole et outre-mer).

Les maternités se distinguent selon leur niveau d'autorisation, leur statut et le nombre d'accouchements qu'elles pratiquent au cours d'une année.

Le niveau d'autorisation des maternités dépend des unités de soins disponibles sur leur site :

- unité d'obstétrique (autorisation de niveau 1) ;
- unité d'obstétrique et de néonatalogie (autorisation de niveau 2) ;
- unité d'obstétrique, de néonatalogie et de réanimation néonatale (autorisation de niveau 3).

Dans la base de données des maternités françaises, 319 maternités soit 51,9 % ont une autorisation de niveau 1, 218 maternités soit 35,5 % ont une autorisation de niveau 2 et 77 maternités soit 12,5 % ont une autorisation de niveau 3⁴⁷.

Concernant le statut des maternités :

- 389 maternités (63,4 %) sont des établissements publics ;
- 35 maternités (5,7 %) sont des établissements participant au service public hospitalier (PSPH) ;

⁴⁶ Trois doublons ont été supprimés au préalable.

⁴⁷ Les établissements n'ayant plus d'autorisation pour une activité obstétrique et exerçant des activités pré- et postnatales dans un « centre périnatal de proximité », soit 38 établissements, ne participent pas au programme de dépistage néonatal et ont donc été exclus de la population de l'enquête.

- 8 maternités (1,3 %) sont des concessions ou des associations au service public ;
- 182 maternités (29,6 %) sont des établissements ne participant pas au service public hospitalier.

En moyenne, les maternités font 1 299 accouchements dans l'année, la médiane étant de 1 080 accouchements.

Le statut et le nombre d'accouchements des maternités varient beaucoup suivant le niveau d'autorisation. En effet, la proportion d'établissements privés passe de 41,4 % dans les maternités de niveau 1, à 22,9 % dans les maternités de niveau 2 et aucune maternité de niveau 3.

Par ailleurs, la proportion de maternités faisant plus de 1 800 accouchements passe de 4,1 % en niveau 1, à 36,7 % en niveau 2 et enfin, 70,1 % en niveau 3.

► L'échantillon

L'échantillonnage porte sur 614 maternités et prend en compte le niveau d'autorisation de la maternité, son statut et le nombre d'accouchements effectués dans l'année.

Le statut des maternités a été regroupé en deux critères : les établissements publics et participant au service public hospitalier⁴⁸ appelés « établissements publics » dans la suite du document d'une part et les établissements privés d'autre part.

Le nombre d'accouchements a été transformé en une variable catégorielle : moins de 600 accouchements, de 600 à 1 000 accouchements, de 1 000 à 1 800 accouchements, plus de 1 800 accouchements et les non-réponses⁴⁹.

L'échantillon est représentatif de l'ensemble des maternités sur les trois critères énoncés ci-dessus⁵⁰.

La méthode d'échantillonnage utilisée est un plan de sondage aléatoire stratifié ; 22 strates (sous-populations) homogènes sont créées⁵¹. Dans chaque strate, un échantillon est tiré aléatoirement, sachant que les tirages sont indépendants les uns des autres.

Le taux de sondage est identique pour l'ensemble des strates, ce qui permet de réaliser une allocation proportionnelle⁵². Le taux de sondage est fixé à 15 % dans chaque strate, ce qui implique que la taille attendue de l'échantillon est d'environ 100 maternités.

La méthode mise en œuvre a permis d'obtenir un échantillon de 104 maternités.

Dans l'échantillon, 53 maternités (51 %) ont une autorisation de niveau 1, 37 (35,6 %) une autorisation de niveau 2 et 14 (13,5 %) une autorisation de niveau 3. La répartition des maternités de niveau 1, 2 et 3 selon leur statut est présentée dans le tableau 11.

⁴⁸ Ou concession/association au service public.

⁴⁹ La non-réponse correspond aux maternités dont le nombre d'accouchements n'était pas connu.

⁵⁰ En posant comme hypothèse que les maternités ont des caractéristiques et des comportements vis-à-vis du dépistage différents selon le niveau d'autorisation, le statut et le nombre d'accouchements effectués.

⁵¹ Le nombre théorique de strates est de 30 mais certaines strates ne contenaient pas de maternités.

⁵² Même dans le cas d'une allocation proportionnelle, les taux de sondage effectifs sont rarement égaux dans le logiciel SAS à cause des arrondis nécessaires. En effet, SAS calcule l'effectif de l'échantillon en arrondissant à l'unité supérieure le produit : taux de sondage*taille de la strate. Il ajuste en conséquence la valeur de la probabilité d'inclusion.

Tableau 11. Répartition des maternités selon le statut.

Effectif Pourcentage ligne	Établissement privé	Établissement public
Maternité de niveau 1	22 41,51 %	31 58,49 %
Maternité de niveau 2	10 27,03 %	27 72,97 %
Maternité de niveau 3	0	14 100 %
Total	32 30,77 %	72 69,23 %

La répartition des maternités de niveau 1, 2 et 3 selon le nombre d'accouchements est présentée dans le tableau 12.

Tableau 12. Répartition des maternités selon le statut.

Effectif Pourcentage ligne	Non-réponse	Moins de 600 acc.	De 600 à 1 000 acc.	De 1 000 à 1 800 acc.	Plus de 1 800 acc.
Maternité de niveau 1	1 1,89 %	17 32,08 %	19 35,85 %	13 24,53 %	3 5,66 %
Maternité de niveau 2	1 2,70 %	2 5,14 %	7 18,92 %	14 37,84 %	13 35,14 %
Maternité de niveau 3	2 14,29 %	1 7,14 %	0	2 14,29 %	9 64,29 %
Total	4 3,85 %	20 19,23 %	26 25 %	29 27,88 %	25 24,04 %

3.3.2. Résultats

Le questionnaire a été envoyé le 17 décembre 2007 à 104 services de maternité, 51 services de néonatalogie et 14 services de réanimation néonatale.

Parmi les maternités, 66 ont complété le questionnaire et 2 avaient fermé au cours de l'année ; 24 services de néonatalogie et 2 services de réanimation néonatale ont complété le questionnaire ; 1 service de néonatalogie et 1 service de réanimation néonatale avaient fermé au cours de l'année.

Le questionnaire a été renvoyé le 1^{er} février 2008 aux non-répondants (36 services de maternité, 26 services de néonatalogie et 11 services de réanimation néonatale).

Après la relance, 29 maternités ont renvoyé le questionnaire et 1 avait fermé au cours de l'année ; 14 services de néonatalogie et 4 services de réanimation néonatale ont complété le questionnaire.

Les résultats portent donc sur 95 services de maternité (91,3 % de l'échantillon), 38 services de néonatalogie (74,5 %) et 6 services de réanimation néonatale (42,9 %).

Le taux de réponse des services de maternité et des services de néonatalogie peut être jugé comme satisfaisant. En revanche, le taux de réponse des services de réanimation néonatale est insuffisant ; ces résultats ne sont pas validés.

Les résultats sont présentés pour les maternités. Pour plus de lisibilité, les résultats concernant la néonatalogie et la réanimation néonatale ne sont présentés que lorsqu'ils diffèrent des maternités.

Parmi les maternités de niveau 1, 94,3 % ont répondu contre 89,2 % pour les maternités de niveau 2 et 85,7 % pour les maternités de niveau 3.

Les établissements privés ont davantage répondu au questionnaire : leur taux de réponse est de 93,7 % contre 90,3 % pour les établissements publics.

Les maternités réalisant moins de 600 accouchements ont répondu à 85 %. Ce taux est de 92,3 % pour les maternités ayant réalisé de 600 à 1 000 accouchements, de 96,5 % pour les maternités ayant réalisé de 1 000 à 1 800 accouchements et de 92 % pour les maternités ayant réalisé plus de 1 800 accouchements.

Les maternités n'ayant pas répondu au questionnaire ne peuvent pas être considérées comme différentes de celles ayant répondu. Les deux populations sont comparables (d'après le test du Chi-2) sur le niveau d'autorisation, le statut de l'établissement et le nombre d'accouchements.

Par ailleurs, un modèle logistique⁵³ indique qu'aucune de ces trois variables (niveau d'autorisation, statut et nombre d'accouchements) ne permet d'expliquer la non-réponse.

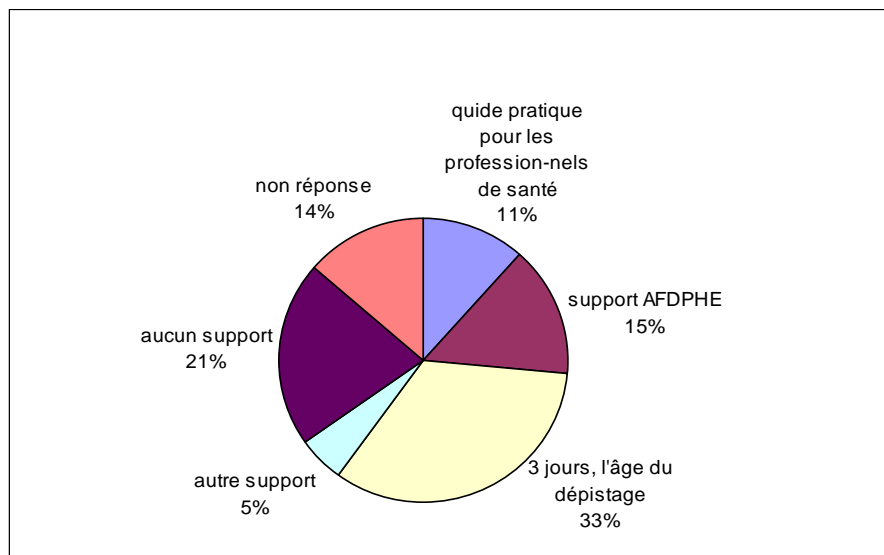
Les répondants et les non-répondants de services de néonatalogie et de réanimation néonatale sont également comparables sur les trois critères.

► L'information des professionnels de santé

Globalement, les professionnels de santé déclarent disposer de peu de supports d'information sur le dépistage néonatal de la mucoviscidose.

Le guide pratique sur le dépistage néonatal « Dépister pour des enfants en bonne santé » préparé par l'AFDPHE a pour objectif d'aider dans leur travail quotidien les professionnels participant aux programmes de dépistage.

Répartition des supports d'information à destination des professionnels pour les services de maternité



Parmi les services de maternité, 11,5 % (n = 11) déclarent spontanément disposer de ce guide. Ce taux est de 7,9 % pour les services de néonatalogie et nul pour les

⁵³ Le modèle cherche à expliquer la non-réponse par des variables disponibles sur l'ensemble de la population. Ce modèle n'étant pas significatif, aucune des variables n'est significative.

services de réanimation néonatale ; 14,7 % des services de maternité (n = 14) déclarent disposer d'un support édité par l'AFDPHE, sans précision.

Le dépliant édité par l'AFDPHE pour les parents « 3 jours, l'âge du dépistage » est cité par 33,7 % (n = 32) des répondants comme seul support d'information à destination des professionnels de santé.

Parmi les services de néonatalogie et de réanimation néonatale, ces taux sont encore plus élevés : respectivement 52,6 % et 66,7 % déclarent ne disposer que de ce dépliant.

D'autres supports (revues, ouvrages...) sont déclarés par 5 % des services de maternité.

Par ailleurs, 21 % des services de maternité (n = 20), 15,8 % des services de néonatalogie et 33,3 % des services de réanimation néonatale déclarent n'avoir aucun support d'information à destination des professionnels impliqués dans le dépistage de la mucoviscidose.

Il existe un protocole écrit décrivant la réalisation du dépistage de la mucoviscidose dans 25 % de services de maternité.

Les professionnels de santé informés sur le dépistage

Dans de nombreux questionnaires, une réponse n'était donnée que pour certains professionnels. Cette non-réponse peut être interprétée comme la non-délivrance de l'information ou, plus vraisemblablement, comme la non-participation de ces professionnels au programme de dépistage. Il apparaît en effet que, selon l'établissement, les professionnels participant au dépistage ne sont pas les mêmes.

Le taux de non-réponse est relativement élevé pour les puéricultrices (39 %), pédiatres (40 %) et infirmières (44 %).

Les pourcentages décrivant l'activité sont présentés parmi les répondants.

Dans les services de maternité, les puéricultrices sont 43,1 % à recevoir une information sur le dépistage néonatal en général et les pédiatres sont 36,8 % à recevoir une information à la fois sur le dépistage néonatal mais aussi sur le dépistage spécifique de la mucoviscidose ; 45,3 % des infirmières reçoivent une information sur le dépistage néonatal en général.

Dans les services de néonatalogie, les auxiliaires puéricultrices sont 41,9 % à recevoir une information sur le dépistage néonatal en général, ce taux est de 42,4 % pour les infirmières.

En revanche, les sages-femmes, auxiliaires puéricultrices et infirmières ne reçoivent aucune information dans, respectivement, 57,1 %, 38,7 % et 36,4 % des cas.

Les acteurs chargés de délivrer l'information aux professionnels de santé

Concernant le dépistage néonatal en général, l'information est délivrée, dans 49 % des services de maternité, par une autre institution que l'établissement. Il s'agit principalement de l'AFDPHE et des associations régionales.

Dans les services de néonatalogie, cette information est délivrée dans 76 % des cas par l'établissement lui-même.

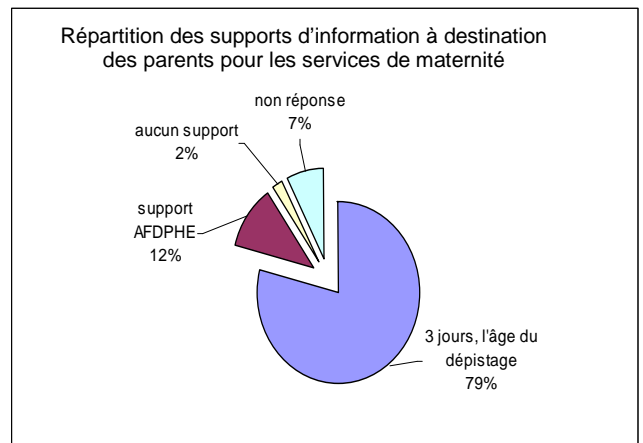
Concernant le dépistage spécifique de la mucoviscidose, l'information est délivrée, dans 53,5 % des services de maternité, par l'établissement lui-même. Lorsque c'est une autre institution qui s'en charge, il s'agit généralement de l'AFDPHE et des associations régionales.

Lorsque l'information sur le dépistage néonatal et de la mucoviscidose est délivrée par l'établissement, c'est le pédiatre qui transmet le plus souvent l'information aux autres professionnels de santé (dans 69,6 % des services de maternité et 83,3 % des services de néonatalogie).

► L'information des parents

La grande majorité des services (93,7 %) déclarent mettre toujours à la disposition des parents un support d'information adapté sur le dépistage de la mucoviscidose.

Le dépliant « 3 jours, l'âge du dépistage » est élaboré par l'AFDPHE afin d'expliquer aux parents le programme national de dépistage et les maladies dépistées. Il est cité spontanément par 79 % des services de maternité, 68 % des services de néonatalogie et 66,7 % des services de réanimation néonatale ; 11,6 % des services de maternité (n = 11) déclarent mettre à la disposition des parents les supports d'information de l'AFDPHE, sans précision. Il s'agit probablement du dépliant « 3 jours, l'âge du dépistage ».



Deux services de maternité (2,1 %) ne déclarent aucun support pour informer les parents.

Les professionnels de santé chargés de délivrer l'information aux parents

La question portait volontairement sur le professionnel qui délivre l'information « le plus souvent » (une seule réponse possible). Malgré cette restriction, 32,6 % des services de maternité ont répondu que cette information sur le dépistage de la mucoviscidose était délivrée par plus d'un professionnel de santé. Il s'agit le plus souvent d'une puéricultrice ou d'un pédiatre, associés à une auxiliaire puéricultrice, une infirmière ou une sage-femme. Dans 35,5 % des cas de réponse multiple, l'information aux parents est déclarée comme délivrée par 3 professionnels différents.

Par ailleurs, dans les services de maternité et lorsqu'un seul professionnel est cité, la sage-femme est déclarée comme chargée de transmettre le plus souvent l'information aux parents (26,3 % des cas), suivie de la puéricultrice (23,1 %) et de l'auxiliaire puéricultrice (14,7 %).

Pour chaque questionnaire, nous avons recherché si le professionnel qui était déclaré comme celui délivrant l'information le plus souvent avait lui-même reçu une information sur le dépistage.

Lorsque les sages-femmes transmettent l'information aux parents, il est déclaré par 38,1 % des services concernés qu'elles ne reçoivent aucune information, par 33,3 % qu'elles reçoivent une information sur le dépistage néonatal en général et par 23,8 % qu'elles reçoivent une information à la fois sur le dépistage néonatal en général et sur le dépistage de la mucoviscidose.

Lorsque les puéricultrices informent les parents, il est déclaré qu'elles ne reçoivent aucune information dans 37,1 % des cas, et une information sur le dépistage néonatal en général dans 45,7 % de cas. Les auxiliaires puéricultrices sont

également nombreuses à ne pas recevoir d'information : 38,2 % des auxiliaires informant les parents ne reçoivent pas elles-mêmes d'information.

Dans les services de néonatalogie, l'information est délivrée aux parents par plus d'un professionnel dans 63,2 % des cas. Il s'agit principalement d'une puéricultrice et d'une infirmière. Il en est de même dans les services de réanimation néonatale. Dans les services où un seul professionnel est chargé de transmettre l'information aux parents, il s'agit principalement d'une puéricultrice.

Quand l'information est-elle transmise aux parents ?

Avant l'accouchement, 48 % des services de maternité déclarent informer *parfois* les parents, 21,1 % le font *souvent* et 25 % ne le font *jamais*.

Entre l'accouchement et le prélèvement, 51,8 % des services de maternité informent *toujours* les parents sur le dépistage de la mucoviscidose, 25,9 % le font *souvent* et 19,7 % le font *parfois*.

Au moment du prélèvement, 69,3 % des services de maternité informent *toujours* les parents et 14,7 % le font *parfois*.

Afin d'évaluer si un temps de réflexion était respecté entre l'information et le prélèvement, nous avons regardé si, parmi les maternités qui fournissent toujours une information au moment du prélèvement, cette information était également délivrée entre l'accouchement et le prélèvement ou même avant l'accouchement. Le résultat est présenté dans le tableau 13.

Tableau 13. Transmission de l'information relative au dépistage.

L'information est toujours transmise aux parents au moment du prélèvement		Pourcentage
Une information est délivrée entre l'accouchement et le prélèvement	Jamais	5,3 %
	Parfois	18,4 %
	Souvent	39,5 %
	Toujours	36,8 %
Une information est délivrée avant l'accouchement	Jamais	27,6 %
	Parfois	44,8 %
	Souvent	24,1 %
	Toujours	3,4 %

Ainsi, 36,8 % des services de maternité qui déclarent informer *toujours* les parents au moment du prélèvement le font également *toujours* entre l'accouchement et le prélèvement et 39,5 % le font *souvent*.

Il apparaît que 5,3 % des services de maternité déclarent n'informer *toujours* les parents qu'au moment du prélèvement et que 18,4 % ne déclarent les informer *souvent* qu'au moment du prélèvement.

La procédure est relativement la même dans les services de néonatalogie : 59,4 % des parents sont *toujours* informés entre l'accouchement et le prélèvement, 65,5 % le sont *toujours* au moment du prélèvement. Parmi ces derniers, 86,7 % sont *souvent* voire *toujours* informés également entre l'accouchement et le prélèvement.

► La pratique du dépistage de la mucoviscidose

Le recueil du consentement des parents

Le consentement des parents est *toujours* recueilli dans 98,9 % des services de maternité et 94,6 % des services de néonatalogie⁵⁴. Respectivement 1,1 % et 5,4 % de ces services déclarent recueillir *souvent* l'accord des parents.

Le consentement d'au moins un des deux parents est *toujours* recueilli dans 97,8 % des services de maternité. Le consentement des deux parents est *parfois* recueilli dans 53,8 % des services et *souvent* dans 35,4 % des services. Les taux sont relativement identiques pour les services de néonatalogie.

Le consentement des parents est recueilli le plus souvent par la puéricultrice (29,8 % des maternités), par la sage-femme (27,7 % des maternités) ou par l'auxiliaire puéricultrice (23,4 %).

Dans 17,9 % des services de maternité, le consentement n'est pas recueilli par un seul professionnel : il s'agit le plus souvent d'une puéricultrice et d'une auxiliaire puéricultrice.

De fait, les professionnels de santé recueillant le consentement des parents sont différents dans les services de néonatalogie. En effet, la puéricultrice recueille l'accord des parents dans 35,1 % des services et deux professionnels sont chargés de ce recueil dans 21 % des services : la puéricultrice et l'infirmière.

Le consentement des parents est *toujours* recueilli entre l'accouchement et le prélèvement dans 50 % des services de maternité et *toujours* au moment du prélèvement dans 73,9 % de services.

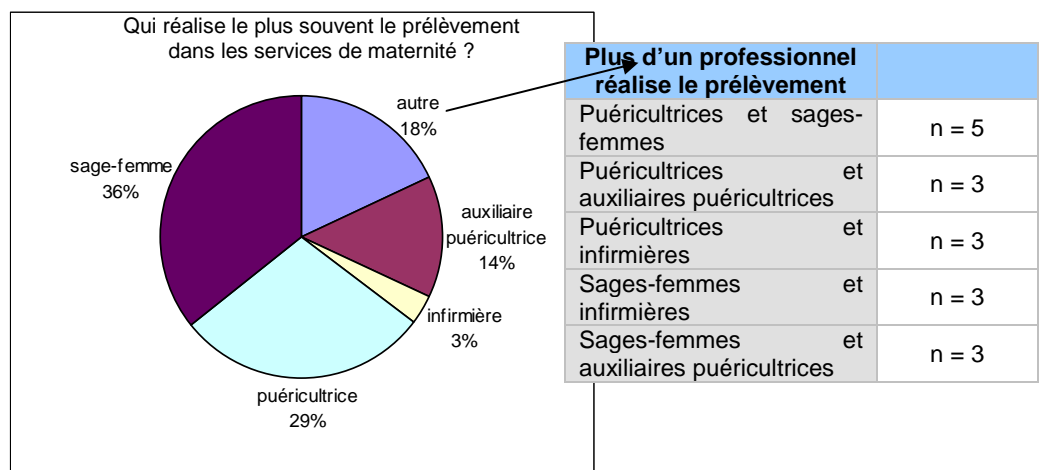
Parmi les services de maternités qui demandent *toujours* l'accord des parents au moment du prélèvement, 33,3 % le font aussi *parfois* et 33,3 % le font *souvent* entre l'accouchement et le prélèvement.

Toujours parmi ces maternités, 25 % ne recueillent le consentement des parents qu'au moment du prélèvement. Ce taux est de 11,1 % dans les services de néonatalogie.

La réalisation et l'envoi du prélèvement

Le prélèvement est réalisé dans 36,1 % des services de maternité par une sage-femme et dans 28,7 % des services par une puéricultrice.

De même que l'information des parents et le recueil du consentement, le prélèvement peut être effectué par plus d'un professionnel ; 17,8 % des services de maternité sont concernés.



⁵⁴ Le consentement des parents est recueilli dans 97,2 % des cas sur le carton de prélèvement.

Lorsque les sages-femmes sont déclarées comme réalisant le prélèvement, dans 45,4 % de cas, elles n'ont eu aucune information sur le dépistage et 27,3 % ont été informées sur le dépistage néonatal en général. Lorsque les puéricultrices sont déclarées comme réalisant le prélèvement, elles sont moins nombreuses à ne pas recevoir d'information (25 %). Il en est de même pour les auxiliaires puéricultrices (23,1 % ne reçoivent pas d'information).

Dans les services de néonatalogie, le prélèvement est réalisé dans 52,6 % des cas par plus d'un professionnel : il s'agit la plupart du temps (85 % des cas) d'une puéricultrice et d'une infirmière.

Le prélèvement est réalisé dans 80 % des services de maternité 3 jours après la naissance. Les autres services le font à 3 ou 4 jours, rarement jusqu'à 5 jours ou encore après 3 jours d'alimentation⁵⁵.

Dans 26,4 % des services de maternité, l'établissement déclare n'organiser aucune sortie de la mère et du nouveau-né avant la réalisation du prélèvement. Si la mère et le nouveau-né sortent de l'établissement avant la date du prélèvement, 50,6 % de services déclarent que le dépistage sera effectué dans le même établissement à l'occasion d'une consultation de contrôle, tandis que 23 % déclarent que le prélèvement sera effectué par un professionnel extérieur à l'établissement.

Les raisons pour lesquelles le prélèvement n'est pas effectué

Les services de maternités déclarent pour 10,5 % d'entre eux ne pas réaliser de dépistage systématique de la mucoviscidose chez les nouveau-nés présentant un *ileus meconial*. Ce taux s'explique très probablement par le transfert de ces enfants dans un autre service avant J3. Le dépistage est alors réalisé dans le service accueillant l'enfant après le transfert ; tous les services de néonatalogie et de réanimation pédiatrique déclarent en effet réaliser le dépistage chez les enfants présentant un *ileus meconial*.

D'autres circonstances dans lesquelles le prélèvement n'est pas fait ont été déclarées par 32,6 % des services de maternité et 33,3 % des services de néonatalogie. Ces autres raisons sont les suivantes :

- refus des parents (n = 23) ;
- enfants transférés avant J3 (n = 14) ;
- sortie contre avis médical avant J3 (n = 2).

L'envoi des prélèvements

Les prélèvements sont déclarés comme envoyés à l'ARDPHE tous les jours par 89,5 % des services de maternité. Une maternité a indiqué envoyer les cartons tous les deux ou trois jours.

Les services de maternité déclarent envoyer à 82,6 % les prélèvements par la poste, ce qui ne permet pas l'envoi des échantillons le week-end.

Les autres services transportent eux-mêmes les échantillons (11,9 %), ont recours à un transporteur type coursier ou bénéficient d'un transport organisé par l'association régionale.

⁵⁵ Le prélèvement à 3 jours d'alimentation n'est significatif qu'en néonatalogie (11,4 % de réponses).

► Les résultats du dépistage

La liste des nouveau-nés ayant participé au dépistage est reçue par 80,8 % des services de maternité. Ce taux est seulement de 76,3 % pour les services de néonatalogie et de 50 % dans les services de réanimation néonatale.

Parmi ceux qui reçoivent les listes de nouveau-nés testés, 82,7 % des services de maternités déclarent vérifier si les enfants dépistés dans le service apparaissent bien sur la liste. En revanche, 44,8 % des services de néonatalogie déclarent ne pas faire cette vérification.

► Les difficultés liées au dépistage

Globalement, les services de maternité rencontrent peu de difficultés au cours du processus de dépistage de la mucoviscidose. Parmi les services de maternité qui font part de difficultés, on note des différences significatives⁵⁶ selon le niveau d'autorisation : 90 % des services de maternités de niveau 3 soulèvent au moins une difficulté, contre 66 % des services de niveau 2 et 45 % des services de niveau 1.

Les difficultés déclarées sont quasiment toujours mineures et concernent principalement l'information des parents et le recueil du consentement. Ces difficultés sont décrites dans le tableau 14.

Tableau 14. Difficultés déclarées par les maternités.

	% pas de difficultés	% difficultés peu importantes	% difficultés (très) importantes
L'information des parents	69,5	27,4	3,2
Le recueil du consentement	71,3	26,6	2,1
La réalisation du prélèvement	86,3	13,7	0
L'envoi des échantillons	80,7	17,2	2,1
La gestion administrative	79,6	17,2	3,2
La coordination avec l'ARDPHE	90,4	7,5	2,1

L'information des parents

On note des différences significatives⁵⁷ entre les services de maternité : les services de maternité de niveau 3 déclarent davantage de difficultés liées à l'information des parents que les autres services. Ce sont les services de maternité de niveau 1 qui déclarent le moins de difficultés.

La principale difficulté à laquelle sont confrontés les professionnels de santé lorsqu'ils informent les parents est la barrière de la langue (13 services de maternité). Deux services de maternité de niveau 2 et 3 ont d'ailleurs considéré qu'il s'agissait d'une difficulté importante voire très importante (« parents multiethniques, non francophones »).

Certains expriment ainsi le besoin d'avoir un traducteur quand les parents ne parlent pas français.

L'autre inquiétude soulevée par les services de maternité est le manque d'information des professionnels (2 services de maternité de niveau 1).

Un service de néonatalogie soulève une autre difficulté due à l'éloignement des parents du lieu d'hospitalisation.

⁵⁶ Le test du Chi-2 est appliqué aux deux variables : niveau d'autorisation du service de maternité, le fait d'avoir soulevé au moins une difficulté (sans tenir compte de l'importance de la difficulté). Le test du Chi-2 est significatif (p-value < 5 %).

⁵⁷ Le test du Chi-2 est significatif (p-value < 5 %).

Le recueil du consentement

Les services de maternité ayant indiqué des difficultés pour recueillir le consentement se distinguent selon leur niveau d'autorisation : les services de maternité de niveau 3 déclarent davantage de difficultés liées au recueil du consentement des parents.

Les difficultés déclarées dans le recueil du consentement sont les suivantes :

- refus du test génétique, inquiétude sur le terme « génétique » de la part des parents (n = 2) ;
- refus de signer des parents (n = 2) ;
- barrage de la langue (n = 5) ;
- impossibilité de certaines mères de signer (« convention du couple ») (n = 1) ;
- les parents ne comprennent pas l'importance du recueil de leur autorisation pour un test génétique, ils ne comprennent pas ce que l'on fait à l'enfant (n = 1) ;
- négligence des parents (n = 1) ;
- recueil du consentement des deux parents (difficulté importante) (n = 1) ;
- éloignement du lieu d'hospitalisation.

La réalisation du prélèvement

Quelques services indiquent des difficultés (peu importantes) dues à la technique de prélèvement : « le pied est froid, la goutte de sang n'est pas assez grosse et certains professionnels sont réticents à faire le prélèvement au talon », « recueil parfois difficile donc insuffisant ».

D'autre part, un service de maternité indique des difficultés lorsque les parents repartent au domicile avant d'avoir effectué le prélèvement.

Par ailleurs, un service de néonatalogie rencontre quelques difficultés dans la réalisation du prélèvement car il nécessite du matériel adapté et du personnel formé.

L'envoi des échantillons

Dans les maternités, 9 services de niveau 1, 6 services de niveau 2 et 3 services de niveau 3 expriment une difficulté pour envoyer les échantillons.

Les difficultés évoquées concernent la modalité de transport : « circuit « poste » peu sécurisé », « pertes d'échantillons » et « absence d'envoi les week-ends et jours fériés ».

La gestion administrative

Les difficultés rencontrées sont liées au retour des listes et à la vérification de la liste des nouveau-nés, qui nécessitent beaucoup de temps.

La coordination avec l'ARDPHE

Certains services de maternités rencontrent des difficultés pour gérer le stock de buvards, brochures d'information et carton de prélèvement.

Les autres difficultés rencontrées par les services

Deux autres difficultés ont été spontanément évoquées, chacune par un service de maternité :

- le temps nécessité par l'information de parents lorsqu'un enfant est hétérozygote⁵⁸ ;
- le manque d'informations directement à destination des professionnels.

⁵⁸ L'information des parents d'enfants hétérozygotes ne relève en principe pas des maternités.

► Conclusion

Il ressort de l'enquête de pratiques que le dépistage suscite notamment peu de difficultés dans les maternités, services de réanimation néonatale et de réanimation pédiatrique pour les professionnels qui le mettent en œuvre.

On constate que le panel de professionnels de santé impliqués dans le dépistage est assez large dans les services de maternité. En effet, un seul professionnel n'est pas responsable de l'ensemble de la procédure de dépistage. Ce sont souvent plusieurs professionnels qui agissent ensemble et ces professionnels varient d'un établissement à l'autre.

En revanche, sans surprise, les professionnels concernés dans les services de néonatalogie sont plus restreints : il s'agit des puéricultrices et des infirmières.

Néanmoins, l'enquête soulève des éléments qui posent question au regard du cahier des charges et doivent conduire à une réflexion :

- l'information des professionnels semble trop souvent limitée à la mise à disposition du dépliant « 3 jours, l'âge du dépistage », destiné aux parents ;
- l'information des parents est difficile dans certaines circonstances (information insuffisante ou peu adaptée, non comprise des parents, barrière de la langue) ;
- l'enquête permet de remarquer que le délai laissé aux parents à la fois pour être informés mais aussi pour réfléchir et donner leur consentement est parfois court. En effet, 18,4 % des services ne délivrent souvent l'information qu'au moment du prélèvement et 5,3 % ne délivrent toujours l'information qu'au moment du prélèvement ;
- selon certains acteurs, l'envoi des échantillons soulève quelques difficultés ;
- enfin, l'enquête révèle que l'exhaustivité des naissances parmi les nouveau-nés testés n'est pas systématiquement assurée par les maternités (liée à la non-réception des listes pour certaines maternités ou à la non-vérification de ces listes pour d'autres).

La méthodologie de l'enquête permet d'identifier les difficultés du dépistage ressenties par les acteurs. Elle ne permet pas d'en évaluer précisément l'importance.

3.4. Les associations régionales pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant

3.4.1. Méthodologie

Le questionnaire envoyé aux ARDPHE contenait 6 volets concernant :

- l'information des personnels de maternité, de néonatalogie et de réanimation néonatale intervenant dans le dépistage ;
- la pratique du dépistage : envoi des cartons de prélèvement, délai pour obtenir les résultats, prescription de l'analyse moléculaire ;
- la transmission des résultats de l'analyse génétique ;
- la conservation des documents ;
- le suivi des patients ;
- les difficultés liées au dépistage.

L'interrogation des ARDPHE est exhaustive : le questionnaire a été envoyé aux 23 associations régionales.

3.4.2. Résultats

Le questionnaire a été envoyé le 3 janvier 2008 à 23 associations régionales ; 19 questionnaires ont été reçus. Le questionnaire a été renvoyé le 7 février 2008 aux 4 non-répondants ; 1 a été reçu.

Les données de 20 questionnaires ont donc été analysées⁵⁹.

Il est apparu, lors de l'analyse des résultats, que certaines questions n'avaient pas été comprises de la même façon par tous les répondants, rendant difficile leur interprétation. Ces réponses ne sont pas présentées dans ce document et peuvent être retrouvées dans les questionnaires disponibles en annexe.

► L'information des professionnels de maternité, néonatalogie et de réanimation néonatale intervenant dans le dépistage

Dix-neuf ARDPHE sur 20 déclarent que les professionnels de leur région reçoivent une information sur le dépistage néonatal en général et 15 déclarent qu'ils reçoivent également une information spécifique sur le dépistage de la mucoviscidose. Les professionnels n'ayant pas d'information sur le dépistage néonatal en général (1 région) reçoivent une information spécifique sur le dépistage de la mucoviscidose.

Lorsque les ARDPHE déclarent transmettre elles-mêmes l'information aux professionnels de santé (n = 19), elles le font dans différents cadres :

- 7 ARDPHE transmettent l'information aux professionnels lors de sessions organisées directement dans les services réalisant le dépistage ; parmi elles, 3 ARDPHE transmettent également l'information lors d'échanges téléphoniques, de réunions, de séminaires, du site Internet et des dépliants de l'AFDPHE ;
- 4 ARDPHE transmettent l'information aux professionnels lors de sessions organisées au sein même de l'ARDPHE ; parmi elles, 2 ARDPHE utilisent également comme support des affiches, documents papier et contacts téléphoniques ou encore la journée annuelle de sensibilisation aux dépistages ;
- 2 associations utilisent les deux types de sessions (directement dans les services et au sein de l'ARDPHE), dont une qui utilise également l'assemblée générale annuelle pour informer les professionnels ;
- enfin, 6 ARDPHE transmettent l'information sous forme de bulletins d'information et de brochures (4 associations) mais aussi lors de l'assemblée générale annuelle et par les médecins du CRCM lors des « journées de pédiatrie ».

Lorsque les ARDPHE déclarent transmettre elles-mêmes l'information aux professionnels (19 régions), cette information s'adresse dans la plupart des cas (18 régions) aux puéricultrices, pédiatres et sages femmes ; 13 ARDPHE transmettent l'information aux infirmières et 7 aux internes. Des associations déclarent également transmettre l'information aux gynécologues, aux chefs de services, cadres de santé et pédiatres, aux techniciens de laboratoire, aux auxiliaires puéricultrices et aux obstétriciens.

► La pratique du dépistage

Le dosage de la TIR est normal

Lorsque le dosage de la TIR est normal, 13 ARDPHE transmettent le résultat aux maternités. Elles sont 2 à le transmettre également à l'AFDPHE dont une qui le

⁵⁹ L'association régionale de la Guadeloupe a renvoyé le questionnaire bien qu'elle n'ait commencé le dépistage qu'au 1^{er} janvier 2008 à titre expérimental : les données sont donc incomplètes, seule la première partie des questions (informations des personnels des maternités) a pu être renseignée. Ainsi, les résultats portent sur 20 ARDPHE pour le premier volet de l'enquête et sur 19 pour les autres données.

transmet aussi au CRCM. Une association déclare le transmettre à la fois à la maternité, aux parents et au médecin désigné par les parents.

Le dosage de la TIR est élevé

Lorsque le dosage de la TIR est élevé, le résultat est transmis en l'état dans 10 ARDPHE : 3 associations le transmettent au CRCM (une l'envoie également à la maternité), 2 associations le transmettent au président de l'AFDPHE, 2 au secrétariat de l'ARDPHE et 3 au laboratoire de biologie moléculaire.

L'analyse de biologie moléculaire

L'analyse de biologie moléculaire est prescrite par le président (médecin) de l'association dans 12 ARDPHE, par un médecin de l'association dans deux régions, par les pédiatres du CRCM dans deux régions. Trois autres réponses ont été recueillies : le secrétariat de l'ARDPHE, un ingénieur et « la médecine nucléaire avec des ordonnances présignées par le médecin référent de l'ARDPHE ».

Cette prescription est réalisée le jour même dans 15 ARDPHE (79 %), les autres associations prescrivent l'analyse de biologie moléculaire entre un et sept jours après avoir pris connaissance du résultat d'une TIR élevée.

Dix ARDPHE reçoivent les résultats de cette analyse plus de 15 jours après l'envoi du prélèvement, 7 associations les reçoivent de 7 à 15 jours après l'envoi et une association les reçoit moins d'une semaine après l'envoi.

► **La transmission des résultats de l'analyse génétique**

Dans l'enquête de pratiques, une partie seulement des ARDPHE déclarent transmettre le résultat de l'analyse de biologie moléculaire à l'AFDPHE ; ces déclarations sont contradictoires avec l'activité de l'AFDPHE, qui s'efforce de recueillir l'ensemble des résultats auprès des structures régionales.

Lorsqu'aucune mutation n'est retrouvée

Si aucune mutation responsable de la mucoviscidose n'a été retrouvée, 11 ARDPHE (65 %) déclarent transmettre le résultat à l'AFDPHE, et ceci tous les trimestres. Le résultat est également transmis à la maternité (6 ARDPHE) et au CRCM (6 ARDPHE).

Lorsque les parents sont contactés afin de réaliser un deuxième prélèvement de sang, c'est la maternité (médecin, sage-femme, puéricultrice ou responsable du dépistage) qui les contacte dans 8 régions, l'association régionale dans 7 régions, le pédiatre du CRCM ou de la maternité dans une région, le secrétariat de l'ARDPHE dans une région et enfin le médecin coordinateur dans une région.

14 ARDPHE reçoivent les résultats de ce deuxième test entre 1 et 7 jours après l'envoi du prélèvement, 2 associations les reçoivent le jour même et 3 associations les reçoivent plus d'une semaine après l'envoi du prélèvement.

Lorsque la TIR est anormale, le résultat de ce deuxième prélèvement est transmis au CRCM (18 ARDPHE). Lorsque le résultat de la TIR est normal, il est transmis aux parents directement (7 ARDPHE), au médecin désigné par les parents (7 ARDPHE), à la maternité (5 ARDPHE) et au CRCM (3 ARDPHE).

Lorsque le résultat normal d'un deuxième dosage de la TIR est transmis directement aux parents, il est le plus souvent transmis par courrier (63 %). Dans le cas d'une TIR anormale, le résultat est généralement transmis aux parents à l'occasion d'une consultation spécifique (60 %).

Lorsqu'une mutation est retrouvée

Lorsqu'une mutation a été retrouvée, le résultat est transmis dans tous les cas au CRCM, en général le jour même ou le lendemain. Par ailleurs, 15 associations déclarent envoyer également le résultat à l'AFDPHE tous les trimestres, 9 l'envoient à la maternité, 5 aux parents et 5 au médecin désigné par les parents. Le résultat est le plus souvent annoncé aux parents par le pédiatre du CRCM, à l'occasion d'une consultation spécifique. Lors de cette consultation, deux associations déclarent qu'un médecin de l'ARDPHE peut également être présent, une association cite un psychologue et une autre cite la puéricultrice du CRCM. Une ARDPHE déclare que le médecin du CRCM transmet le résultat aux parents par téléphone.

Lorsque deux mutations sont retrouvées

Lorsque deux mutations ont été retrouvées, le résultat est transmis dans tous les cas au CRCM, en général le jour même ou le lendemain. 16 associations transmettent également le résultat tous les trimestres à l'AFDPHE, 10 l'envoient à la maternité, 6 aux parents et 6 au médecin désigné par les parents. Le résultat est le plus souvent annoncé aux parents par le pédiatre du CRCM, à l'occasion d'une consultation spécifique. Lors de cette consultation, deux associations déclarent qu'un médecin de l'ARDPHE peut également être présent, une association cite un psychologue et une autre cite la puéricultrice du CRCM. Une association déclare que le médecin du CRCM transmet le résultat aux parents par téléphone.

► La conservation des documents et le suivi des patients

La majorité des associations déclare conserver les documents relatifs au dépistage à savoir les cartons de prélèvement, les autorisations parentales, les résultats normaux et anormaux de la TIR et enfin les résultats de la biologie moléculaire. Les résultats de l'enquête sont présentés dans le tableau 15.

Tableau 15. Conservation des éléments du dépistage.

	Nombre d'ARDPHE conservant les éléments	Durée de conservation	Qui conserve les documents lorsque ce n'est pas l'ARDPHE
Cartons de prélèvement	16	1 an ou plus	le laboratoire
Autorisation parentale	18	6 mois ou plus	le laboratoire
Résultats normaux de la TIR	19	1 an ou plus	
Résultats anormaux de la TIR	19	2 ans ou plus	
Résultats de la biologie moléculaire	19	2 ans ou plus	

La majorité des associations déclare conserver les échantillons sous forme papier et électronique ; 15 associations déclarent être parfois sollicitées par les parents pour connaître les résultats, 2 le sont souvent et une très souvent.

► Les difficultés liées au dépistage

Le dépistage génère dans l'ensemble peu de difficultés pour les associations régionales. Les difficultés déclarées, généralement peu importantes, se concentrent sur l'information des professionnels (n = 9), le recueil des données auprès de l'ensemble des acteurs (n = 9) et la coordination avec les établissements de santé (n = 6).

L'information des professionnels

Neuf associations ont déclaré des difficultés concernant l'information des professionnels :

- « dans chaque maternité les intervenants sont multiples (difficulté importante), il serait nécessaire de désigner un responsable » ;
- « l'information des professionnels est variable selon les professionnels et les maternités » ;
- « il faudrait réaliser plus de réunions entre l'association régionale et les acteurs dans les maternités ».

Le recueil des données auprès de l'ensemble des acteurs

Neuf associations ont déclaré rencontrer des difficultés pour recueillir les données auprès de l'ensemble des acteurs, liées à :

- la nécessité de suivre chaque dossier « à problème » par l'ARDPHE (n = 1) ;
- le retour des fiches patient parfois difficile à obtenir de la part des médecins (n = 2).

La coordination avec les établissements de santé

Six associations ont déclaré rencontrer des difficultés peu importantes concernant la coordination avec les établissements de santé.

La coordination avec les laboratoires

Une association a déclaré une difficulté (peu importante) : le délai de rendu des résultats de biologie moléculaire dû au regroupement des examens pour en diminuer les coûts.

La coordination avec l'AFDPHE

Une association régionale indique qu'elle a peu d'échanges avec l'association et que les échanges sont souvent « à sens unique ».

Deux autres difficultés ont été soulevées :

- la difficulté à joindre les parents lorsque les associations ne disposent que des coordonnées de téléphone portable ;
- l'interprétation des résultats de l'analyse de biologie moléculaire parfois difficile.

► **Conclusion**

Les associations régionales rencontrent peu de difficultés dans la mise en place du dépistage et leurs pratiques sont relativement homogènes, notamment sur les modalités de transmission des résultats.

Quelques éléments posent question au regard du cahier des charges. En effet, l'enquête révèle que la prescription de l'analyse de biologie moléculaire est réalisée dans certains cas par un non-médecin (secrétariat, ingénieur, ordonnance présignée). Les difficultés, mineures, soulevées par les associations portent essentiellement sur l'information des professionnels de santé, le recueil de l'information auprès des acteurs du dépistage, et la coordination avec les établissements de santé.

La méthodologie de l'enquête permet d'identifier les difficultés du dépistage ressenties par les acteurs. Elle ne permet pas d'en évaluer précisément l'importance.

3.5. Les centres de ressources et de compétences pour la mucoviscidose

3.5.1. Méthodologie

Le questionnaire envoyé au CRCM contenait 5 volets concernant :

- les résultats reçus par le CRCM ;
- les résultats de l'étude du génotype et les modalités de révélation des résultats ainsi que la réalisation d'examens complémentaires ;
- la gestion des données de suivi des patients atteints de mucoviscidose ;
- la file active de patients et les ressources humaines du CRCM ;
- les difficultés liées au dépistage.

L'interrogation des CRCM est exhaustive : le questionnaire a été envoyé aux 37 CRCM pédiatriques ou mixtes et concernés par le dépistage néonatal (12 centres exclusivement adultes n'étaient pas concernés).

3.5.2. Résultats

Le questionnaire a été envoyé le 3 janvier 2008 à 37 CRCM ; 26 questionnaires ont été reçus. Le questionnaire a été renvoyé le 7 février 2008 aux 11 CRCM restants ; 9 réponses ont été reçues. 35 questionnaires ont donc été analysés.

Il est apparu, lors de l'analyse de résultats, que certaines questions n'avaient pas été comprises de la même façon par tous les répondants, rendant difficile leur interprétation. Ces réponses ne sont pas présentées dans ce document et peuvent être retrouvées dans les questionnaires disponibles en annexe.

► Les résultats reçus par les CRCM

Les CRCM peuvent recevoir les résultats du dépistage de la mucoviscidose à différentes étapes de l'analyse. Tous les centres déclarent recevoir les résultats lorsqu'une ou deux mutations sont détectées chez le nouveau-né, ou encore lorsqu'il n'y a aucune mutation mais que le deuxième dosage de la TIR est élevé. Par ailleurs, 6 centres déclarent recevoir les résultats lorsqu'aucune mutation n'a été retrouvée et que le second dosage de la TIR est normal.

► Les résultats de l'étude du génotype et des examens complémentaires

Lorsque deux mutations sont retrouvées

Lorsque deux mutations ont été retrouvées, les résultats de l'analyse de biologie moléculaire sont transmis directement aux parents dans 34 centres, au médecin désigné par les parents dans 25 centres et à l'AFDPHE dans 17 centres. D'autres acteurs reçoivent également les résultats : l'ARDPHE (n = 4) et le généticien (n = 3).

Lorsque le résultat est transmis aux parents, c'est toujours un médecin du CRCM qui le leur annonce ; 9 centres ont précisé qu'il s'agissait du médecin responsable du CRCM. Dans 33 centres, le résultat est transmis à l'occasion d'une consultation spécifique, un centre déclare transmettre le résultat aux parents par téléphone.

Lors de cette consultation, le médecin du CRCM peut être accompagné d'une infirmière (n = 20), d'un psychologue (n = 6), d'un kinésithérapeute (n = 3), d'une puéricultrice (n = 2) ou d'un généticien (n = 1).

À l'occasion de cette consultation, un conseil génétique est toujours proposé (une non-réponse).

Le test de la sueur est toujours réalisé pour confirmer le diagnostic ; 8 centres ont spontanément déclaré le réaliser deux fois avec deux techniques différentes dans 3 cas ; 6 centres déclarent également réaliser le dosage de l'élastase fécal.

À l'issue de ces examens complémentaires, 12 centres déclarent ne pas retenir le diagnostic de mucoviscidose dans les cas suivants :

- le test de la sueur est normal (n = 2) ;
- le test de la sueur est normal et aucun signe clinique n'est retrouvé (n = 2) ;
- le test de la sueur est normal et au moins une mutation est modérée (n = 2) ;
- le test de la sueur est normal et une mutation R117H (n = 1) ;
- le test de la sueur est intermédiaire (n = 2) ;
- le test de la sueur est intermédiaire et au moins une mutation est modérée (n = 1) ;
- en présence de la mutation R117H (n = 2).

Dans ces cas, 9 CRCM ont précisé le diagnostic retenu, il s'agit d'une forme « frontière » (n = 5), d'une anomalie de la CFTR autre que la mucoviscidose (n = 3), ou d'une hypertrypsiniémie due à une autre cause (n = 1)⁶⁰.

Dans les cas où le diagnostic de mucoviscidose est retenu à l'issue des examens complémentaires, les 35 centres transmettent le résultat directement aux parents. 33 centres transmettent également le résultat au médecin désigné par les parents, 33 le transmettent à l'ARDPHE et 23 le transmettent à l'AFDPHE⁶¹.

Lorsqu'une mutation est retrouvée

Lorsqu'une mutation est retrouvée, les résultats de l'analyse de biologie moléculaire sont transmis de la même façon que lorsque deux mutations sont retrouvées.

Lorsque le résultat est transmis aux parents, c'est toujours un médecin du CRCM qui le leur annonce à l'occasion d'une consultation spécifique (n = 33) ; 8 centres ont précisé qu'il s'agissait du médecin responsable du CRCM.

Lors de cette consultation, le médecin du CRCM peut être accompagné d'une infirmière (n = 16), d'un psychologue (n = 4), d'un généticien (n = 3), d'une puéricultrice (n = 2) ou d'un kinésithérapeute (n = 1).

Lorsque l'analyse de biologie moléculaire conclut à la présence d'une mutation, 34 centres déclarent effectuer des examens complémentaires (une non-réponse). Lorsque ces examens sont cités, il s'agit du test de la sueur (n = 29), d'une analyse de biologie moléculaire chez les parents (n = 7), d'une mesure de l'élastase fécal (n = 4) ou d'une recherche de mutations rares (n = 4).

À l'issue de ces examens complémentaires, les diagnostics suivants peuvent être retenus :

- une mucoviscidose ;
- une forme « frontière » de la mucoviscidose ;
- une pathologie de la CFTR ;
- une carence en vitamines, une déplétion sodée, une hypertrypsiniémie transitoire.

⁶⁰ Dans les cas où le CRCM conclut à une forme frontière, le test de la sueur est normal ou intermédiaire (pour un CRCM). Dans les cas où le diagnostic retenu est une anomalie de la CFTR autre que la mucoviscidose, le test de la sueur est négatif ou intermédiaire (pour un CRCM) avec une mutation modérée sur deux ou une mutation « sévère » et une mutation R117H. Enfin, lorsque le CRCM diagnostique une hypertrypsiniémie due à une autre cause, le test de la sueur est normal et aucune mutation n'a été identifiée.

⁶¹ Quatre centres déclarent également transmettre le diagnostic de mucoviscidose à un généticien, à la maternité, au laboratoire de dépistage néonatal.

Les résultats de ces examens complémentaires sont transmis aux parents directement dans 33 centres, au médecin désigné par les parents dans 32 centres, à l'ARDPHE dans 31 centres et à l'AFDPHE dans 21 centres⁶².

À l'issue de ces examens, un conseil génétique est proposé systématiquement dans 33 centres⁶³.

Lorsqu'aucune mutation n'est retrouvée et que la TIR à J21 reste élevée

Lorsqu'aucune mutation n'est retrouvée, 32 centres transmettent l'information directement aux parents, 20 au médecin désigné par les parents, 11 à l'AFDPHE et 3 à l'ARDPHE.

Lorsque le résultat est transmis aux parents, c'est toujours un médecin du CRCM qui le leur annonce, 6 centres ont précisé qu'il s'agissait du médecin responsable du CRCM. Dans 31 centres, le résultat est transmis à l'occasion d'une consultation spécifique, un centre déclare transmettre le résultat aux parents par téléphone.

Lors de cette consultation, le médecin du CRCM peut être accompagné d'une infirmière (n = 14), d'un psychologue (n = 3), d'un généticien (n = 2), d'une puéricultrice (n = 2) ou d'un kinésithérapeute (n = 1).

Lorsque l'analyse de biologie moléculaire conclut à l'absence de mutation mais que la TIR à J21 est élevée, 32 centres déclarent effectuer le test de la sueur pour confirmer le diagnostic ; 6 centres déclarent également rechercher des mutations rares lorsque le test de la sueur est positif.

À l'issue de ces examens complémentaires, les diagnostics suivants peuvent être retenus :

- présence ou absence d'une mucoviscidose ;
- diagnostic incertain (recherche génétique complémentaire, autres maladies...).

Les résultats de ces examens complémentaires sont transmis aux parents directement dans 33 centres, au médecin désigné par les parents dans 33 centres, à l'ARDPHE dans 29 centres et à l'AFDPHE dans 20 centres⁶⁴.

À l'issue de ces examens, un conseil génétique est proposé systématiquement dans 7 centres.

► La file active de patients et les ressources humaines du CRCM

En moyenne, un CRCM a suivi régulièrement 110 patients en 2007. Le nombre minimum de patients suivis est de 30⁶⁵ et le maximum de 250.

En 2006, le nombre moyen de nouveaux patients pris en charge était de 8, il est de 7 en 2007.

Les pédiatres et les kinésithérapeutes sont en moyenne les plus nombreux dans les centres : on compte en moyenne 1,88 médecin et 0,78 kinésithérapeute en équivalent temps plein pour 100 patients.

Les CRCM présentent des disparités importantes en termes de ressources humaines, comme indiqué dans le tableau 16.

⁶² Cinq centres déclarent également transmettre les résultats des examens complémentaires à un généticien et/ou à la maternité.

⁶³ Les deux autres centres n'ont pas répondu à la question.

⁶⁴ Un centre déclare également transmettre les résultats des examens complémentaires au pédiatre de la maternité.

⁶⁵ Un CRCM a déclaré une file active de 30 patients. Tous les autres CRCM ont déclaré une file active d'au moins 50 patients, conformément au cahier des charges.

Tableau 16. Ressources humaines déclarées par les CRCM.

	Nombre moyen d'ETP pour 100 patients	Écart type	Coefficient de variation ⁶⁶
Gastro-entérologue	0.14	0.20	1.47
Pédiatre	1.12	0.80	0.72
Pneumologue	0.62	0.66	1.06
Kinésithérapeute	0.78	0.69	0.89
Diététicien	0.42	0.39	0.94
Généticien médical	0.07	0.14	2.04
Psychologue	0.46	0.28	0.60

* ETP : Équivalent Temps Plein

► Les difficultés liées au dépistage

Les CRCM soulignent peu de difficultés quant à la coordination avec l'ARDPHE et l'AFDPHE : 3 centres indiquent rencontrer des difficultés peu importantes de coordination avec les associations régionales et 2 centres indiquent des difficultés peu importantes de coordination avec la structure nationale.

En revanche, 24 centres notent des difficultés quant à la démarche diagnostique de la mucoviscidose. 6 centres considèrent que ces difficultés sont importantes voire très importantes.

Les difficultés portent principalement sur la gestion des formes « frontières » de mucoviscidose, la découverte des hétérozygotes et des enfants porteurs de la mutation R117H et l'interprétation des tests de la sueur douteux ou intermédiaires.

Par ailleurs, 9 centres indiquent rencontrer des difficultés pour gérer et transmettre les résultats dont 3 considèrent que ces difficultés sont (très) importantes :

- problème des faux positifs (une mutation) ;
- problème de changement de noms, d'adresse ou de téléphones des parents ;
- difficulté d'organisation : il faut gérer la consultation et le test de la sueur le même jour ;
- difficulté lorsque tout est géré par un seul médecin.

► Conclusion

L'enquête auprès des CRCM a permis d'identifier les pratiques tout au long du processus du dépistage de la mucoviscidose et les interactions avec les associations régionales et les maternités : les pratiques diffèrent légèrement lorsqu'aucune, une ou deux mutations sont retrouvées.

Deux principaux points ont particulièrement été mis en évidence grâce à cette enquête :

- d'une part, les centres rencontrent des difficultés parfois importantes pour gérer les formes « frontières » de mucoviscidose et les hétérozygotes. L'attitude à adopter vis-à-vis des parents n'est pas évidente ;
- d'autre part, les ressources humaines varient fortement d'un centre à un autre en particulier en ce qui concerne les généticiens et les gastro-entérologues.

La méthodologie de l'enquête permet d'identifier les difficultés du dépistage ressenties par les acteurs. Elle ne permet pas d'en évaluer précisément l'importance.

⁶⁶ Le coefficient de variation permet de comparer la dispersion de variables différentes. Il correspond l'écart-type divisé par la moyenne. Plus le coefficient de variation est élevé et plus les disparités sont importantes entre les CRCM.

4. Les difficultés rencontrées et les potentielles voies d'amélioration

Ce chapitre a été élaboré en tenant compte de l'analyse de la littérature française et étrangère, de l'enquête de pratiques réalisée à l'occasion de ce travail et de la réflexion menée au cours des réunions du groupe de travail, enrichie des commentaires du groupe de lecture. Il a pour objectifs d'identifier les difficultés rencontrées dans la stratégie et la pratique quotidienne du dépistage, par rapport aux objectifs définis lors de sa mise en place, et de proposer des voies d'amélioration.

4.1. La stratégie de dépistage

La stratégie de dépistage combinant un dosage biochimique puis une analyse de biologie moléculaire pour une sélection de nouveau-nés, avant la réalisation d'un test diagnostic, a pour objectif l'identification rapide de nouveau-nés atteints de mucoviscidose et susceptibles de bénéficier d'une prise en charge précoce. Cette stratégie conduit inévitablement à l'identification non recherchée, d'une part de porteurs sains hétérozygotes pour la maladie et d'autre part, de nouveau-nés porteurs de formes modérées (ou frontalières) de la maladie, peu ou pas symptomatiques au moment du diagnostic et dont les manifestations cliniques se développeront éventuellement plus tard.

D'après les groupes de travail et de lecture, si l'identification de ces nouveau-nés était prévisible au moment du démarrage du programme, le nombre de nouveau-nés concernés et les difficultés soulevées par leur identification n'ont pas été complètement anticipés.

Ces deux points constituent les difficultés essentielles du programme de dépistage et soulèvent la question du choix des mutations recherchées et d'une stratégie de dépistage sans biologie moléculaire. Ces éléments sont détaillés dans les paragraphes ci-dessous.

4.1.1. La question des hétérozygotes

Le recours à la recherche des mutations les plus fréquentes, s'il a permis d'améliorer la sensibilité et la spécificité du dépistage de la mucoviscidose a conduit à identifier des sujets porteurs sains (hétérozygotes) qui ne seront pas malades. Les questions du bénéfice de ce dépistage pour les nouveau-nés concernés, de l'équité vis-à-vis des hétérozygotes non dépistés et de l'information fournie aux parents se posent dans ces cas.

En avril 2007, le Conseil consultatif national d'éthique (CCNE) s'est prononcé sur la délivrance de l'information génétique néonatale à l'occasion du dépistage de la mucoviscidose (138,139). Selon le CCNE, la finalité du dépistage néonatal n'est pas de dépister des porteurs sains mais des personnes atteintes de mucoviscidose. Il recommande que la révélation systématique du statut de porteur sain d'un nouveau-né ne soit pas encouragée compte tenu de l'absence d'intérêt direct pour l'enfant mais que ces données soient conservées et accessibles à la demande expresse de parents correctement informés, à distance de la naissance de l'enfant.

Il considère que la révélation du statut génétique sans compréhension préalable des enjeux est délétère : elle peut entraîner un stress car l'information est difficile à comprendre et peut également enfermer l'enfant dans son statut génétique.

Si l'information n'est pas directement utile pour l'enfant, elle n'est pas complètement inutile pour les parents qui, découvrant ainsi leur statut de porteurs

sains, peuvent envisager un conseil génétique préventif pour une naissance ultérieure ou informer les autres membres de la famille.

En matière d'information et de recueil du consentement, le CCNE souligne que le recueil exhaustif du consentement pour la réalisation du test génétique sur une minorité de nouveau-nés (environ 5 500) entraîne une distorsion dans l'information des parents qui peuvent se sentir peu concernés par le test. Le CCNE suggère qu'un double consentement soit recueilli, pour le dépistage de la maladie, et pour la révélation du statut de porteur sain. Il conviendrait également d'informer suffisamment les parents qu'un test négatif n'écarte pas la possibilité pour eux d'être porteurs sains.

Il s'agit plus généralement de clarifier les objectifs assignés au dépistage :

- si l'on retient la définition de recherche de cas à risque important de survenue d'une maladie grave, la découverte de porteurs sains ne doit pas conduire à une révélation de résultats, auprès de parents qui ont donné un accord pour le dépistage de la maladie et non du statut de porteur sain. Cela pose toutefois le problème éthique de la rétention d'une information de nature médicale ;
- si l'on considère que le dépistage est une recherche de porteurs des mutations de la mucoviscidose, on accepte de trouver à la fois des malades mais également des porteurs sains qu'il faut prendre en charge non pas sur un plan thérapeutique mais sur un plan de conseil génétique, essentiel à ce stade. La question de ne dépister qu'une très faible partie des porteurs sains se pose alors en termes d'équité vis-à-vis de la très grande majorité des porteurs sains non dépistés.

À cet égard, l'Académie de médecine s'est prononcée en ces termes en 2006 à propos de la mucoviscidose : « *l'information donnée à un sujet porteur doit éviter de générer un état anxieux mais doit aussi lui permettre de prendre des décisions en connaissance de cause sur une demande, dans le futur, de dépistage préconceptionnel ou prénatal* » (48).

Les questions soulevées par le CCNE divisent les professionnels de santé et les patients ou leurs parents. Il semblerait que de nombreux parents ne mesurent pas la portée de l'analyse de biologie moléculaire, dont la possibilité d'identifier certains porteurs sains.

En réponse à l'avis du CCNE, M. Roussey, président de l'AFDPHE, estime que la loi de bioéthique manque de précision sur l'obligation de délivrer le résultat de l'analyse génétique ; elle stipule en effet que l'information génétique recherchée chez un malade doit être divulguée. Dans le cadre du dépistage, le nouveau-né n'est pas considéré comme malade par le CCNE, qui considère donc que l'information ne doit pas être délivrée. Selon le président de l'AFDPHE, ce point est sujet à discussion, le test génétique n'étant réalisé que chez les nouveau-nés ayant une TIR élevée, susceptibles d'être porteurs d'une seconde mutation, dite modérée, et de développer la maladie à un âge tardif. L'intérêt de diagnostiquer ces individus à la naissance n'est cependant pas avéré. Dans la réponse de l'AFDPHE au CCNE, il est également précisé que le conseil génétique, lorsque les parents le demandent, est généralement effectué à distance de la naissance, répondant ainsi à la préconisation du CCNE de dissocier le diagnostic du nouveau-né du conseil relatif aux enfants à venir. Il est également indiqué que tous les parents concernés n'ont pas recours au conseil génétique (140).

La mise à jour de la loi de bioéthique devrait préciser l'information à délivrer dans le cadre d'un programme de dépistage néonatal susceptible d'identifier des porteurs sains.

Le groupe de travail est majoritairement en désaccord avec l'avis du CCNE et s'accorde sur le fait qu'il est impossible à l'heure actuelle de ne pas révéler aux parents l'identification de mutations chez leur enfant.

L'amélioration de l'information délivrée aux parents lors du prélèvement, telle qu'elle est proposée par le CCNE, nécessiterait des moyens considérables, afin d'expliquer la possibilité d'identification d'une seule mutation et ses implications. Selon le CCNE, le dosage de la TIR pourrait être retardé (à J21 plutôt que J3), afin d'identifier moins de nouveau-nés faux positifs du dépistage (138,139). L'AFDPHE refuse cette proposition, qui diminuerait considérablement le nombre de nouveau-nés testés et augmenterait le coût du dépistage, compte tenu de la difficulté à retrouver tous les nouveau-nés à distance de la naissance (140).

Le groupe de travail précise que le nombre de nouveau-nés hétérozygotes pour la mucoviscidose pourrait être réduit en optimisant le seuil de TIR élevé et en réduisant le nombre de mutations recherchées. Néanmoins, cette intervention, si elle permet de réduire l'ampleur du phénomène, conduira toujours à l'identification de porteurs sains.

La réflexion sur la question de l'identification des hétérozygotes a fait l'objet de nombreuses réflexions dans le cadre du programme et un document spécifique est en cours d'élaboration par l'AFDPHE. Par ailleurs, lorsqu'un enfant dépisté est hétérozygote, les parents ont un risque de 1/120 d'avoir un enfant atteint lors d'une grossesse ultérieure ; ce risque est supérieur à celui admis pour réaliser un diagnostic prénatal de trisomie 21 (1/250). Enfin, selon l'AFDPHE, le dépistage ne pose pas de problème d'équité dès lors qu'il s'adresse à l'ensemble des nouveau-nés (140).

La question de l'information des parents de porteurs sains dépistés lors du dépistage néonatal de la mucoviscidose a également été posée en Angleterre ; il a été décidé d'informer les parents lorsqu'un nouveau-né était dépisté comme porteur sain (141). Une recommandation précise que l'information doit être donnée aux parents « dès que possible, par un professionnel de santé correctement informé, en personne ou par téléphone puis en personne dès que possible, et confirmée par écrit » (142).

Aucune étude évaluant en France l'impact pour les nouveau-nés et leur famille de l'identification du statut de porteur sain au décours du dépistage néonatal n'a été identifiée. D'après les membres du groupe de travail, les parents concernés se disent plutôt satisfaits de cette information.

Plusieurs professionnels ou parents partagent la position du CCNE selon laquelle la révélation du statut d'hétérozygote ne répond pas à l'intérêt de l'enfant dépisté puisqu'il s'agit de révéler un risque pour les enfants à venir, sans effet direct sur l'enfant né.

Plusieurs professionnels s'accordent également pour préciser que la question du dépistage de porteurs sains devrait être distinguée de celle du dépistage néonatal. Par ailleurs, la connaissance d'un statut de porteur sain, par l'incertitude qu'elle génère, n'est pas neutre et peut être source d'inquiétude.

La HAS recommande d'évaluer sur la durée l'intérêt pour le nouveau-né concerné de l'identification précoce du statut d'hétérozygote sain pour la mucoviscidose.

4.1.2. Remarque sur le dépistage des hétérozygotes sains en vue d'un diagnostic prénatal

Le dépistage systématique en population des hétérozygotes sains n'est pas l'objet de ce document. Néanmoins, parce qu'il constitue une alternative théorique au dépistage néonatal⁶⁷, et parce que le CCNE soulève indirectement la question du dépistage de porteurs sains, il est mentionné ici. Ce sujet n'a pas fait l'objet d'une recherche systématique de littérature.

Le dépistage des hétérozygotes sains de la mucoviscidose est la recherche de porteurs chez les parents et donc l'évaluation d'un risque, préconceptionnel ou au cours de la grossesse. Dans les recommandations internationales sur la mise en place d'un dépistage prénatal (143), il est proposé de ne faire le test qu'à la future maman en première intention puis au père si une mutation est identifiée. La justification de cette démarche est double : d'une part le test peut être proposé par le gynécologue lors d'une déclaration de grossesse, d'autre part dans l'optique d'un remboursement à l'assuré il est moins coûteux de ne faire qu'un seul test. D'après les membres du groupe de travail et de lecture, en pratique réelle, lorsqu'un couple demande spontanément que soit évalué leur risque d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose il est habituel de prescrire un test génétique se limitant au dépistage des mutations CF fréquentes aux 2 membres du couple.

Les résultats peuvent ensuite donner lieu à une démarche diagnostique préimplantatoire ou prénatale (voir également le paragraphe sur la prise en charge familiale de la mucoviscidose en début de document).

Dans le cadre d'un dépistage néonatal de la mucoviscidose, la recherche de porteurs sains se limite généralement aux parents d'enfants identifiés comme porteurs sains ou atteints de mucoviscidose. Certains auteurs estiment que l'absence de dépistage des porteurs avant ou pendant la première grossesse interdit aux parents ce choix pour le premier enfant né avec la mucoviscidose, alors même que ces parents ont effectué des recherches d'autres anomalies génétiques au cours de leur grossesse et envisagé la possibilité d'une interruption médicale de grossesse (143).

Aux États-Unis, le dépistage de porteurs hétérozygotes est recommandé pour les couples ayant un projet d'enfants ou en début de grossesse mais aucun programme organisé n'a été mis en place. En Australie, le test génétique n'est socialement financé qu'en cas d'antécédent familial (143).

Il peut être réalisé en France à la suite d'une consultation de conseil génétique.

Selon le CCNE, dans un avis rendu en 2004, « *le dépistage prénatal est entièrement justifié en cas d'antécédents familiaux ou de connaissance d'hétérozygotie chez un des membres du couple. Il est à encourager au stade prénuptial ou préconceptionnel pour les familles à risque et il peut trouver une légitimité dans les régions à prévalence importante du gène muté. En revanche, sa généralisation à l'ensemble d'une population pose des problèmes non seulement éthiques mais aussi scientifiques, juridiques et économiques* » (144).

Dans le Massachusetts (États-Unis), une réduction du nombre de nouveau-nés atteints de mucoviscidose, et plus particulièrement pour les enfants porteurs d'un génotype F508del/F508del, est constatée depuis 2003 (145). Les auteurs posent comme hypothèse, sans pouvoir la valider, que cette réduction de l'incidence est due à l'application progressive de recommandations émises en 2001 en faveur d'un dépistage en population générale des porteurs sains hétérozygotes pour la mucoviscidose.

⁶⁷ Dans la mesure où la généralisation d'un dépistage prénatal ou préconceptionnel des porteurs sains réduirait considérablement l'utilité d'un dépistage néonatal.

4.1.3. La question des formes frontières

Si le principe de l'identification des formes frontières par le dépistage néonatal était prévu en amont du programme, l'ampleur du phénomène et les difficultés posées, dans l'établissement du diagnostic, l'information à donner aux familles et la définition de la prise en charge, n'étaient pas complètement anticipées.

Il est notamment apparu que le dosage de la TIR en période néonatale sélectionnait les nouveau-nés porteurs d'une mutation R117H, peu délétère pour la mucoviscidose.

Une étude a évalué l'incidence et analysé le suivi de patients diagnostiqués en Bretagne entre 1989 et 2004 avec une forme atypique de mucoviscidose (n = 19 dont 2 perdus de vue) (146). Sur 565 577 nouveau-nés testés, et en tenant compte de 11 cas faux négatifs du dépistage, 196 cas de mucoviscidose ont été identifiés. Parmi les cas de mucoviscidose, 23 avaient un génotype modéré (dont 4 cas faux négatifs du dépistage) et 4 un génotype problématique (dont 1 cas faux négatif du dépistage). Les données de suivi d'enfants diagnostiqués dans les régions voisines ayant été incluses dans l'analyse, le suivi des enfants a été réalisé pour 26 enfants présentant un génotype modéré et 6 enfants présentant un génotype problématique. L'âge moyen à la dernière consultation était de 4 ans et 7 mois [3 mois-19 ans et 10 mois]. Il ressort de ces données que la corrélation génotype/phénotype ne peut pas être parfaitement établie, y compris en cas de génotype modéré, et que la prise en charge des patients doit être adaptée à l'évolution de leur état clinique, indépendamment du résultat initial du test de la sueur.

D'après le groupe de travail, les nouveau-nés atteints de formes frontières de la mucoviscidose ne tirent aucun bénéfice du dépistage néonatal. Dès lors, il apparaît que l'identification de nouveau-nés porteurs d'une forme modérée de la maladie est un effet négatif du dépistage, contrepartie de l'identification précoce des enfants atteints de forme classique de mucoviscidose.

Les effets éventuellement délétères du dépistage sur ces enfants (stigmatisation, prise en charge thérapeutique lourde dès les premières semaines de vie notamment) ne sont pas évalués.

Plusieurs CRCM déclarent rencontrer des difficultés dans l'établissement d'un diagnostic et le conseil génétique lors de l'identification de formes frontières. Par ailleurs, la prise en charge souhaitable pour les enfants présentant une forme modérée de la mucoviscidose n'est pas consensuelle parmi les professionnels concernés et la prise en charge effective semble varier d'un centre à l'autre.

La HAS recommande de préciser les critères diagnostiques qui doivent conduire à organiser un suivi régulier en CRCM pour un nouveau-né et ceux qui ne doivent pas conduire à un suivi en CRCM.

La HAS recommande de définir la prise en charge optimale des nouveau-nés atteints de formes frontières de la mucoviscidose.

La HAS recommande d'évaluer l'impact, notamment psychologique, du dépistage néonatal pour les enfants diagnostiqués avec une forme modérée de la maladie.

4.1.4. Le choix des mutations recherchées

Au Royaume-Uni, seules 4 mutations sont recherchées et donc moins de porteurs sains sont dépistés, ce qui pose la question du nombre de mutations à rechercher en première intention. D'après un article de Wilfond et Gollust (107), ne détecter que les mutations en rapport avec une insuffisance pancréatique permettrait d'identifier les enfants les plus à même de bénéficier du dépistage sur le plan nutritionnel. Une telle stratégie permettrait de minimiser le nombre de faux positifs et faciliterait la communication des résultats aux familles.

D'après les membres du groupe de travail, le nombre de mutations recherchées dans le cadre du dépistage en France doit continuer à tenir compte de la diversité des mutations représentées en France. Le kit de recherche pourrait cependant être adapté pour supprimer les mutations superflues du kit des 30 mutations.

La question du maintien de la mutation R117H responsable de formes modérées de la maladie est posée. Une étude rétrospective comparative a été menée sur les enfants dépistés en Bretagne entre 1995 et 2004 et hétérozygotes composites pour lesquels une mutation R117H a été identifiée (n = 9) (147). Lors de l'étude, l'âge moyen des enfants était de 7 ans [4-10 ans], et aucun n'avait développé de signes cliniques de mucoviscidose, ce qui les différenciait significativement du groupe contrôle (enfants appariés sur l'âge, le sexe et la période de dépistage, avec un génotype F508del/F508del). En Bretagne, tous les enfants connus porteurs de la mutation R117H avaient été identifiés exclusivement par le dépistage néonatal. En conclusion de l'étude, les auteurs suggéraient la suppression de la mutation R117H du kit de dépistage.

La mutation R117H concernait 1,2 % des patients identifiés⁶⁸ dans le Registre français de la mucoviscidose en 2005 (39).

L'Académie de médecine, dans un avis rendu en 2006, a précisé les éléments suivants en matière de dépistage néonatal génétique : « *de tels dépistages [néonataux] doivent exclure toute recherche d'un polymorphisme génétique associé à une augmentation du risque de développer ultérieurement une maladie et être réservés à des maladies génétiques mendéliennes à expression néonatale* » (48).

Selon le groupe de travail, le débat autour de la suppression de la mutation R117H du kit de dépistage n'est pas tranché ; cette mutation, si elle était retirée du kit de dépistage, continuerait à être recherchée dans les autres kits utilisés. Les formes « à dilemme » impliquant la mutation R117H représenteraient 9 % des diagnostics – l'ensemble des diagnostics « à dilemme » représentant 14 % de diagnostics – dont la moitié ne serait plus identifiée si la mutation n'était pas incluse dans le kit de dépistage.

Selon le groupe de travail, les variants 5T, 7T et 9T doivent être recherchés systématiquement lorsque la mutation est identifiée. L'identification d'enfants hétérozygotes sains pour la mutation R117H ne pose pas de problème de prise en charge, mais pose des problèmes pour le conseil génétique.

Le groupe de travail des généticiens de CRCM recommande de ne pas réaliser d'enquête familiale lors de l'identification d'un porteur sain (test de la sueur négatif) hétérozygote pour la mutation R117H.

Après 20 ans de pratique du dépistage néonatal de la mucoviscidose, le groupe de pédiatres pneumologues d'Asie Australe (*Australasian Paediatric Respiratory Group*) recommande de ne plus rechercher de mutations non délétères de la mucoviscidose lors du dépistage néonatal (59,60).

⁶⁸ Patients hétérozygotes composites F508del/R117H.

Afin de minimiser les difficultés liées au dépistage de nouveau-nés porteurs sains de la maladie et de nouveau-nés atteints de formes modérées de la maladie, la HAS recommande de réévaluer les mutations à rechercher lors de la première analyse de biologie moléculaire du dépistage néonatal en étudiant plus particulièrement l'impact sur les nouveau-nés dépistés qu'auraient les deux stratégies suivantes :

- **suppression de la mutation R117H (avec ou sans les variants 5T, 7T, 9T) ;**
- **analyse de biologie moléculaire fondée exclusivement sur les mutations des classes I, II et III avec insuffisance pancréatique présentes en France.**

Cette évaluation devrait notamment comporter une analyse rétrospective des données du dépistage néonatal, en fonction de différents seuils du dosage de la TIR pour déclencher l'analyse de biologie moléculaire, afin d'identifier les nouveau-nés qui n'auraient pas été dépistés avec ces stratégies et d'en évaluer les conséquences.

4.1.5. Les perspectives d'un dépistage fondé uniquement sur la biologie

Depuis le début des années 1990, une équipe de recherche française travaille sur un nouveau marqueur : la « protéine associée à la pancréatite » (PAP). La PAP est une protéine de stress pancréatique. Très peu exprimée en situation normale, sa synthèse est fortement induite au cours de la souffrance pancréatique. Elle peut être synthétisée dès la vie intra-utérine et donc présente dans le sang à la naissance (25)

En France, des études pilotes ont fourni des résultats prometteurs :

- en 1997, Sarles *et al.* (25) ont procédé à une étude multicentrique sur plus de 200 000 nouveau-nés issus de 5 régions différentes. Cette étude avait pour objectif d'établir la distribution des valeurs de PAP chez les nouveau-nés et de définir la valeur de la PAP chez les enfants atteints de mucoviscidose et d'apprécier la pertinence de ce nouveau marqueur pour un dépistage de masse de la mucoviscidose⁶⁹. Elle a montré que l'utilisation de la PAP (à un seuil de 8,0 ng/ml) aurait entraîné une convocation pour investigations diagnostiques de 0,76 % des enfants dépistés et aurait permis de détecter 42 des 44 mucoviscidoses identifiées sur la période (dont 3 avec un *ileus meconial* qui auraient été diagnostiquées sans dépistage). La comparaison des performances entre la PAP et la TIR a pu être réalisée sur un sous-échantillon de 27 146 nouveau-nés pour lesquels les dosages de la TIR étaient disponibles : à un seuil de 700 ng/ml pour la TIR et 8,0 ng/ml pour la PAP, les spécificités des tests étaient similaires puisqu'ils sélectionnaient respectivement 1,13 et 1 % des nouveau-nés. L'association des 2 marqueurs (PAP + TIR), sans recours à la biologie moléculaire, aurait entraîné une convocation pour investigations diagnostiques de 0,12 % des enfants, dont tous les enfants diagnostiqués avec une mucoviscidose sur la période (25) ;
- en 1997-1998, une nouvelle étude a été menée sur 47 213 nouveau-nés nés dans les régions PACA et Corse pour lesquels un dosage de la PAP et de la TIR a été effectué (27). Les prélèvements ayant une PAP > 7,5 ng/ml et une TIR > 700 ng/ml ont été considérés comme positifs et les enfants ont été convoqués pour un examen clinique, un test de la sueur et une demande d'autorisation de pratiquer une recherche des mutations du gène *CFTR*. 603 enfants avaient une PAP élevée et parmi eux, 176 avaient également une TIR élevée (soit 0,37 % des nouveau-nés ayant les deux marqueurs élevés). 6 enfants ont été diagnostiqués avec la mucoviscidose : parmi les 170 faux positifs, 16 étaient hétérozygotes. 66 % des faux positifs avaient un bilan

⁶⁹ À l'époque de l'étude, le dépistage néonatal de la mucoviscidose n'existait pas en France. La PAP a été mesurée sur les cartes de dépistage collectées dans le cadre du dépistage sur la phénylcétonurie et l'hypothyroïdie.

clinique normal, les autres souffraient d'une maladie néonatale expliquant l'augmentation de la TIR (RCIU, prématurité...). Un an et demi après la fin de l'étude, aucun faux négatif du dépistage n'a été repéré ;

- enfin, en 2002-2003, la même équipe a procédé à une nouvelle étude sur 200 000 nouveau-nés issus de 5 régions dans le cadre du dépistage néonatal systématique (26). L'objectif était de comparer la stratégie courante en France (TIR + biologie moléculaire) à une stratégie associant les dosages de la TIR et de la PAP⁷⁰ et à définir les seuils de positivité de chaque test permettant une performance optimale. Sur les 204 749 nouveau-nés, 1 177 avaient une TIR élevée (> 65 ng/ml) et 48 enfants ont été diagnostiqués avec une mucoviscidose (43 présentant des symptômes cliniques et un test de la sueur anormal et 5 avec des formes frontières). Hors formes frontières, les seuils de TIR à 50 ng/mL et de PAP à 1,0 ng/mL conduisaient à une sensibilité de la stratégie de 100 % mais nécessitaient de convoquer 0,72 % des enfants pour un test de la sueur. Au final, les auteurs ont recommandé de convoquer pour un test de la sueur les nouveau-nés ayant : soit une TIR > 50 ng/mL et une PAP > 1,8 ng/mL, soit une TIR > 100 ng/mL et une PAP > 1,0 ng/ml. Ces deux stratégies conduisaient à une sensibilité de 100 % hors formes frontières et de 94 % en incluant la recherche de formes frontières. La spécificité de ces stratégies dépendait du protocole choisi (répétition ou non de la TIR) : 0,24 % des enfants étaient convoqués pour un protocole TIR unique + PAP avec une VPP de 8,6 % ; 0,16 % des enfants étaient convoqués dans le cadre d'un protocole TIR + PAP + TIR avec une VPP de 13 %.

D'après les premiers résultats obtenus, l'association du dosage de la PAP au dosage de la TIR, si elle s'avère performante, permettrait de répondre en partie aux questions éthiques liées à la recherche de mutations chez de nombreux nouveau-nés : elle limiterait le repérage des hétérozygotes en s'affranchissant de la biologie moléculaire.

Compte tenu de ces éléments, une validation rapide et indépendante de ces résultats est réclamée par la communauté scientifique (87).

Il manque à ce jour une évaluation de l'ensemble des naissances en France sur une année. L'AFDPHE souhaite mettre en place un double dosage pendant une année complète de dépistage, au cours de laquelle la PAP serait mesurée chez tous les nouveau-nés en parallèle du protocole habituel du dépistage néonatal de la mucoviscidose. Le financement de cette étude a été refusé par la CNAMTS en juillet 2007, au motif qu'une évaluation indépendante des promoteurs de l'étude n'était pas prévue dans le protocole.

L'étude devrait démarrer début 2009, sur la base d'un protocole nouveau, prévoyant un évaluateur externe.

À l'international, des études sont également envisagées :

- Perkin a racheté le brevet déposé en France. Une évaluation du kit aux États-Unis, en Italie et en Allemagne est en cours. Le dosage de la PAP a été évalué sur 6 500 naissances dans chacun des 4 centres concernés. Les résultats ont été présentés au congrès de dépistage néonatal de Reykjavik en juillet 2007 (données non publiées) ;
- une étude a été menée au Canada afin de confirmer les premiers résultats (données non publiées) ;
- aux Pays-Bas, le *Dutch Health Council* a demandé, avant d'introduire le dépistage néonatal de la mucoviscidose en routine dans le pays, la mise en place d'une étude pilote visant à déterminer la stratégie de dépistage la plus performante. Deux stratégies de dépistage vont être évaluées : le dépistage associant TIR + analyse génétique et le dépistage fondé sur les marqueurs

⁷⁰ Tous les nouveaux-nés ont eu le dépistage courant en France. Le dosage de la PAP a été effectué en parallèle à partir du même prélèvement de sang que celui utilisé pour la TIR.

TIR + PAP. Les performances de ces stratégies, leur rapport coût/efficacité et leurs implications pratiques seront étudiés. Une étude a démarré en septembre 2007 pour une étude portant sur 80 000 naissances pendant 2 ans (données non publiées) ;

- d'autres études sont en cours pour évaluer le protocole TIR-PAP : au Canada, sur 40 000 naissances pendant 1 an (début avril 2007), en Écosse sur 70 000 naissances pendant 2 ans (début septembre 2007), en Allemagne sur 10 000 naissances pendant 1 an (début septembre 2007). Deux autres études sont prévues en Allemagne (dosage TIR et PAP en routine et TIR-PAP sur 13 000 naissances pendant 6 mois) sans date de début prévue (données non publiées).

Au final, il est difficile de se prononcer dans le cadre de ce travail sur l'intérêt réel de la stratégie de dépistage TIR/PAP mais étant donné ses premiers résultats, elle mériterait d'être évaluée une fois les données françaises et internationales disponibles. Le développement de cette technique permettrait notamment d'éviter le dépistage de porteurs sains, comme recommandé par le CCNE (138).

La HAS recommande d'évaluer l'intégration d'une stratégie de dépistage incluant la mesure couplée de la PAP et de la TIR dans le programme de dépistage néonatal dès que les résultats de l'étude sur une année de dépistage en France seront disponibles.

4.1.6. La conservation des prélèvements

Les acteurs du dépistage ont été interrogés dans l'enquête de pratiques sur la durée de conservation des échantillons de sang (voir les résultats de l'enquête menée auprès des ARDPHE).

À cet égard, l'Académie de médecine a précisé dans son avis de 2006 relatif au programme de dépistage néonatal « [à l'occasion de recommandations] sur l'intérêt de créer dans notre pays des banques de données utilisables à de fins épidémiologiques, il serait opportun de ne plus détruire les échantillons sanguins prélevés en vue du dépistage néonatal » (48).

Le dépistage néonatal systématique n'a pas pour objectif de collecter des échantillons à des fins de recherche. Néanmoins, la conservation d'une collection d'échantillons sanguins prélevés à la naissance pourrait permettre, sous réserve de financement, des études épidémiologiques, constituant une image exhaustive des caractéristiques biologiques et génétiques de la population à un moment donné.

Cette utilisation nécessiterait à la fois l'information et le recueil d'un consentement spécifique des parents lors du prélèvement, et l'anonymisation des échantillons, une fois que celui-ci n'a plus d'utilité pour le programme de dépistage.

La demande du consentement à de fins de recherche pourrait éventuellement générer des refus du dépistage pour ce motif.

Plus généralement, le groupe de travail précise que les objectifs de la conservation des échantillons devraient être davantage précisés, afin notamment d'organiser cette conservation dans des conditions adaptées à leur usage ultérieur. Le financement de la conservation devrait également être précisé.

4.2. La pratique quotidienne du dépistage

La pratique quotidienne du dépistage ne soulève pas de difficultés susceptibles de compromettre les résultats attendus du programme : le dépistage de la mucoviscidose semble s'être correctement intégré dans le programme plus général

du dépistage néonatal. Il ressort cependant de l'enquête de pratiques deux points de dysfonctionnement susceptibles d'être améliorés, concernant l'information des professionnels de santé (dans les maternités essentiellement) et l'information des parents. Ces deux éléments sont détaillés ci-dessous, ainsi que d'autres points, sur lesquels les difficultés sont relativement moins importantes.

4.2.1. L'information des professionnels intervenant dans le dépistage

L'enquête a montré un écart entre l'information perçue et déclarée par les professionnels des services de maternité, de néonatalogie et de réanimation pédiatrique et l'information déclarée comme délivrée par les associations en charge de la diffuser. De nombreux motifs peuvent expliquer cet écart, qui n'ont pas pu être précisés par l'enquête mise en œuvre : définition de l'information à délivrer, support de l'information, diffusion de l'information au sein des services, moyens alloués à la réalisation de cette information, ressources disponibles (en temps de professionnels notamment) pour réaliser cette information...

Il semblerait qu'une définition plus précise de l'information attendue faciliterait la compréhension du rôle de chacun.

La mise à disposition de ressources documentaires à destination des professionnels sur le site internet de l'AFDPHE contribue également à cette information, sous réserve de la connaissance de son existence par les professionnels.

La HAS recommande la généralisation de la pratique consistant à désigner un professionnel référent pour le dépistage néonatal au sein des établissements ou services pratiquant le dépistage. Cette personne serait notamment chargée de l'interface entre l'établissement ou le service et l'ARDPHE et de la mise à disposition des éléments d'information pour les professionnels de santé intervenant dans le dépistage.

4.2.2. L'information des parents au cours du dépistage

D'une part, l'analyse du programme de dépistage indique que l'information des parents dans les jours suivants la naissance est difficile. Par ailleurs, aucun moyen spécifique n'a été prévu pour les maternités afin d'assurer cette information.

Les études menées sur les conséquences d'un résultat faux positif ont montré que les parents n'avaient généralement pas compris à la maternité qu'ils pouvaient être recontactés afin de réaliser des examens complémentaires, y compris en l'absence de maladie. Il semblerait également que les parents ne savent pas dans quel délai ils peuvent être contactés après la naissance en cas de résultat anormal.

Selon l'avis de plusieurs professionnels, les jours suivant la naissance ne sont pas les plus pertinents pour réaliser une première information sur le dépistage néonatal : les parents sont très sollicités par la naissance de leur enfant et peu disponibles pour entendre une information concernant une maladie relativement rare. Par ailleurs, les professionnels de santé doivent déjà transmettre un grand nombre d'informations aux parents à l'occasion d'un séjour de courte durée (soins quotidiens du nouveau-né notamment).

L'enquête auprès des maternités n'a pas permis d'évaluer l'information comprise et retenue par les parents lors de la réalisation du dépistage, les pratiques pouvant varier de la simple remise du document explicatif à un dialogue approfondi entre les professionnels de santé et les parents.

Il serait nécessaire d'étudier la possibilité d'informer les parents au cours de la grossesse, lors de la déclaration de grossesse, de consultations prénatales ou lors des séances de préparation à la parentalité.

Une autre difficulté soulevée par les professionnels était liée à la compréhension des parents des enjeux du dépistage. L'édition de plaquettes d'information en

langues étrangères pourrait contribuer à faciliter l'information des parents non francophones.

D'autre part, le délai de réflexion recommandé dans le cahier des charges entre l'information et la réalisation du dépistage n'est pas toujours respecté : un quart des services interrogés ne déclarent dispenser souvent ou toujours l'information qu'au moment du prélèvement. D'après plusieurs professionnels de santé, le séjour postnatal en maternité est à la fois trop court et trop dense pour garantir une information suffisante et le respect d'un réel délai de réflexion. Une information prénatale faciliterait le respect ce délai de réflexion pour les parents.

La HAS recommande d'envisager la possibilité d'informer une première fois les parents en période prénatale sur la mucoviscidose, le fonctionnement du dépistage et les conséquences possibles du programme pour eux, avec éventuellement la remise d'un document écrit synthétique et l'accès à des ressources complémentaires pour les parents qui le souhaiteraient.

4.2.3. Le recueil du consentement

Le dépistage d'une maladie génétique telle que la mucoviscidose peut conduire à une analyse de biologie moléculaire chez le nouveau-né et, dans certains cas, chez chacun de ses parents. La loi de bioéthique stipule que le consentement des deux parents doit être recueilli afin d'effectuer cette analyse chez l'enfant.

Aucun des services interrogés ne déclare recueillir systématiquement le consentement des deux parents en vue de l'analyse de biologie moléculaire. Le respect de la loi de bioéthique se heurte à des difficultés pratiques très importantes. Afin de permettre la réalisation du dépistage à grande échelle, l'AFDPHE, dans ses recommandations, précise que le recueil de la signature d'un des deux parents est suffisant.

Dans le protocole de dépistage, en cas de TIR élevée à J3 et en l'absence de consentement (refus explicite ou autorisation non complétée), un dosage de la TIR à J21 est demandé.

De l'avis de nombreux professionnels, l'exigence d'un recueil du consentement des deux parents générerait un nombre trop important de nouveau-nés convoqués pour un dosage de la TIR à J21 pour maintenir un dépistage satisfaisant.

La HAS recommande que la question du consentement parental dans le cadre du dépistage néonatal de la mucoviscidose par la biologie moléculaire soit précisée lors de la révision de la loi de bioéthique, en tenant compte des questions particulières de l'identification de porteurs sains et de l'identification d'enfants atteints de formes *a priori* modérées de la maladie.

4.2.4. L'exhaustivité des prélèvements

Le nombre de nouveau-nés testés publié par l'AFDPHE correspond, à 1 ou 2 % près, au nombre de naissances enregistré par l'INSEE⁷¹.

Concernant le contrôle de l'exhaustivité des prélèvements, l'analyse menée a permis de constater que les pratiques différaient d'une région et d'un établissement à l'autre, ce contrôle étant soit du ressort des maternités, soit de celui de l'association régionale.

Dans un cas, les maternités reçoivent les listings de nouveau-nés testés et sont chargées de vérifier que l'ensemble des nouveau-nés de leur établissement a fait l'objet d'un test de dépistage. Dans l'autre cas, l'association régionale s'assure que

⁷¹ Cette variation est en partie expliquée par l'écart de 3 jours entre la date de la naissance et la date du prélèvement, par l'écart entre le lieu enregistré pour le prélèvement (adresse de la maternité) et celui enregistré pour la naissance (domicile de la mère) et par l'écart entre les régions administratives et les régions retenues par l'AFDPHE pour la présentation de ses données.

tous les nouveau-nés d'un établissement ont été testés par l'intermédiaire des numéros d'accouchement de l'établissement.

La participation des nouveau-nés au dépistage en cas d'accouchement à domicile n'a pas pu être évaluée en France dans le cadre de ce travail.

Les responsabilités des acteurs en matière de contrôle de l'exhaustivité devraient être clarifiées afin de mesurer précisément la participation au dépistage. Afin d'évaluer l'exhaustivité des prélèvements sur l'ensemble du territoire, il aurait été nécessaire d'observer les pratiques sur le terrain, ce qui n'a pas été possible dans le cadre de l'étude.

4.2.5. Les autres difficultés

D'après l'enquête déclarative réalisée par la HAS, les pratiques de transport des échantillons sanguins des maternités aux associations régionales sont variables selon les établissements (transport par la poste, par coursier ou par l'établissement) et certaines maternités ont déclaré des difficultés, généralement mineures, sur cette question. Une évaluation des difficultés est nécessaire afin d'en analyser l'effet sur l'exhaustivité du dépistage.

Plusieurs professionnels ont également fait état de difficultés pour contacter les parents en cas de résultat anormal. L'absence de coordonnées fiables serait ainsi à l'origine d'un certain nombre de perdus de vue du dépistage. Cet élément n'a pas fait l'objet d'analyse particulière, le partage d'information entre les différents services hospitaliers et l'identification du médecin traitant ont été suggérés par des professionnels au cours de ce travail afin de faciliter le contact ultérieur des parents.

4.3. L'évaluation du dépistage

4.3.1. L'absence de définition d'un programme d'évaluation *a priori*

C'est un des points à améliorer car cette évaluation n'a pas été pensée en amont, lors de la mise en œuvre du dépistage (voir 1. Les limites du travail réalisé). Au-delà des limites déjà citées, les principaux obstacles à une évaluation pertinente du dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose sont les suivants :

- la mission d'évaluation a été confiée dans le cahier des charges du dépistage à l'AFDPHE⁷². Dès lors que l'AFDPHE est acteur et garant de l'organisation du programme, elle ne peut pas être évaluatrice du programme de dépistage. Cette situation devrait évoluer et cette évaluation devrait être confiée à un organisme neutre, extérieur au programme de dépistage ;
- enfin, le financement d'une activité d'évaluation n'a pas été prévu en tant que tel lors de la mise en place du programme.

L'Académie de médecine, dans un avis rendu en 2006 à propos du programme national de dépistage néonatal, a précisé « *une structure d'évaluation réunissant des épidémiologistes et des pédiatres devrait être prévue afin de faire le bilan des dépistages néonataux récemment institués ou discutés comme celui de la mucoviscidose. Il est également indispensable d'évaluer le devenir des enfants dépistés à long terme pour savoir si le dépistage a été suivi ou non d'une amélioration et d'une prolongation de la vie de l'enfant. Le rôle de l'Agence de biomédecine devrait être précisé à cet égard* » (48).

⁷² Extrait du cahier des charges (125) « l'AFDPHE assure la gestion du programme, établit les statistiques au niveau national à remettre aux tutelles, évalue le programme de dépistage et propose des modifications le cas échéant ».

L'AFDPHE et le Registre français de la mucoviscidose recueillent aujourd'hui de nombreuses données relatives au dépistage, à la prise en charge et à l'état de santé des patients. Sous réserve des autorisations nécessaires et de la mise en place d'un protocole adapté, le croisement de ces données pourrait contribuer à l'évaluation du programme de dépistage.

À défaut d'une évaluation correctement menée pour évaluer les effets positifs et négatifs du dépistage, la HAS recommande de décrire les caractéristiques cliniques et la qualité de vie des enfants dépistés, au regard de celles des enfants nés avant la mise en place du dépistage. Une attention particulière doit être portée sur les enfants atteints de formes modérées de la mucoviscidose, pour lesquels une comparaison doit être recherchée avec les enfants nés avant la mise en place du dépistage et diagnostiqués tardivement sur symptômes.

La HAS recommande la fixation d'objectifs quantitatifs sur les résultats du dépistage (part des enfants dépistés avec une forme classique ou modérée, nombre d'hétérozygotes sains identifiés, délai du diagnostic notamment) et l'évaluation des résultats au regard de ces objectifs.

Le HAS recommande que le retentissement psychologique du dépistage pour les nouveau-nés et leur famille soit évalué, que le dépistage aboutisse ou non au diagnostic de mucoviscidose.

La HAS recommande l'identification d'un financement spécifique de l'activité d'évaluation du programme de dépistage.

4.3.2. L'absence d'évaluation des CRCM

La mise en place du dépistage néonatal était subordonnée à l'organisation de centres de soins spécialisés pour la mucoviscidose, qui devaient assurer le diagnostic et la prise en charge des enfants repérés par le dépistage néonatal de la mucoviscidose. L'objectif de cette installation était de permettre une harmonisation des pratiques entre les centres pour permettre à tous les enfants de bénéficier des meilleures prises en charge.

Une évaluation du programme de dépistage, pour être complète, doit comporter une évaluation des CRCM. Il était prévu à l'origine que les CRCM réalisent eux-mêmes leur propre évaluation. À ce jour, l'organisation et les pratiques des CRCM ne sont pas évaluées et un appel d'offres a été lancé dans ce sens par la DHOS (voir 5. Travaux en cours en France et à l'international).

Il ressort cependant de l'enquête menée et des commentaires des experts sollicités que les pratiques ne semblent pas harmonisées entre les CRCM, notamment au regard de la prise en charge des nouveau-nés diagnostiqués avec une forme modérée de la maladie. Aucune donnée ne permet de vérifier que les nouveau-nés dépistés bénéficient effectivement d'une prise en charge adaptée et qu'ils ne sont pas exposés à un risque supérieur (infectieux notamment) du fait du dépistage.

La HAS recommande l'évaluation des CRCM et de leurs pratiques, notamment pour les éléments découlant directement du programme de dépistage : choix et réalisation du test de la sueur, démarche diagnostique, définition et mise en place de la prise en charge des nouveau-nés détectés à la fin du dépistage.

4.3.3. La publication des données du dépistage

L'AFDPHE publie annuellement les résultats quantitatifs détaillés du dépistage pour l'année précédente et le cumul des années antérieures depuis la mise en place du dépistage. La liste des données publiées a été présentée dans un chapitre précédent du rapport.

L'essentiel des éléments permettant d'apprécier l'efficacité du programme est publié. Quatre informations pourraient cependant utilement compléter cette présentation :

- certains nouveau-nés sont perdus de vue au cours du processus de dépistage, lors de la convocation pour un dosage de la TIR à J21 ou de la convocation en vue du diagnostic en CRCM. Même si leur nombre reste peu élevé, ce phénomène n'est pas précisément décrit dans les rapports de l'AFDPHE. Le contact des parents était une des difficultés soulevées par les maternités dans la pratique du dépistage. Dès lors qu'il est établi qu'un nouveau-né ne sera plus retrouvé⁷³, ce point mériterait d'être analysé plus précisément (stade auquel les nouveau-nés sont perdus de vue, et motif dans la mesure du possible) ;
- le nombre d'absences de consentement est décrit dans le rapport. Il serait utile de préciser s'il s'agit de cartons de prélèvements non complétés ou de refus explicites de consentement et, dans la mesure du possible, d'identifier les raisons pour lesquelles les cartons n'ont pas été remplis ;
- les signes cliniques des nouveau-nés dépistés, et la part de nouveau-nés dépistés à un stade asymptomatique de la maladie ;
- les caractéristiques cliniques des faux négatifs du dépistage.

La HAS recommande d'intégrer et surtout de préciser dans les rapports de l'AFDPHE les informations relatives aux perdus de vue du dépistage, à l'absence de consentement pour l'analyse de biologie moléculaire et aux signes cliniques des nouveau-nés dépistés et des faux négatifs du dépistage.

5. Travaux en cours en France et à l'international

L'amélioration des programmes de dépistage néonatal, des procédures diagnostiques et de la diffusion de l'information auprès des familles font l'objet de réflexions aux niveaux national et international. En 2008, les projets suivants ont été recensés :

- un consensus Delphi est en cours auprès des membres de la *European Cystic Fibrosis Society* sur l'algorithme du diagnostic des enfants atteints de formes atypiques ;
- un groupe de travail européen travaille sur la délivrance de l'information aux parents à différentes étapes : au moment du dépistage, au moment des investigations diagnostiques, au moment du diagnostic de mucoviscidose ou d'hétérozygotie ou au moment de l'annonce de résultats négatifs ;
- en France, un groupe de travail mis en place par la fédération des CRCM a réalisé un bilan des pratiques en matière de consultation de génétique. Cette enquête a mis en évidence la forte hétérogénéité des pratiques entre les CRCM (données non publiées). Des recommandations pratiques sur l'information à transmettre aux patients dans le cadre du conseil génétique sont en cours d'élaboration ;
- une étude est également en cours en France sur l'impact du conseil génétique sur les familles ;

⁷³ Par exemple, publier en 2008 les données des nouveau-nés perdus de vue nés jusqu'en 2005 inclus.

- un Programme hospitalier de recherche clinique multicentrique est en cours pour évaluer l'impact psychologique du programme de dépistage sur les cas faux positifs ;
- la fédération des CRCM élabore également des recommandations sur le test de la sueur ;
- un appel d'offres sur l'évaluation des CRCM a été lancé par la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins. Cet appel d'offres porte sur l'organisation et sur les pratiques des centres ;
- une cohorte d'enfants dépistés porteurs d'une mutation R117H a été constituée afin d'étudier le phénotype des formes atypiques de mucoviscidose à l'âge de 6 ans.

Les résultats de ces travaux devront être pris en compte à l'occasion d'une réévaluation du dépistage en France.

6. Synthèse sur l'état des lieux du dépistage néonatal systématique

À ce jour, les principes, l'organisation et la pratique quotidienne du dépistage néonatal systématique répondent à ses objectifs en permettant d'identifier rapidement les enfants malades avec une sensibilité de 96,45 %, une spécificité de 99,37 %, une valeur prédictive positive de la TIR à J3 de 3,52 %, une valeur prédictive négative de quasiment 100 % et un taux de faux négatifs de l'ordre de 3,4 %. Le dépistage de la mucoviscidose semble s'être correctement intégré dans le programme plus général du dépistage néonatal. Cependant, sans remettre en cause le dépistage néonatal de la mucoviscidose, quelques difficultés sont soulevées par ce programme et justifieraient des améliorations.

La stratégie de dépistage conduit à l'identification inévitable mais non recherchée en tant que telle, d'une part de porteurs sains hétérozygotes pour la maladie et d'autre part, de nouveau-nés porteurs de formes modérées (ou frontières) de la maladie et dont les manifestations cliniques se développeront éventuellement plus tardivement. L'identification de ces enfants n'était pas l'objectif principal du programme de dépistage, et ses conséquences sont mal évaluées. Elle soulève les questions du choix des mutations recherchées et de l'opportunité du développement d'une stratégie de dépistage sans biologie moléculaire, qui nécessitent des évaluations complémentaires. L'identification de formes modérées de la maladie soulève également la question de la prise en charge des nouveau-nés concernés.

Les travaux en cours contribueront à cette évaluation.

La pratique quotidienne du dépistage ne soulève pas de difficultés susceptibles de compromettre les résultats attendus du programme. Il ressort cependant des enquêtes de pratiques déclaratives deux points susceptibles d'être améliorés, concernant l'information des professionnels de santé (dans les maternités essentiellement) et l'information des parents.

Le recueil du consentement soulève également des questions non résolues à ce jour.

L'évaluation régulière du programme après sa mise en place dans le cadre d'un fonctionnement en « routine » n'a pas été prévue en amont par le financeur, ce qui représente un des problèmes du programme de dépistage néonatal. Un certain nombre d'éléments, dont le bénéfice clinique du dépistage, ne pourront pas faire l'objet d'une évaluation satisfaisante. Par ailleurs, aucun financement n'a été prévu pour évaluer les résultats pouvant faire l'objet d'une évaluation.

Recommandations

1. Concernant la stratégie de dépistage

La HAS recommande d'évaluer à long terme l'intérêt pour le nouveau-né concerné de l'identification précoce du statut d'hétérozygote sain pour la mucoviscidose.

La HAS recommande de préciser les critères diagnostiques qui doivent conduire à organiser un suivi régulier en CRCM pour un nouveau-né et ceux qui ne doivent pas conduire à un suivi en CRCM.

La HAS recommande de définir la prise en charge optimale des nouveau-nés atteints de formes frontières de la mucoviscidose.

La HAS recommande d'évaluer l'impact, notamment psychologique, du dépistage néonatal pour les enfants diagnostiqués avec une forme modérée de la maladie.

Afin de minimiser les difficultés liées au dépistage de nouveau-nés porteurs sains de la maladie et de nouveau-nés atteints de formes modérées de la maladie, la HAS recommande de réévaluer les mutations à rechercher lors de la première analyse de biologie moléculaire du dépistage néonatal en étudiant plus particulièrement l'impact sur les nouveau-nés dépistés qu'auraient les deux stratégies suivantes :

- suppression de la mutation R117H (avec ou sans les variants 5T, 7T, 9T) ;
- analyse de biologie moléculaire fondée exclusivement sur les mutations des classes I, II et III avec insuffisance pancréatique présentes en France.

Cette évaluation devrait notamment comporter une analyse rétrospective des données du dépistage néonatal, en fonction de différents seuils du dosage de la TIR pour déclencher l'analyse de biologie moléculaire, afin d'identifier les nouveau-nés qui n'auraient pas été dépistés avec ces stratégies et d'en évaluer les conséquences.

La HAS recommande d'évaluer l'intégration d'une stratégie de dépistage incluant la mesure couplée de la PAP et de la TIR dans le programme de dépistage néonatal dès que les résultats de l'étude mesurant simultanément la TIR et la PAP à J3 et prévue sur l'ensemble des nouveau-nés sur une année de dépistage en France seront disponibles.

2. Concernant la pratique quotidienne du dépistage

La HAS recommande la généralisation de la pratique consistant à désigner un professionnel référent pour le dépistage néonatal au sein des établissements ou services pratiquant le dépistage. Cette personne serait notamment chargée de l'interface entre l'établissement ou le service et l'ARDPHE et de la mise à disposition des éléments d'information pour les professionnels de santé.

La HAS recommande d'envisager la possibilité d'informer une première fois les parents en période prénatale sur la mucoviscidose, le fonctionnement du dépistage et les conséquences possibles du programme pour eux, avec éventuellement la remise d'un document écrit synthétique et l'accès à des ressources complémentaires pour les parents qui le souhaiteraient.

La HAS recommande que la question du consentement parental dans le cadre du dépistage néonatal d'une maladie génétique soit précisée lors de la révision de la

loi de bioéthique, en tenant compte des questions particulières de l'identification de porteurs sains et de l'identification d'enfants atteints de formes *a priori* modérées de la maladie.

3. Concernant l'évaluation du dépistage

À défaut d'une évaluation correctement menée pour évaluer les effets positifs et négatifs du dépistage, la HAS recommande de décrire les caractéristiques cliniques et la qualité de vie des enfants dépistés, au regard de celles des enfants nés avant la mise en place du dépistage. Une attention particulière doit être portée sur les enfants atteints de formes modérées de la mucoviscidose, pour lesquels une comparaison doit être recherchée avec les enfants nés avant la mise en place du dépistage et diagnostiqués tardivement sur symptômes.

La HAS recommande la fixation d'objectifs quantitatifs sur les résultats du dépistage (part des enfants dépistés avec une forme classique ou modérée, nombre d'hétérozygotes sains identifiés, délai du diagnostic notamment) et l'évaluation des résultats au regard de ces objectifs.

Le HAS recommande que le retentissement psychologique du dépistage pour les nouveau-nés et leur famille soit évalué, que le dépistage aboutisse ou non au diagnostic de mucoviscidose. Un programme hospitalier de recherche clinique en cours de réalisation en Bretagne pourra contribuer à évaluer ce point.

La HAS recommande l'identification d'un financement spécifique de l'activité d'évaluation du programme de dépistage.

La HAS recommande l'évaluation des CRCM et de leurs pratiques, notamment pour les éléments découlant directement du programme de dépistage : choix et réalisation du test de la sueur, démarche diagnostique, définition et mise en place de la prise en charge des nouveau-nés détectés à la fin du dépistage. Un appel d'offres lancé par la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins en cours de réalisation pourra contribuer à évaluer ce point.

La HAS recommande d'intégrer et surtout de préciser dans les rapports de l'AFDPHE les informations relatives aux perdus de vue du dépistage, à l'absence de consentement pour l'analyse de biologie moléculaire et aux signes cliniques des nouveau-nés dépistés et des faux négatifs du dépistage.

Les travaux en cours en France, comme à l'international, contribueront à la réflexion sur ces différentes recommandations.

Annexe 1 : scores d'évaluation de la fonction respiratoire et de la morbidité pulmonaire

Le score de Shwachman et Kulczycki (148) comprend 4 dimensions de poids égal dans le score final : l'activité générale, l'examen clinique, le statut nutritionnel et l'atteinte pulmonaire évaluée par radiographie. Chaque dimension séparée et l'état général du patient sont évalués selon 5 niveaux : excellent, bon, moyen, modéré, ou sévère. Le score totalise 100 points, l'état du patient étant considéré comme excellent entre 86 et 100 et sévère à 40 et en deçà.

Le score CNS (149) est calculé à partir des radiographies thoraciques antéropostérieure et latérale, selon que les éléments suivants, constitutifs du test, sont absents (0 point), présents mais peu marqués (1 point) ou marqués (2 points) :

- la morphologie pulmonaire, incluant la mesure du diamètre antéropostérieur, l'abaissement diaphragmatique et la cyphose ;
- les opacités linéaires ;
- les opacités en mottes disséminées ;
- les images en anneaux ;
- les opacités diffuses.

Le score radiologique de Brasfield *et al.* s'exprime sur une échelle allant de 25 (meilleur score) à 1 (score le plus mauvais) (150). Il intègre 5 dimensions : le piégeage de l'air (*air-trapping*), les opacités linéaires, les lésions nodulaires ou kystiques, les opacités diffuses et la sévérité générale. Un patient sans atteinte pulmonaire présente un score de 25 points. L'altération des éléments constitutifs du score génère la déduction du score global de 1 à 5 points par dimension.

Le *Wisconsin Cystic Fibrosis chest radiograph scoring system* comprend 6 dimensions (151) : l'hyperinflation pulmonaire, l'épaississement péribronchique, la broncheectasie, les opacités nodulaires, les opacités diffuses et l'atélectasie. Chacune des dimensions est évaluée, puis pondérée, pour obtenir le score final, exprimé sur une échelle allant de 0 (meilleur score) à 100 (score le plus mauvais). La pondération peut être calculée dans un modèle additif en additionnant des coefficients attribués à chaque dimension, ou dans un modèle multiplicatif dérivé de l'analyse multicritères (*Multi Attribute Utility Theory*).

Annexe 2 : questionnaire envoyé aux maternités, service de néonatalogie et de réanimation pédiatrique

Date / /
j j m m



N°Finess : _____
Service : _____

« Evaluation du dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France »
Enquête auprès des maternités / services de néonatalogie / réanimation néonatale

1. Le dépistage néonatal de la mucoviscidose est-il réalisé dans votre service ? (cochez la case)
- Oui Non

Si vous avez coché la case « non », merci de nous renvoyer le questionnaire sans compléter les questions suivantes.

2. Information des professionnels de santé intervenant dans le dépistage

Les questions ci-dessous concernent l'information délivrée dans le cadre de l'activité du service, indépendamment de l'information que les professionnels ont pu recevoir par ailleurs (lors de leur formation initiale notamment)

- 2.1. Quels sont les supports d'information à destination des professionnels disponibles dans le service concernant la mucoviscidose ? (Listez les supports)

- 2.2. Dans le cadre de l'activité du service, les professionnels de l'établissement reçoivent-ils une information sur le dépistage néonatal en général ou une information spécifique sur le dépistage de la mucoviscidose ? (cochez les cases correspondantes)

	dépistage néonatal en général	dépistage spécifique à la mucoviscidose	Aucune information n'est délivrée
Puéricultrices			
Pédiatres			
Sages-femmes			
Infirmières			
Auxiliaires puéricultrices			
Autres : _____			

- 2.3. L'information de ces professionnels est délivrée :

	Par l'établissement	Par une autre institution
Dépistage néonatal en général		Laquelle _____
Dépistage spécifique à la mucoviscidose		Laquelle _____

2.4. Dans le cas où une information sur le dépistage de la mucoviscidose est assurée par l'établissement, qui délivre cette information ? *(Plusieurs réponses possibles)*

- Pédiatre
- Cadre infirmier
- Cadre sage-femme
- Cadre de puériculture
- Autres : _____

3. Existe-t-il dans votre service un protocole écrit décrivant la réalisation du dépistage de la mucoviscidose ? *(cochez la case)*

Oui Non

4. Information des parents

4.1. Les parents reçoivent-ils une information concernant le dépistage de la mucoviscidose ?

Toujours Souvent Parfois Jamais

Si les parents reçoivent une information :

4.2. Au sein du service, quel professionnel informe le plus souvent les parents sur le dépistage de la mucoviscidose ? *(une seule réponse possible)*

- Puéricultrices
- Pédiatres
- Sages-femmes
- Infirmières
- Auxiliaires puéricultrices
- Internes
- Autres : _____

4.3. A quel moment l'INFORMATION des parents concernant le dépistage de la mucoviscidose est-elle faite ? *(cochez une case par ligne)*

	Toujours	Souvent	Parfois	Jamais
Avant l'accouchement				
Entre l'accouchement et le prélèvement				
Au moment du prélèvement				

4.4. Si un (des) support(s) d'information sur le dépistage est (sont) remis aux parents, pouvez vous nous indiquer le(s)quel(s) ?

5. Recueil du consentement

5.1. Le consentement parental est-il recueilli ?

Toujours Souvent Parfois Jamais

Si le consentement est recueilli :

5.2. Vous recueillez le consentement : *(cochez une case par ligne)*

	Toujours	Souvent	Parfois	Jamais
Des deux parents				
D'au moins un des deux parents				

5.3. Au sein du service, quel professionnel recueille le plus souvent le consentement des parents sur le dépistage de la mucoviscidose ? *(une seule réponse possible)*

- Puéricultrices
- Pédiatres
- Sages-femmes
- Infirmières
- Auxiliaires puéricultrices
- Internes
- Autres : _____

5.4. A quel moment le **CONSENTEMENT** est-il recueilli ? *(cochez une case par ligne)*

	Toujours	Souvent	Parfois	Jamais
Avant l'accouchement				
Entre l'accouchement et le prélèvement				
Au moment du prélèvement				

5.5. Le consentement est-il recueilli ? *(une seule réponse possible)*

- Sur le carton de prélèvement
- Sur un autre document

6. Réalisation et envoi du prélèvement

6.1. Qui réalise le prélèvement le plus souvent ? *(une seule réponse possible)*

- Puéricultrices
- Pédiatres
- Sages-femmes
- Infirmières
- Auxiliaires puéricultrices
- Internes
- Autres : _____

6.2. A quel âge le dépistage est-il réalisé ? (complétez)

A J _____

6.3. Les enfants ayant été diagnostiqués avec un ileus meconial font-ils l'objet d'un dépistage systématique de la mucoviscidose ? (cochez la case)

Oui Non

Si non, pourquoi ?

6.4. Y a-t-il d'autres circonstances dans lesquelles le prélèvement n'est pas fait ? (cochez la case)

Oui Non

Si oui, lesquelles ?

6.5. En cas de sortie de la mère et du nouveau-né avant la date du prélèvement, le dépistage est-il réalisé le plus souvent ? (une seule réponse possible)

- Par un professionnel extérieur à l'établissement
- Au sein de l'établissement à l'occasion d'une consultation de contrôle
- Lors des sorties précoces, le dépistage n'est pas réalisé
- L'établissement n'organise pas de sortie avant la date du prélèvement

6.6. Les cartons de prélèvements sont-ils envoyés à l'ARDPHE ? (cochez la réponse qui se rapproche le plus de la pratique habituelle de l'établissement)

Tous les jours
Tous les _____ jours

6.7. Le transport des échantillons vers l'ARDPHE se fait : (une seule réponse possible)

Par la poste
Par l'établissement lui-même
Autre modalité : _____

7. Résultats du dépistage

7.1. Recevez-vous la liste des nouveau-nés ayant participé au dépistage ? (cochez la case)

Oui Non

7.2. Recevez-vous les résultats du dosage de la TIR ? (cochez la case)

Oui Non

7.3. Vérifiez-vous si tous les enfants dépistés dans le service apparaissent sur la liste ? (cochez la case)

Oui Non

8. Difficultés liées au dépistage

*Pour chacun des éléments suivants, estimez le degré de difficulté éventuelle liée au dépistage de la mucoviscidose.
En cas de difficultés, précisez et proposez éventuellement des solutions envisageables pour y remédier.*

8.1. L'information des parents

Pas de difficultés	Difficultés peu importantes	Difficultés importantes	Difficultés très importantes
--------------------	-----------------------------	-------------------------	------------------------------

8.2. Le recueil du consentement

Pas de difficultés	Difficultés peu importantes	Difficultés importantes	Difficultés très importantes
--------------------	-----------------------------	-------------------------	------------------------------

8.3. La réalisation du prélèvement

Pas de difficultés	Difficultés peu importantes	Difficultés importantes	Difficultés très importantes
--------------------	-----------------------------	-------------------------	------------------------------

8.4. L'envoi des échantillons

Pas de difficultés	Difficultés peu importantes	Difficultés importantes	Difficultés très importantes
--------------------	-----------------------------	-------------------------	------------------------------

8.5. La gestion administrative

Pas de
difficultés

Difficultés peu
importantes

Difficultés
importantes

Difficultés très
importantes

8.6. La coordination avec l'ARDPHE

Pas de
difficultés

Difficultés peu
importantes

Difficultés
importantes

Difficultés très
importantes

8.7. Autre :

Pas de
difficultés

Difficultés peu
importantes

Difficultés
importantes

Difficultés très
importantes

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de remplir ce questionnaire

Merci de renvoyer ce questionnaire complété :

<p>A l'attention de Mme Sabrina MISSOUR</p> <p>HAS / service Evaluation économique et santé publique 2 avenue du Stade de France 93218 Saint-Denis la Plaine CEDEX</p> <p>Ou par fax : 01 55 93 74 39</p>

Annexe 3 : questionnaire envoyé aux associations régionales pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant

Date / /
j j m m



Région : _____

« Evaluation du dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France »
Enquête auprès des structures de gestion régionales (ARDPHE)

1. Information des personnels de maternité, néonatalogie et de réanimation néonatale intervenant dans le dépistage

1.1. Les professionnels de votre région reçoivent-ils une ? (cochez la case correspondante)

Information sur le dépistage néonatal en général	Oui	Non
Information spécifique sur le dépistage de la mucoviscidose	Oui	Non

1.2. Si une information est réalisée, qui la fait ? (plusieurs réponses possibles)

Votre ARDPHE
Autres : _____

1.3. Si votre ARDPHE fait cette information, quelle(s) forme(s) prend-elle ? (plusieurs réponses possibles)

Sessions organisées directement dans les services réalisant le dépistage
Sessions organisées au sein de l'ARDPHE
Autres modalités d'information
Précisez _____

A quels professionnels cette information s'adresse-elle (plusieurs réponses possibles) ?

Puéricultrices	Oui	Non
Pédiatres	Oui	Non
Sages-femmes	Oui	Non
Infirmières	Oui	Non
Internes	Oui	Non
Autres :	_____	

2. Pratique du dépistage

2.1. Les cartons de prélèvements sont-ils envoyés au laboratoire (cochez la réponse qui se rapproche le plus de la pratique habituelle de votre ARDPHE)

Tous les jours
Tous les _____ jours

2.2. Le transport des cartons vers le laboratoire se fait : (une seule réponse possible)

Par la poste
Par l'association elle-même
Autre modalité de transport : _____

- 2.3. A compter de l'envoi, sous quel délai recevez-vous généralement les résultats ? (cochez une case par colonne)

	Lorsque la TIR est normale	Lorsque la TIR est élevée
Le jour même		
< 1 semaine		
7 à 14 jours		
15 jours à 1 mois		
> 1 mois		

- 2.4. Lorsque le dosage de la TIR est normal, le résultat est-il transmis ? (cochez une case par ligne)

	Oui	Non	Si oui, sous quel délai (après réception du résultat, en jours)
Au CRCM			
A la maternité			
A l'AFDPHE			
Aux parents directement			
Au médecin désigné par les parents			
Autres : _____			

3. Lorsque vous recevez le résultat d'une TIR élevée, ce résultat est-il transmis en l'état ? (cochez la case)

Oui Non

Si oui, à qui ? _____

4. Dans votre ARDPHE, qui prescrit l'analyse de biologie moléculaire ? (précisez la fonction du prescripteur)

- 4.1. Sous quel délai cette prescription est-elle généralement réalisée ? (une seule réponse possible. Le délai s'entend à compter de la connaissance du résultat d'une TIR élevée)

Le jour même
 Entre 1 et 7 jours
 > 1 semaine

- 4.2. A compter de l'envoi du prélèvement, sous quel délai recevez-vous généralement les résultats de l'étude du génotype ? (une seule réponse possible)

< 1 semaine
 7 à 15 jours
 > 15 jours

5. Transmission des résultats de l'analyse génétique

Les questions 5.1, 5.2 et 5.3 du questionnaire portent sur les résultats de l'étude du génotype.

Trois situations sont abordées :

- lorsque le résultat indique l'absence de mutation (question 5.1),
- lorsque le résultat indique la présence d'une mutation (question 5.2)
- lorsque le résultat indique la présence de 2 mutations (question 5.3).

5.1. Si aucune mutation responsable de la mucoviscidose n'a été retrouvée, le résultat est-il transmis ? (cochez une case par ligne)

	Oui	Non	Si oui, sous quel délai (après réception du résultat, en jours)
Au CRCM			
A la maternité			
A l'AFDPHE			
Aux parents directement			
Au médecin désigné par les parents			
Autres : _____			

Lorsque les parents sont contactés afin de réaliser un 2^{ème} prélèvement de sang, qui les contacte ? (Précisez la fonction de la personne qui contacte les parents)

A compter de l'envoi du prélèvement, sous quel délai recevez-vous généralement ce résultat ? (une seule réponse possible)

- Le jour même
- Entre 1 et 7 jours
- > 1 semaine

- Si la TIR est normale, le résultat de ce 2^{ème} prélèvement est-il transmis ? (cochez la case correspondante)

Aux parents directement	Oui	Non
Au médecin désigné par les parents	Oui	Non
Au CRCM	Oui	Non
Autres : (précisez) _____		

Si le résultat est transmis directement aux parents, l'est-il ? (une seule réponse possible)

- Par téléphone
- Par courrier
- A l'occasion d'une consultation spécifique
- Autre : _____

- Si la TIR est anormale, le résultat de ce 2^{ème} prélèvement est-il transmis ? (cochez la case correspondante)

Aux parents directement	Oui	Non
Au médecin désigné par les parents	Oui	Non
Au CRCM	Oui	Non
Autres : (précisez) _____		

Si le résultat est transmis directement aux parents, l'est-il ? (une seule réponse possible)

Par téléphone
 Par courrier
 A l'occasion d'une consultation spécifique
 Autre : _____

5.2. Si 1 mutation responsable de la mucoviscidose a été retrouvée, le résultat est-il transmis ? (cochez une case par ligne)

	Oui	Non	Si oui, sous quel délai (après réception du résultat, en jours)
Au CRCM			
A la maternité			
A l'ADPHE			
Aux parents directement			
Au médecin désigné par les parents			
Autres : _____			

Lorsque le résultat est donné aux parents, qui le leur annonce le plus souvent ? (une seule réponse possible)

Un médecin du CRCM (précisez la spécialité) : _____
 Un médecin de l'ADPHE
 Autre : _____

Le résultat est-il transmis ? (une seule réponse possible)

Par téléphone
 Par courrier
 A l'occasion d'une consultation spécifique
 Autre : _____

Si le résultat est transmis lors d'une consultation, quels sont les professionnels présents lors de l'annonce du résultat ?

Médecin(s) CRCM (précisez la spécialité) : _____
 Médecin ADPHE
 Autres : _____

5.3. Si 2 mutations responsables de la mucoviscidose ont été retrouvées, le résultat est-il transmis ? (cochez une case par ligne)

	Oui	Non	Si oui, sous quel délai (après réception du résultat, en jours)
Au CRCM			
A la maternité			
A l'AFDPHE			
Aux parents directement			
Au médecin désigné par les parents			
Autres : _____			

Lorsque le résultat est donné aux parents, qui le leur annonce le plus souvent ? (une seule réponse possible)

Un médecin du CRCM (précisez la spécialité) : _____
 Un médecin de l'ARDPHE
 Autre : _____

Le résultat est-il transmis ? (une seule réponse possible)

Par téléphone
 Par courrier
 A l'occasion d'une consultation spécifique
 Autre : _____

Si le résultat est transmis lors d'une consultation, quels sont les professionnels présents lors de l'annonce du résultat ?

Médecin(s) CRCM (précisez la spécialité) : _____
 Médecin ARDPHE
 Autres : _____

6. Arrive-t-il que certains résultats ne soient pas transmis aux parents ?

Oui Non

Si oui, pourquoi ?

7. Conservez-vous les éléments suivants ? Si oui, pendant combien de temps ? Si non, qui les conserve ? (cochez une case par ligne)

	Oui	Non	Si oui, combien de temps ? (en jours)	Si non, qui les conserve ?
Cartons de prélèvement				
Autorisation parentale				
Résultats normaux de la TIR				
Résultats anormaux de la TIR				
Résultat de la biologie moléculaire				

- 7.1. Si les résultats du laboratoire sont conservés, le sont-ils ? (plusieurs réponses possibles)

Sous format papier
Sous format électronique

- 7.2. Les parents peuvent-ils accéder à ces données ? (cochez la case)

Oui Non

- 7.3. Etes-vous contactés par des parents pour connaître le résultat du dépistage de leur enfant ?

Très souvent Souvent Parfois Jamais

8. Suivi des patients

- 8.1. Recevez-vous les fiches annuelles de suivi des patients atteints de mucoviscidose ?

Toujours Souvent Parfois Jamais

- 8.2. Etes-vous informés des malades perdus de vue par le CRCM ?

Toujours Souvent Parfois Jamais

Si vous êtes informés des malades perdus de vue, retransmettez-vous cette information ? (cochez la case)

Oui Non

Si oui, à qui ? _____

9. Difficultés liées au dépistage

*Pour chacun des éléments suivants, estimez le degré de difficulté éventuelle liée au dépistage de la mucoviscidose.
En cas de difficultés, précisez et proposez éventuellement des solutions envisageables pour y remédier.*

9.1. L'information des professionnels

Pas de difficultés	Difficultés peu importantes	Difficultés importantes	Difficultés très importantes
--------------------	-----------------------------	-------------------------	------------------------------

9.2. La coordination avec les établissements de santé

Pas de difficultés	Difficultés peu importantes	Difficultés importantes	Difficultés très importantes
--------------------	-----------------------------	-------------------------	------------------------------

9.3. La coordination avec les laboratoires

Pas de difficultés	Difficultés peu importantes	Difficultés importantes	Difficultés très importantes
--------------------	-----------------------------	-------------------------	------------------------------

9.4. La coordination avec la structure nationale AFDPHE

Pas de difficultés	Difficultés peu importantes	Difficultés importantes	Difficultés très importantes
--------------------	-----------------------------	-------------------------	------------------------------

9.5. La coordination avec les CRCM

Pas de difficultés	Difficultés peu importantes	Difficultés importantes	Difficultés très importantes
--------------------	-----------------------------	-------------------------	------------------------------

9.6. Le recueil de données auprès de l'ensemble des acteurs

Pas de difficultés	Difficultés peu importantes	Difficultés importantes	Difficultés très importantes
--------------------	-----------------------------	-------------------------	------------------------------

9.7. La gestion et la transmission des résultats

Pas de difficultés	Difficultés peu importantes	Difficultés importantes	Difficultés très importantes
--------------------	-----------------------------	-------------------------	------------------------------

9.8. Autre :

Pas de difficultés	Difficultés peu importantes	Difficultés importantes	Difficultés très importantes
--------------------	-----------------------------	-------------------------	------------------------------

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de remplir ce questionnaire

Merci de renvoyer ce questionnaire complété :

A l'attention de Mme Sabrina MISSOUR HAS / service Evaluation économique et santé publique 2 avenue du Stade de France 93218 Saint-Denis la Plaine CEDEX Ou par fax : 01 55 93 74 39
--

Questionnaire HAS

8/8

Annexe 4 : questionnaire envoyé aux centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose

Date / / / / /
j j m m



CRCM: : _____

« Evaluation du dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France »
Enquête auprès des CRCM

1. Parmi ces résultats, lesquels sont transmis à votre CRCM ? (cochez « oui » si vous recevez le résultat)

Nouveau-nés dont le premier dosage de la TIR est normal :

oui non

Nouveau-nés dont le premier dosage de la TIR est élevé, sans attendre les résultats complémentaires :

oui non

Lorsque le premier dosage de la TIR est élevé et qu'une étude du génotype a été réalisée :

Nouveau-nés pour lesquels aucune mutation à l'origine de la mucoviscidose n'a été retrouvée, sans attendre les résultats complémentaires :

oui non

Nouveau-nés pour lesquels une mutation à l'origine de la mucoviscidose a été retrouvée :

oui non

Nouveau-nés pour lesquels deux mutations à l'origine de la mucoviscidose ont été retrouvées :

oui non

Lorsqu'aucune mutation n'a été retrouvée et qu'un second dosage de la TIR est réalisé :

Nouveau-nés pour lesquels la TIR est normale :

oui non

Nouveau-nés pour lesquels la TIR reste élevée :

oui non

Les questions 2, 3 et 4 du questionnaire portent sur les résultats de l'étude du génotype. Trois situations sont abordées :

- lorsque le résultat indique la présence de 2 mutations (question 2),
- lorsque le résultat indique la présence d'une mutation (question 3),
- lorsque le résultat indique l'absence de mutation (question 4).

2. Lorsque votre CRCM reçoit un résultat dans lequel deux mutations ont été retrouvées, le transmet-il ? (cochez une case par ligne)

	Oui	Non	Si oui, sous quel délai (après réception du résultat, en jours)
Aux parents directement			
Au médecin désigné par les parents			
A l'AFDPHE			
Autres :			

Si le CRCM transmet le résultat aux parents, qui le fait ? (Précisez la fonction)

Ce résultat est-il transmis le plus souvent ? (une seule réponse possible)

Par courrier
 Par téléphone
 A l'occasion d'une consultation spécifique
 Autres : _____

En cas de consultation, quels professionnels sont présents ? (plusieurs réponses possibles)

Médecin(s) CRCM (précisez la spécialité) : _____
 Médecin ARDPHE
 Autres : _____

Un conseil génétique est-il systématiquement proposé ? (cochez la case)

Oui Non

Quel(s) examen(s) complémentaire(s) est (sont) réalisé(s) pour poser le diagnostic de mucoviscidose ?

A l'issue de ces examens, arrive-t-il que le diagnostic de mucoviscidose ne soit pas retenu ? (cochez la case)

Oui Non

Si oui, sur la base de quel(s) résultat(s) ?

Quel(s) autre(s) diagnostic peu(ven)t alors être retenu(s) ?

Le diagnostic de mucoviscidose est-il transmis ? (cochez la case correspondante)

- | | | |
|---|-----|-----|
| Aux parents directement | Oui | Non |
| Au médecin désigné par les parents | Oui | Non |
| A l'Association Régionale pour le Dépistage et le Prévention des Handicaps de l'Enfant (ARDPHE) | Oui | Non |
| A l'Association Française pour le Dépistage et le Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE) | Oui | Non |

Autres : _____

Ce résultat n'est pas transmis

3. Lorsque votre CRCM reçoit un résultat dans lequel une mutation a été retrouvée, le transmet-il ? (cochez une case par ligne)

	Oui	Non	Si oui, sous quel délai (après réception du résultat, en jours)
Aux parents directement			
Au médecin désigné par les parents			
A l'AFDPHE			
Autres : _____			

Si le CRCM transmet le résultat aux parents, qui le fait ? (Précisez la fonction)

Ce résultat est-il transmis le plus souvent ? (une seule réponse possible)

- Par courrier
 Par téléphone
 A l'occasion d'une consultation spécifique
 Autres : _____

En cas de consultation, quels professionnels sont présents ? (plusieurs réponses possibles)

- Médecin(s) CRCM (précisez la spécialité) : _____
 Médecin ARDPHE
 Autres : _____

Lors de la consultation, quelle information est délivrée aux parents ?

Ce résultat est-il transmis le plus souvent ? *(une seule réponse possible)*

Par courrier
Par téléphone
A l'occasion d'une consultation spécifique
Autres : _____

En cas de consultation, quels professionnels sont présents ?

Médecin(s) CRCM *(précisez la spécialité)* : _____
Médecin ARDPHE
Autres : _____

Ce résultat donne-t-il lieu à des examens complémentaires ?

Oui Non

Si oui, lesquels ?

Quels diagnostics peuvent être posés à l'issue de ces examens complémentaires ?

Les résultats de ces examens complémentaires sont-ils transmis ? *(cochez la case correspondante)*

Aux parents directement	Oui	Non
Au médecin désigné par les parents	Oui	Non
A l'Association Régionale pour le Dépistage et le Prévention des Handicaps de l'Enfant (ARDPHE)	Oui	Non
A l'Association Française pour le Dépistage et le Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE)	Oui	Non

Autres : _____

Ces résultats ne sont pas transmis

Un conseil génétique est-il systématiquement proposé ? *(cochez la case)*

Oui Non

5. Arrive-t-il que certains résultats ne soient pas transmis aux parents ? *(cochez la case)*

Oui Non

Si oui, pourquoi ?

6. Données de suivi

6.1. Complétez-vous une fiche de suivi pour les patients atteints de mucoviscidose ? *(cochez la case)*

Oui Non

Si oui, transmettez-vous ces données ? *(cochez la case)*

Oui Non

Si oui, à qui ?

Et à quelle fréquence ?

6.2. Identifiez-vous les malades perdus de vue ? *(cochez la case)*

Oui Non

Si oui, transmettez-vous la liste des malades perdus de vue ? *(cochez la case)*

Oui Non

Si oui, à qui ? _____

7. File active de patients

7.1. En 2007, combien de patients sont suivis régulièrement dans votre centre ?

7.2. Combien de nouveaux patients ont été pris en charge dans votre centre ?

En 2006 : _____

En 2007 : _____

8. Ressources humaines du CRCM

Indiquez, pour chacune des spécialités listées, le nombre de professionnels exerçant, en équivalent temps plein, dans le CRCM :

Gastro-entérologue : _____

Pédiatre : _____

Pneumologue : _____

Infirmier coordinateur : _____

Kinésithérapeute : _____

Diététicien : _____

Diabétologue : _____

Génécicien médical : _____

ORL : _____

Psychologue : _____

Autres : (précisez) _____

9. Difficultés liées au dépistage

*Pour chacun des éléments suivants, estimez le degré de difficulté éventuelle liée au dépistage de la mucoviscidose.
En cas de difficultés, précisez et proposez éventuellement des solutions envisageables pour y remédier.*

9.1. La démarche diagnostique de la mucoviscidose dans le cadre du dépistage

Pas de difficultés	Difficultés peu importantes	Difficultés importantes	Difficultés très importantes
--------------------	-----------------------------	-------------------------	------------------------------

9.2. La coordination avec l'ARDPHE

Pas de difficultés	Difficultés peu importantes	Difficultés importantes	Difficultés très importantes
--------------------	-----------------------------	-------------------------	------------------------------

9.3. La coordination avec la structure nationale AFDPHE

Pas de difficultés	Difficultés peu importantes	Difficultés importantes	Difficultés très importantes
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

9.4. La gestion et la transmission des résultats

Pas de difficultés	Difficultés peu importantes	Difficultés importantes	Difficultés très importantes
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

9.5. Autre : _____

Pas de difficultés	Difficultés peu importantes	Difficultés importantes	Difficultés très importantes
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de remplir ce questionnaire

Merci de renvoyer le questionnaire complété :

<p>A l'attention de Mme Sabrina MISSOUR</p> <p>HAS / service Evaluation économique et santé publique 2 avenue du Stade de France 93218 Saint-Denis la Plaine CEDEX</p> <p>Ou par fax : 01 55 93 74 39</p>

Références bibliographiques

1. Société française de pédiatrie, Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose - Pneumologie et infectiologie. Conférence de consensus. Paris: ANAES, SFP; 2002.
2. Sermet-Gaudelus I, Lenoir G, Berche P, Ricour C, Lacaille F, Bonnefont JP, et al. Mucoviscidose : physiopathologie, génétique, aspects cliniques et thérapeutiques. *Encycl Méd Chir Pédiatrie* 2002;(4-060-P-10).
3. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr* 1998;132(4):589-95.
4. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006;61(7):627-35.
5. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults : cystic fibrosis foundation report. *J Pediatrics* 2008;153(2):S4-14.
6. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(5):475-82.
7. Rosenstein BJ. Nonclassic cystic fibrosis: a clinical conundrum. *Pediatr Pulmonol* 2003;36(1):10-2.
8. Bennett C, Peckham D. The genetics of cystic fibrosis. Leeds (UK): Leeds University Teaching Hospitals; 2002.
9. Girodon-Boulandet E, Costa C. Génétique de la mucoviscidose. *MT Pédiatrie* 2005;8(3):126-34.
10. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 1993;73(7):1251-4.
11. Welsh MJ. The path of discovery in understanding the biology of cystic fibrosis and approaches to therapy. *Am J Gastroenterol* 1994;89(8 Suppl):S97-105.
12. Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic fibrosis : a review of epidemiology and pathobiology. *Clin Chest Med* 2007;28(2):279-88.
13. Vankeerberghen A, Cuppens H, Cassiman JJ. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: an intriguing protein with pleiotropic functions. *J Cyst Fibros* 2002;1(1):13-29.
14. Vaincre la Mucoviscidose, Les médecins du Conseil Médical et des Centres de soins. Informations et conseils pour le traitement de la mucoviscidose. Paris: Association Vaincre la Mucoviscidose; 2003.
15. Lacaille F. Atteinte hépatique dans la mucoviscidose. *MT Pédiatrie* 2005;8(3):204-11.
16. Bui S, Ceccato f, Boisserie-Lacroix V, Llanas B, Lamireau T, Mortemousque B, et al. Formes atypiques ou rares de la mucoviscidose. *MT Pédiatrie* 2005;8(3):225-9.
17. Kerem E, Corey M, Kerem BS, Rommens J, Markiewicz D, Levison H, et al. The relation between genotype and phenotype in cystic fibrosis-analysis of the most common mutation ($\Delta F508$). *N Engl J Med* 1990;323(22):1517-22.
18. Ferrari M, Cremonesi L. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis patients. *Ann Biol Clin (Paris)* 1996;54(6):235-41.
19. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis.

- The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. *N Engl J Med* 1993;329(18):1308-13.
20. Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet* 1979;1(8114):472-4.
21. Desmarquest P, Feldmann D, Tamalat A, Boule M, Fauroux B, Tournier G, *et al.* Genotype analysis and phenotypic manifestations of children with intermediate sweat chloride test results. *Chest* 2000;118(6):1591-7.
22. Knowles MR, Paradiso AM, Boucher RC. *In vivo* nasal potential difference: techniques and protocols for assessing efficacy of gene transfer in cystic fibrosis. *Hum Gene Ther* 1995;6(4):445-55.
23. Sermet-Gaudelus I, Déchaux M, Vallée B, Fajac A, Girodon E, Nguyen-Khoa T, *et al.* Chloride transport in nasal ciliated cells of cystic fibrosis heterozygotes. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(9):1026-31.
24. Sermet-Gaudelus I, Roussel D, Bui S, Deneuve E, Huet F, Reix P, *et al.* The CF-CIRC study: a French collaborative study to assess the accuracy of Cystic Fibrosis diagnosis in neonatal screening. *BMC Pediatrics* 2006;6(25).
25. Sarles J, Barthelémy S, Férec C, Iovanna J, Roussey M, Farriaux JP, *et al.* Blood concentrations of pancreatitis associated protein in neonates: relevance to neonatal screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80(2):F118-F122.
26. Sarles J, Berthézène P, Le Louarn C, Somma C, Perini JM, Catheline M, *et al.* Combining immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein assays, a method of newborn screening for cystic fibrosis that avoids DNA analysis. *J Pediatr* 2005;147(3):302-5.
27. Barthelémy S, Maurin N, Roussey M, Férec C, Murolo S, Berthézène P, *et al.* Evaluation sur 47,213 enfants d'une stratégie de dépistage néonatal de la mucoviscidose associant les dosages de *pancreatitis-associated protein* et de trypsinogène immunoréactive. *Arch Pédiatr* 2001;8(3):275-81.
28. Haute Autorité de santé. Mucoviscidose Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Guide Affection longue durée. Saint Denis La Plaine: HAS; 2008.
29. Société française de pédiatrie, Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose - Observance, nutrition, gastro-entérologie et métabolisme. Conférence de consensus . Paris: ANAES, SFP; 2002.
30. Delaunay JP. Kinésithérapie respiratoire chez l'enfant atteint de mucoviscidose. *MT Pédiatrie* 2005;8(3):182-90.
31. Bonnette P. Transplantations pulmonaires. *Rev Pneumol Clin* 2004;60(2):79-88.
32. Agence de Biomédecine. Etude de la survie après greffe pulmonaire et cardio-pulmonaire. In: Bilan des activités de prélèvement et de greffe en France en 2004. Paris: Agence de Biomédecine; 2007.
33. Duhamel JF, Laurans M, Brouard J, Lenoir G. La prise en charge nutritionnelle de la mucoviscidose. *MT Pédiatrie* 2005;8(3): 191-6.
34. Munck A. Atteinte digestive de la mucoviscidose chez l'enfant. *MT Pédiatrie* 2005;8(3):197-203.
35. Girodon-Boulandet E, Cazeneuve C, Goossens M. Screening practices for mutations in the CFTR gene ABCC7. *Hum Mutat* 2000;15(2):135-49.
36. Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant. Dépister pour des enfants en bonne santé. Bilan d'activité

2004. Paris: AFDPHE; 2004.
37. Munck A, Sahler C, Briard ML, Vidailhet M, Farriaux JP. Le programme français de dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose : résultats et interrogations sur un million de tests. *Immuno Anal Biol Spec* 2005;20(4):228-33.
38. Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant Dépister pour des enfants en bonne santé. Bilan d'activité 2006. Paris: AFDPHE; 2007.
39. Vaincre la Mucoviscidose, Institut National d'Etudes Démographiques. Registre français de la mucoviscidose - Bilan des données 2005 de l'Observatoire national de la mucoviscidose. Paris: Vaincre la Mucoviscidose; INED; 2007.
40. Païta m, Weill A. Les bénéficiaires d'affection de longue durée au 31 décembre 2006. *Points de Repère* 2007;9.
41. Des Georges M, Guittard C, Bozon D, Chevalier F, Verlingue C, Ferec C, *et al.* Les bases moléculaires de la mucoviscidose en France : plus de 300 mutations et 506 génotypes différents sont en cause. *Méd Sci* 1998;14(12):1413-21.
42. Lucotte G. Répartition des fréquences de la mutation principale ($\Delta F 508$) de la mucoviscidose en France : résultats d'une étude multicentrique sur 1030 familles indépendantes. *Arch Pediatr* 1995;2(6):600-1.
43. Loirat F, Lucotte G. Fréquences de la mutation principale ($\Delta F508$) de la mucoviscidose en France : nouveaux résultats sur 1656 familles indépendantes. *Arch Pediatr* 1996;3(12):1279-81.
44. Federici S, Iron A, Reboul MP, Desgeorges M, Claustres M, Bremont F, *et al.* Etude du gène CFTR chez 207 patients du Sud-Ouest de la France atteints de mucoviscidose : fréquence élevée des mutations N1303K et 1811 + 1,6 kbA > G. *Arch Pédiatr* 2001;8(2):150-7.
45. Scotet V, de Braekeleer M, Audrézet M-P, Lodé L, Verlingue C, Quéré I, *et al.* Prevalence of CFTR mutations in hypertrypsinaemia detected through neonatal screening for cystic fibrosis. *Clin Genet* 2001;59(1):42-7.
46. Mckone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet* 2003;361(9370):1671-6.
47. Wilson JMG, Jungner G. Principes et pratique du dépistage des maladies. Genève: Organisation Mondiale de la Santé; 1970.
48. Ardaillou R, Le Gall JY. Le dépistage néonatal généralisé par des tests d'analyse biologique (mass neonatal screening using biological testing). Paris: Académie de Médecine; 2006.
49. Centers for Disease Control and Prevention. Newborn screening for cystic fibrosis. Evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. *Morb Mortal Weekly Report* 2004;53(RR-13).
50. Mérelle ME, Nagelkerke AF, Lees CM, Dezateux C. Newborn screening for cystic fibrosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001; Issue 3.
51. Tluczek A, Kosciak RL, Farrell PM, Rock MJ. Psychosocial risk associated with newborn screening for cystic fibrosis: parents' experience while awaiting the sweat-test appointment. *Pediatrics* 2005;115(6):1692-703.
52. Tluczek A, Kosciak RL, Modaff P, Pfeil D, Rock MJ, Farrell PM, *et al.* Newborn screening for cystic fibrosis: parents' preferences regarding counselling at the time of infants' sweat test. *J Genet Couns* 2006;15(4):277-91.
53. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, *et al.* Early

- diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics* 2001;107(1):1-13.
54. Farrell PM, Kosorok MR, Laxova A, Shen G, Kosciak RE, Bruns WT, *et al.* Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *N Engl J Med* 1997;337(14):963-9.
55. Chatfield S, Owen G, Ryley HC, Williams J, Alfaham M, Goodchild MC, *et al.* Neonatal screening for cystic fibrosis in Wales and the West Midlands: clinical assessment after five years of screening. *Arch Dis Child* 1991;66(1 Spec No):29-33.
56. Institut Européen des Génomutations, Laborier JC, Gnansia R. Registre centre-est de malformations congénitales. Données 2004. Services d'information sur les tératogènes. *Dysplasia* 2005;29.
57. Waters D, Wilcken B, Irwig L, Van Asperen P, Mellis C, Simpson JM, *et al.* The clinical outcomes of neonatal screening for CF in New South Wales, Australia. In: Travert G, Wursteisen B, ed. *Dépistage néonatal de la mucoviscidose. Actes du congrès international Caen, 10-11 septembre 1998.* Caen: Presses Universitaires de Caen; 1999. p. 255-62.
58. Waters DL, Wilcken B, Irwing L, Van Asperen P, Mellis C, Simpson JM, *et al.* Clinical outcomes of newborn screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80(1):F1-F7.
59. Massie RJ, Olsen M, Glazner J, Robertson CF, Francis I. Newborn screening for cystic fibrosis in Victoria: 10 years' experience (1989-1998). *Med J Aust* 2000;172(12):584-7.
60. Massie J, Clements B, Australian Paediatric Respiratory Group. Diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening : the Australasian experience--twenty years and five million babies later: a consensus statement from the Australasian Paediatric Respiratory Group. *Pediatr Pulmonol* 2005;39(5):440-6.
61. Mastella G, Zanolla L, Castellani C, Altieri S, Furnari M, Giglio L, *et al.* Neonatal screening for cystic fibrosis: long-term clinical balance. *Pancreatology* 2001;1(5):531-7.
62. Mastella G, Castellani C, Faraguna D, Miano A, Zanolla L. Long term outcome of newborn screening for CF identified through newborn screening. *Pediatr Pulmonol* 1995;(Suppl 12):88-9.
63. Assael BM, Castellani C, Ocampo MB, Iansa P, Callegaro A, Valsecchi MG. Epidemiology and survival analysis of cystic fibrosis in an area of intense neonatal screening over 30 years. *Am J Epidemiol* 2002;156(5):397-401.
64. Collins MS, Abbott MA, Wakefield DB, Lapin CD, Drapeau G, Hopfer SM, *et al.* Improved pulmonary and growth outcomes in cystic fibrosis by newborn screening. *Pediatr Pulmonol* 2008;43(7):648-55.
65. Lai HJ, Cheng Y, Farrell PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation Registry Data. *J Pediatr* 2005;147(3 Suppl):S57-63.
66. Grosse SD, Rosenfeld M, Devine OJ, Lai HJ, Farrell PM. Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival: a systematic review and analysis. *J Pediatr* 2006;149(3):362-6.
67. Sims EJ, McCormick J, Mehta G, Mehta A. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. *J Pediatr* 2005;147(3 Suppl):S42-6.
68. Sims EJ, Clark A, McCormick J, Mehta G, Connett G, Mehta A, *et al.*

- Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics* 2007;119(1):19-28.
69. Sims EJ, McCormick J, Mehta G, Mehta A, UK CF Database Steering Committee. Newborn screening for cystic fibrosis is associated with reduced treatment intensity. *J Pediatr* 2005;147(3):306-11.
70. Mehta G, Sims EJ, Culross F, McCormick JD, Mehta A. Potential benefits of the UK Cystic Fibrosis Database. *J R Soc Med* 2004;97 Suppl 44:60-71.
71. Cystic Fibrosis Foundation. Patient registry annual data report. Bethesda (Ma): CFF; 2008.
72. Doull IJM, Ryley HC, Weller P, Goodchild MC. Cystic fibrosis-related deaths in infancy and the effect of newborn screening. *Pediatr Pulmonol* 2001;31(5):363-6.
73. Kosciak RL, Farrell PM, Kosorok MR, Zaremba KM, Laxova A, Lai HC, *et al.* Cognitive function of children with cystic fibrosis: deleterious effect of early malnutrition. *Pediatrics* 2004;113(6):1549-58.
74. Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, Carroll NR, Dodd ME, Bilton D, *et al.* Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. *BMJ* 1998;316(7147):1771-5.
75. Wagener JS, Sontag MK, Accurso FJ. Prevalence of *pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis detected by neonatal screening. In: Dépistage néonatal de la mucoviscidose. Actes du congrès international Caen, 10-11 septembre 1998. Caen: Presse universitaires de Caen; 1999. p. 283-8.
76. Baussano I, Tardivo I, Bellezza-Fontana R, Forneris MP, Lezo A, Anfossi L, *et al.* Neonatal screening for cystic fibrosis does not affect time to first infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatrics* 2006;118(3):888-95.
77. Mérelle ME, Schouten JP, Gerritsen J, Dankert-Roelse JE. Influence of neonatal screening and centralized treatment on long-term clinical outcome and survival of CF patients. *Eur Respir J* 2001;18(2):306-15.
78. Mérelle ME, Huisman J, Alderden-van der Vecht A, Taat F, Bezemer D, Griffioen RW, *et al.* Early versus late diagnosis: psychological impact on parents of children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2003;111(2):346-50.
79. Green JM, Hewison J, Bekker HL, Bryant LD, Cuckle HS. Psychosocial aspects of genetic screening of pregnant women and newborns: A systematic review. *Health Technol Assess* 2004;8(33):1-87.
80. Parsons EP, Bradley DM. Psychosocial issues in newborn screening for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2003;4(4):285-92.
81. Parsons EP, Clarke AJ, Bradley DM. Implications of carrier identification in newborn screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88(6):F467-71.
82. Moran J, Quirk K, Duff AJA, Brownlee KG. Newborn screening for CF in a regional paediatric centre: the psychosocial effects of false-positive IRT results on parents. *J Cyst Fibros* 2007;6(3):250-4.
83. Kosciak RL, Douglas JA, Zaremba K, Rock MJ, Splaingard ML, Laxova A, *et al.* Quality of life of children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005;147(3 Suppl):S64-8.
84. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Tests génétiques : questions scientifiques, médicales et sociétales. Paris: INSERM; 2008.
85. Castellani C. The problem of newborns with hypertrypsinemia, CFTR

- heterozygosity and normal sweat test. In: Dépistage néonatal de la mucoviscidose. Actes du congrès international Caen, 10-11 septembre 1998. Caen: Presses Universitaires de Caen; 1999. p. 175-83.
86. Padoan R, Genoni S, Moretti E, Seia M, Giunta A, Corbetta C. Genetic and clinical features of false-negative infants in a neonatal screening programme for cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 2002;91(1):82-7.
87. Mehta A. A global perspective on newborn screening for cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2008;13:510-4.
88. Roussey M, Le Bihannic A, Audrezet MP, Blayau M, Dagonne M, Deneuille E, *et al.* Dépistage néonatal de la mucoviscidose : problèmes diagnostiques et aspects éthiques des formes frontalières. *Arch Pediatr* 2005;12(6):650-3.
89. Oliver S, Dezateux C, Kavanagh J, Lempert T, Stewart R. Disclosing to parents newborn carrier status identified by routine blood spot screening. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004;Issue 4.
90. Lewis S, Curnow L, Ross M, Massie J. Parental attitudes to the identification of their infants as carriers of cystic fibrosis by newborn screening. *J Paediatr Child Health* 2006;42(9):533-7.
91. van den Akker-van Marle ME, Dankert HM, Verkerk PH, Dankert-Roelse JE. Cost-effectiveness of 4 neonatal screening strategies for cystic fibrosis. *Pediatrics* 2006;118(3):896-905.
92. Simpson N, Anderson R, Sassi F, Pitman A, Lewis P, Tu K, *et al.* The cost-effectiveness of neonatal screening for cystic fibrosis: an analysis of alternative scenarios using a decision model. *Cost Eff Resour Alloc* 2005;3:8.
93. Balinsky W, Zhu CW. Pediatric cystic fibrosis: evaluating costs and genetic testing. *J Pediatr Health Care* 2004;18(1):30-4.
94. Sims EJ, Mugford M, Clark A, Aitken D, McCormick J, Mehta G, *et al.* Economic implications of newborn screening for cystic fibrosis: a cost of illness retrospective cohort study. *Lancet* 2007;369(9568):1187-95.
95. Lee DS, Rosenberg MA, Peterson A, Makholm L, Hoffman G, Laessig RH, *et al.* Analysis of the costs of diagnosing cystic fibrosis with a newborn screening program. *J Pediatr* 2003;142(6):617-23.
96. Farrell P, Joffe S, Foley L, Canny GJ, Mayne P, Rosenberg M. Diagnosis of cystic fibrosis in the Republic of Ireland: epidemiology and costs. *Ir Med J* 2007;100(8):557-60.
97. Farriaux JP, Vidailhet M, Briard ML, Belot V, Dhondt JL, Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant. Neonatal screening for cystic fibrosis: France rises to the challenge. *J Inherit Metab Dis* 2003;26(8):729-44.
98. Centers for Disease Control and Prevention. Newborn screening for cystic fibrosis : a paradigm for public health genetics policy development proceedings of a 1997 workshop. *Morb Mortal Weekly Report* 1997;46(RR16).
99. National Institutes of Health. Genetic testing for cystic fibrosis. Consensus development conference statement Apr 14-16. London: NIH; 1997.
100. Feldman W. Screening for cystic fibrosis. In: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian guide to clinical preventive health care. Ottawa: Health Canada; 1994. p. 196-204.
101. Institute of Health Economics. Screening newborns for cystic fibrosis. Alberta (CA): IHE; 2007.
102. National Screening Committee. Child health sub-group report on cystic fibrosis. London: NSC; 2005.
103. Comeau AM, Accurso FJ, White TB, Campbell PW, III, Hoffman G, Parad

- RB, *et al.* Guidelines for implementation of cystic fibrosis newborn screening programs: Cystic Fibrosis Foundation workshop report. *Pediatrics* 2007;119(2):e495-518.
104. Langfelder-Schwind E, Kloza E, Sugarman E, Pettersen B, Brown T, Jensen K, *et al.* Cystic fibrosis prenatal screening in genetic counselling practice: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2005;14(1):1-15.
105. Southern KW, Littlewood JM. Newborn screening programmes for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2003;4(4):299-305.
106. Southern KW, Munck A, Pollitt R, Travert G, Zanolla L, Dankert-Roelse J, *et al.* A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros* 2007;6(1):57-65.
107. Wilfond BS, Gollust SE. Policy issues for expanding newborn screening programs : the cystic fibrosis newborn screening experience in the United States. *J Pediatr* 2005;146(5):668-74.
108. Doull IJM, Hall SJ, Bradley DM. A sweat test centered protocol for the disclosure and diagnosis of cystic fibrosis in a newborn screening program. *Pediatr Pulmonol* 2007;42(9):773-8.
109. Public Health Genetics Unit. Cystic fibrosis. <<http://www.phgu.org.uk/>> [consulté le 14-2-2006].
110. Eyskens F, Colfs B. Neonatal screening for cystic fibrosis (CF) : the experience in the province of Antwerp, Belgium. In: Travert G, Wursteisen B, ed. Dépistage néonatal de la mucoviscidose. Actes du congrès international Caen, 10-11 septembre 1998. Caen: Presses universitaires de Caen; 1999. p. 55-60.
111. Chermikoski Santos GP, Domingos MT, Wittig EO, Riedi CA, Rosário NA. Neonatal cystic fibrosis screening program in the state of Paraná : evaluation 30 months after implementation. *J Pediatr* 2005;81(3):240-4.
112. Giusti R, Badgwell A, Iglesias AD, New York State Cystic Fibrosis Newborn Screening Consortium. New York State cystic fibrosis consortium: the first 2.5 years of experience with cystic fibrosis newborn screening in an ethnically diverse population. *Pediatrics* 2007;119(2):e460-467.
113. Rock MJ, Hoffman G, Laessig RH, Kopish GJ, Litsheim TJ, Farrell PM. Newborn screening for cystic fibrosis in Wisconsin: nine-year experience with routine trypsinogen/DNA testing. *J Pediatr* 2005;147(3 Suppl):S73-S77.
114. Sands DA, Zybert K, Oltarzewski M, Milanowski A. Polish preliminary experience with national cystic fibrosis (CF) neonatal screening [poster]. 2007.
115. Heeley ME, Field AA, Whittaker J, Heeley AF. An update of cystic fibrosis screening in East Anglia 1990-1997, with previous ten years included for comparison. In: Travert G, Wursteisen B, ed. Dépistage néonatal de la mucoviscidose. Actes du congrès international Caen, 10-11 septembre 1998. Caen: Presses universitaires de Caen; 1999. p. 65-7.
116. Vidailhet M, Derelle J. Expérience du centre de soins pour enfants de Nancy. In: Dépistage néonatal de la mucoviscidose. Actes du congrès international Caen, 10-11 septembre 1998. Caen: Presses universitaires de Caen; 1999. p. 217-24.
117. Vaincre la Mucoviscidose, Institut national d'études démographiques, Observatoire national de la mucoviscidose, Bellis G, Cazes MH, Durieu I, *et al.* Rapport sur la situation de la mucoviscidose en France en 2002-2003. Paris: INED; 2005.
118. Siret D, Branger B, Storni V, Bretaudeau G, Dagonne M, Moisan-Petit V, *et al.* Le dépistage néonatal systématique améliore-t-il le pronostic de la mucoviscidose? Étude

- comparative de deux cohortes en Bretagne et en Loire-Atlantique avec un recul de dix ans. *Arch Pédiatr* 2000;7(11):1154-62.
119. Siret D, Bretaudeau G, Branger B, Dabadie A, Dagorne M, David V, *et al.* Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). *Pediatr Pulmonol* 2003;35(5):342-9.
120. Brouard J, Lecoq I, Viel JF, Guillot M, Laurans M, Laroche D, *et al.* Evaluation du diagnostic et du suivi de la cohorte normande dépistés atteints de mucoviscidose. *Arch Pédiatr* 2001;8 Suppl 3:603-9.
121. Scotet V, de Braekeleer M, Roussey M, Rault G, Parent P, Dagorne M, *et al.* Neonatal screening for cystic fibrosis in Brittany, France: assessment of 10 years' experience and impact on prenatal diagnosis. *Lancet* 2000;356(9232):789-94.
122. Darbo C, Dagorne M, Besnard C, Roussey M. Psychological impact of newborn screening for CF. In: *Dépistage néonatal de la mucoviscidose. Actes du congrès international Caen, 10-11 septembre 1998.* Caen: Presses Universitaires de Caen; 1999. p. 363-66.
123. De Rothschild S. Impact psychologique du dépistage néonatal de la mucoviscidose sur les parents d'enfants indemnes de la maladie [mémoire]. Paris: Hôpital Necker-Enfants Malades; 2004.
124. Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant. Proposition d'un programme national de dépistage néonatal de la mucoviscidose. Paris: AFDPHE; 1999.
125. Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant. Organisation du programme de dépistage néonatal de la mucoviscidose. Paris: AFDPHE; 2001.
126. Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant, Belot V, Briard ML, Frischmann M, Lebatard C, Vidailhet M. Recommandations de l'AFDPHE en matière d'information des parents et des professionnels de santé. *Dépistage néonatal de la mucoviscidose.* Paris: AFDPHE; 2001.
127. Grosskopf C, Farriaux JP, Vidailhet M, Briard ML, Navarro J, Turck D, *et al.* Le programme national de dépistage néonatal de la mucoviscidose : mise en place et organisation. *Arch Pédiatr* 2003; 10(Suppl 2) : 364S-9S.
128. Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant, Bonneau D, Briard M-L, Feingold J, Nivelon A. Recommandation du groupe "Ethique Muco". *Le dépistage néonatal de la mucoviscidose.* Paris: AFDPHE; 2001.
129. Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant. Mise en place régionale du programme de dépistage néonatal de la mucoviscidose. *Cahier des charges.* Paris: AFDPHE; 2001.
130. Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant, Bellon G, Derelle J, Grosskopf C, Lenoir G, Munck A, *et al.* Protocole de prise en charge des enfants atteints de mucoviscidose dépistés à la naissance. Paris: AFDPHE; 2002.
131. Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant, Clément A, Ginies JL, Grosskopf C, Mely L, Ravilly S, *et al.* Organisation des centres de ressources et de compétences pour les enfants dépistés atteints de mucoviscidose. Paris: AFDPHE; 2001.
132. Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant. Guide pour l'élaboration d'un dossier de centre de ressources et de compétences pour la

- mucoviscidose (CRCM). Paris: AFDPHE; 2001.
133. Rault G, Roussey M, Desrues B, Turck D, Perez T, Wallaert B, *et al.* Mucoviscidose : recommandations pour l'organisation des centres et réseaux de soins. Arch Pédiatr 2001;8(Suppl 5):802s-17s.
134. Dhondt JL. Implementation of informed consent for a cystic fibrosis newborn screening program in France: low refusal rates for optional testing. J Pediatr 2005;147(3 Suppl):S106-S108.
135. Munck A, Houssin E, Roussey M. Le dépistage néonatal de la mucoviscidose : le point depuis sa généralisation en France. Arch Pediatr 2008;15(5):741-3.
136. Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant. Rapport d'activité sur le mise en place du dépistage néonatal national de la mucoviscidose. Années 2002-2004. Paris: AFDPHE; 2005.
137. Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant. Dépister pour des enfants en bonne santé. Bilan d'activité 2005. Paris: AFDPHE; 2005.
138. Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. Questions éthiques posées par la délivrance de l'information génétique néonatale à l'occasion du dépistage de maladies génétiques (exemples de la mucoviscidose et de la drépanocytose) Avis n°97. Paris: CCNE; 2007.
139. Sicard D. Dépistage de la mucoviscidose. Faut-il révéler l'hétérozygotie d'un enfant ? Le Concours Médical 2007;129(25-26):801-3.
140. Roussey M. Réflexions à propos de l'avis n°97. Les Cahiers du CCNE 2007;52:27-31.
141. Parker H, Qureshi N, Ulph F, Kai J. Imparting carrier status results detected by universal newborn screening for sickle cell and cystic fibrosis in England: a qualitative study of current practice and policy challenges. BMC Health Serv Res 2007;7:203.
142. UK newborn screening programme centre. Newborn blood spot screening in the UK. Health professional handbook. London: UKNSPC; 2005.
143. Massie J, Forbes R, Dusart D, Bankier A, Delatycki MB. Community-wide screening for cystic fibrosis carriers could replace newborn screening for the diagnosis of cystic fibrosis. J Paediatr Child Health 2007;43(11):721-3.
144. Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. Le dépistage prénatal généralisé de la mucoviscidose. Avis n°83. Paris: CCNE; 2004.
145. Hale JE, Parad RB, Comeau AM. Newborn screening showing decreasing incidence of cystic fibrosis. N Engl J Med 2008;358(9):973-4.
146. Roussey M, Le Bihannic A, Scotet V, Audrezet MP, Blayau M, Dagorne M, *et al.* Neonatal screening of cystic fibrosis : diagnostic problems with CFTR mild mutations. J Inherit Metab Dis 2007;30(4): 613.
147. Scotet V, Audrezet MP, Roussey M, Rault G, Dirou-Prigent A, Journal H, *et al.* Immunoreactive Trypsin/DNA newborn screening for cystic fibrosis: should the R117H variant be included in CFTR mutation panels? Pediatrics 2006;118(5):e1523-1529.
148. Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis. Am J Dis Child 1958;96:6-15.
149. Chrispin AR, Norman AP. The systematic evaluation of the chest radiograph in cystic fibrosis. Pediatr Radiol 1974;2(2):101-5.

150. Brasfield D, Hicks G, Soong SJ, Tiller RE. The chest roentgenogram in cystic fibrosis : a new scoring system. *Pediatrics* 1979;63(1):24-9.

151. Kosciak RE, Kosorok MR, Farrell PM, Collins J, Peters ME, Laxova A, *et al.* Wisconsin cystic fibrosis chest radiograph scoring system: validation and standardization for application to longitudinal studies. *Pediatr Pulmonol* 2000;29(6):457-67.

Participants

Sociétés savantes et associations professionnelles

Les sociétés savantes et associations professionnelles suivantes ont été sollicitées pour l'élaboration de ce travail :

ADELFF (Association des épidémiologistes de langue française)

AFDPHE (Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant)

Association ABCF 2

Association nationale des puéricultrices diplômées d'État

Collège National des Sages-femmes

Conseil national de l'Ordre des Sages-femmes

Fédération des CRCM

Fédération nationale des Infirmiers

Fédération nationale des pédiatres néonatalogistes

Société Française de pédiatrie

Société française de Médecine Périnatale

Société française de santé publique

SOS MUCOVISCIDOSE

VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE

Groupe de travail

M^{me} Marie-Pierre Audrézet, Ingénieur génétique moléculaire, Brest

D^r Éric Bieth, Généticien médical, Toulouse

D^r David Cheillan, Biochimie, Lyon

M^{me} Anne-Marie Curat, Sage-Femme, Foix

M^{me} Valérie Dechaene, Infirmière/Puéricultrice CRCM, Dijon

M^{me} Marie Des Georges, Pharmacien, Montpellier

P^r Jean-Pierre Farriaux, Pédiatre – ARDPHE, Lille

P^r Alain Jardel, Vice président SOS mucoviscidose, Angers

M^{me} Catherine Josse, Puéricultrice maternité, St Quentin

D^r Babak Khoshnood, Santé publique et épidémiologie, Villejuif

D^r Anne Munck, Gastro-entérologue pédiatre (CRCM), AFDPHE, Paris

D^r Georges Olewniczak †, Pédiatre libéral, Orléans

M^{me} Nathalie Préaubert-Hayes, Chef de projet, HAS, Saint-Denis

M^{me} Véronique Raimond, Chef de projet, HAS, Saint-Denis

D^r Sophie Ravilly, Pédiatre-Directrice médicale (Vaincre la mucoviscidose), Paris

P^r Michel Roussey, Président de l'AFDPHE – Pédiatre CRCM, Rennes

P^r Jacques Sarles, Gastroentérologue pédiatrique (CRCM), Marseille

D^r Isabelle Sermet, Pédiatre (CRCM), Paris

D^r Georges Travert, Biologiste, Caen

Groupe de lecture

P^r Gabriel Bellon, Pédiatre CRCM, Lyon
P^r Thierry Bienvenu, génétique, Paris
D^r Odile Boute, génétique, Lille
P^r Annick Clément, Pédiatre néonatalogiste, CRCM, Paris
D^r Marianne de Montalembert, Santé publique, Paris
D^r Bertrand Delaisi, Pédiatre libéral, Boulogne-Billancourt
D^r Jocelyne Derelle, Pédiatre CRCM, Vandœuvre-lès-Nancy
P^r Jean-Louis Dhondt, Biochimie, Lomme
M^{me} Marie-Odile Frattini, HAS, Saint-Denis
D^r Marie-France Frigere, Biochimie, Dijon
D^r Michèle Gérardin, Pédiatre CRCM, Paris
P^r Jean-Louis Ginies, Pédiatre CRCM, Angers
M^{me} Claudette Guedeney, IDE CRCM, Dijon
D^r Marcel Guillot, Pédiatre CRCM, Lisieux
P^r Frédéric Huet, pédiatre CRCM, Dijon
M^{me} Marie-Claude Labbé, Puéricultrice CRCM, Rennes
D^r Muriel Le Bourgeois, Pédiatre CRCM, Paris
P^r Gérard Lenoir, Pédiatre CRCM, Paris
P^r Dominique Luton, gynécologue-obstétricien, Clichy
P^r Christophe Marguet, Pédiatre CRCM, Rouen
M^{me} Claire Marot, Vaincre la mucoviscidose, Lille
M^{me} Sarah Mc Fee, Vaincre la mucoviscidose, Paris
D^r Laurent Mely, Pédiatre CRCM, Gien
P^r Sylvie Odent, Génétique, Rennes
D^r Hélène Pejoan, pédiatre, Clichy
D^r Jean-Louis Pérignon, Biochimie, Paris
D^r Brigitte Perrin, Pneumologue libéral, Montpellier
P^r Patrice Poulain, Gynécologue-obstétricien, Rennes
D^r Alain Proust, Gynécologue-obstétricien, Antony
D^r Gilles Rault, Pédiatre CRCM, Roscoff
P^r Philippe Reinert, SOS mucoviscidose Meaux
P^r Philippe Roussel, Biochimie, Marcq-en-Barœuil
D^r Anne Sardet, Pédiatre CRCM, Lens
D^r Pierre-Marie Sinet, Génétique, Paris
M^{me} Michèle Thielland, IDE CRCM, Dijon
D^r Maurice Vercherat, Pédiatre, Chambéry
D^r Gwenaëlle Vidal-Trecan, Santé publique, Paris
M^{me} Marie-Antoinette Voelckel, Génétique, Marseille

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des membres cités ci-dessus ainsi que les personnes dont le nom suit, pour leur implication particulière dans la rédaction de certains paragraphes de l'argumentaire ou leur relecture en interne au sein de la HAS : M^{me} Anne-Line Couillerot, chef de projet statisticienne, HAS, Saint-Denis a élaboré la partie statistique de l'enquête de pratiques (échantillonnage, masques de saisie, analyse des données et rédaction du rapport).

Les D^r Olivier Scemama et Juan-Guillermo Jasso Mosqueda ainsi que M^{me} Fabienne Midy, chefs de projet, HAS, Saint-Denis ont relu tout ou partie du document.