



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUATION EN SANTÉ PUBLIQUE

Place de la stratégie couplant les dosages de la trypsine immunoréactive (TIR) et de la protéine associée à la pancréatite (PAP) dans le dépistage systématique de la mucoviscidose en France

Février 2015

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

Haute Autorité de santé
Service communication – information
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

Sommaire

1. Contexte	5
1.1 La mucoviscidose	5
1.1.1 La maladie	5
1.1.2 Le traitement et la survie	5
1.2 Le dépistage néonatal de la mucoviscidose en France	6
1.2.1 Les tests de dépistage et de diagnostic	6
1.2.2 Le dépistage de la mucoviscidose en France	7
1.3 Saisine	10
1.3.1 Origine de la saisine	10
1.3.2 Demandeur et intitulé de la demande	10
1.3.3 Enjeux identifiés lors du cadrage	10
1.3.4 Impact attendu de la demande	10
2. Méthode de travail	11
2.1 Champ de l'évaluation	11
2.2 Présentation générale de la méthode	11
2.2.1 Revue de la littérature	11
2.2.2 Analyse économique	12
2.2.3 Analyse des enjeux éthiques	12
2.2.4 Consultation des parties prenantes	12
3. Programmes étrangers intégrant un dosage de la PAP dans le dépistage néonatal	14
4. Évaluation économique	17
4.1 Analyse de la littérature	17
4.1.1 Etudes de performances diagnostiques	17
4.1.2 Études économiques	23
4.2 Modélisation	27
4.2.1 Objectif de l'étude	27
4.2.2 Méthode	27
4.2.3 Résultats	34
4.2.4 Limites de l'étude économique	43
4.2.5 Synthèse de l'étude économique	44
5. Analyse des aspects éthiques	45
5.1 Méthode d'identification des arguments éthiques	46
5.1.1 Revue de la littérature	46
5.1.2 Identification théorique des arguments éthiques	47
5.1.3 Consultation des parties prenantes	47
5.2 Arguments éthiques relatifs aux différents algorithmes de dépistage de la mucoviscidose	47
5.2.1 Méthode	47
5.2.2 Arguments éthiques faisant référence à la bienfaisance	48
5.2.3 Arguments éthiques faisant référence à la non-malfaisance	52
5.2.4 Arguments éthiques faisant référence à l'autonomie	58
5.2.5 Arguments éthiques faisant référence à la justice	62
5.3 Identification des principaux désaccords	64
5.3.1 Méthode	65
5.3.2 Résultat de l'analyse	65
6. Synthèse et Recommandations	69
6.1 Synthèse	69
6.2 Recommandations	73
6.2.1 Choix des stratégies sur les critères principaux	73
6.2.2 Choix des stratégies sur les critères secondaires	73

6.2.3	Accompagnement de la stratégie choisie	74
6.2.4	Recommandations.....	74
	Listes des tableaux et figures	75
	Abréviations	76
	Bibliographie	Erreur ! Signet non défini.
	Recherche documentaire.....	80
	Annexe 1. Participants	84
	Annexe 2. Principaux résultats des études diagnostiques comparatives des stratégies TIR-PAP vs. TIR-ADN	86
	Annexe 3. Analyse complémentaire des performances de la stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage par rapport à la stratégie actuelle TIR-ADN.....	89
	Annexe 4. Synthèse des arguments éthiques : grille d'analyse	91
	Annexe 5. Fiche descriptive	94

1. Contexte

1.1 La mucoviscidose

1.1.1 La maladie

La mucoviscidose est une maladie génétique à transmission autosomique récessive, liée à un défaut de fonctionnement de la protéine CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Dans les populations d'origine caucasienne, la mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques potentiellement graves dès l'enfance. En France, son incidence était en 2012 de 1/5 809 naissances, soit 140 nouveau-nés malades (1).

La protéine CFTR intervient dans la régulation du transport des ions chlorure au niveau de la membrane cellulaire. Elle se trouve principalement dans les membranes cellulaires du système respiratoire et du tractus digestif, dans les glandes sudoripares et dans le système reproductif. Le gène impliqué dans la mucoviscidose peut être affecté de nombreuses mutations à l'origine de l'anomalie de la protéine CFTR. Seuls sont atteints de la maladie les sujets ayant hérité de deux mutations, qu'il s'agisse de la même mutation sur les deux allèles du gène CFTR ou de deux mutations différentes. Chez les sujets atteints, la carence en protéine CFTR fonctionnelle est responsable d'une viscosité plus importante des sécrétions exocrines. Les principales manifestations cliniques concernent les voies respiratoires, le tube digestif et ses annexes (pancréas, foie et voies biliaires) et les glandes sudoripares. Certains cas se manifestent dans les tous premiers moments de la vie par un iléus méconial. Dans la majorité des cas, c'est la sévérité de l'atteinte respiratoire qui conditionne le pronostic vital du patient.

Il existe différentes formes cliniques de la maladie, 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. On distingue donc les formes classiques, d'une part, et les formes dites atypiques, modérées ou frontalières, d'autre part (1-3).

L'existence de phénotypes différents de la maladie serait en partie liée à la nature des mutations présentes sur le gène CFTR. Néanmoins, la relation entre génotype et phénotype est complexe et fait encore l'objet de nombreuses recherches. Le diagnostic de mucoviscidose par un test de la sueur donne lieu à une recherche exhaustive des mutations du gène CFTR afin d'orienter, le cas échéant, la prise en charge.

1.1.2 Le traitement et la survie

Il n'existe pas en 2014 de traitement curatif de la mucoviscidose. Les traitements actuels sont symptomatiques et ciblent principalement les atteintes broncho-pulmonaires et les manifestations digestives. Le dépistage néonatal systématique permet la prise en charge du nouveau-né dans un centre de soins spécialisé dès le diagnostic. Les modalités de prise en charge des formes asymptomatiques et/ou a priori modérées de la maladie ne sont pas consensuelles.

L'amélioration des connaissances sur les mécanismes de la maladie et les progrès réalisés dans la prise en charge thérapeutique des complications de la mucoviscidose ont permis d'accroître considérablement l'espérance de vie des malades dans les dernières décennies. Alors que la majorité des patients ne dépassait pas l'âge de 5 ans dans les années soixante, l'âge moyen des patients décédés était de 24 ans en 2005. En France, les données du Registre français de la mucoviscidose (RFM) indiquaient que l'espérance de vie d'un enfant né atteint de mucoviscidose entre 2003 et 2005 était de 47 ans, alors qu'elle était de 39 ans pour les enfants nés entre 1999 et 2001. Cette 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 formes classiques de la maladie, et d'autre part, 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.

Contrairement aux autres pathologies faisant l'objet du dépistage néonatal, l'intérêt d'un tel dépistage dans le cas de la mucoviscidose repose avant tout sur la précocité du traitement et non sur son efficacité. Le dépistage permet ainsi la prise en charge précoce des enfants atteints dans les centres cliniques spécialisés (les CRCM : Centres de Ressources et de Compétences sur la Mucoviscidose). L'intérêt d'une prise en charge précoce est particulièrement important pour les malades susceptibles de développer une forme clinique classique.

1.2 Le dépistage néonatal de la mucoviscidose en France

1.2.1 Les tests de dépistage et de diagnostic

Pour détecter les nouveau-nés asymptomatiques, il est nécessaire de recourir au dépistage néonatal systématique. Les tests utilisés dans les différents programmes de dépistage peuvent être :

- des tests biologiques :
 - une mesure de la trypsine immunoréactive (TIR), un marqueur sanguin d'une atteinte pancréatique. Son dosage, qui se fait à partir d'une goutte de sang total déposée sur buvard recueillie lors des premiers jours de vie, fournit une information sur le risque de mucoviscidose, mais l'augmentation du taux de la TIR n'est pas spécifique de la mucoviscidose. Même en utilisant une valeur limite élevée, la plupart des nouveau-nés testés positifs ne seront pas atteints de mucoviscidose : la Valeur prédictive positive (VPP) avec le seul marqueur TIR est de 3,5% (1),
 - une mesure de la protéine associée à la pancréatite (PAP), protéine synthétisée en grande quantité par le pancréas dès la vie in utero pour les enfants atteints de mucoviscidose. Cette protéine n'est pas synthétisée par le pancréas sain. Le test est également réalisé sur la goutte de sang total déposée sur buvard prélevée à la naissance ;
- un test génétique de recherche des mutations du gène CFTR. Les mutations recherchées sont variables selon les tests disponibles. En France, le nombre et la nature des mutations recherchées sont adaptés à la population testée pour identifier au moins 80% des allèles (4). Ce test génétique se fait également sur la goutte de sang total déposée sur buvard. Il requiert, en France, le consentement parental écrit.

Les stratégies actuelles de dépistage peuvent associer un ou plusieurs de ces tests selon des algorithmes différents tant en termes de séquences de tests que de seuils utilisés. Dans tous les cas, un test reposant sur un dosage de la TIR est effectué en première intention.

Les patients atteints de mucoviscidose présentant une teneur accrue en ions sodium et chlorures dans leur sueur, un test de la sueur est utilisé pour diagnostiquer la mucoviscidose chez les nouveau-nés dépistés positifs. Ce test est également réalisé pour tous les nouveau-nés avec un iléus méconial. Une recherche de mutations par une analyse exhaustive du gène CFTR est systématique après le diagnostic de mucoviscidose par le test de la sueur, quelles que soient les modalités de dépistage.

La mucoviscidose « forme classique » est définie chez un nouveau-né hypertrypsinémique ayant un test de la sueur dont le résultat est élevé, c'est-à-dire supérieur à 60 mmol/l de chlorures sudoraux et/ou l'identification de 2 mutations CFTR graves. La mucoviscidose « forme atypique/frontière/

modérée » est définie chez un nouveau-né hypertrypsinémique ayant un test de la sueur inférieur 60 mmol/l de chlorures sudoraux avec deux mutations du gène CFTR dont au moins une ne figure pas dans le panel des mutations graves (1-3).

Le diagnostic final de mucoviscidose n'est cependant pas uniquement établi sur le résultat du test de la sueur. Il repose sur la confrontation d'un ensemble d'arguments : les éléments cliniques (antécédents, présence de symptômes), la valeur de la TIR (en recherchant les causes d'hypertrypsinémie : souffrance fœtale, cardiopathie, etc.), les résultats de la biologie moléculaire et le résultat du test de la sueur. Si la majorité des nouveau-nés atteints de forme classique ont un taux de chlorures sudoraux élevé (supérieur à 60mmol/l), certains nouveau-nés ayant des valeurs intermé-

diaires de chlorures sudoraux peuvent développer une forme classique de mucoviscidose. Les recommandations françaises (5) et européennes (6) préconisent donc, en cas de taux de chlorures sudoraux compris entre 30 et 60 mmol/l et en l'absence de mutations identifiées dans le kit de dépistage, de réaliser une analyse exhaustive du gène CFTR et de contrôler le test de la sueur entre 3 et 6 mois, puis tous les 6 à 12 mois.

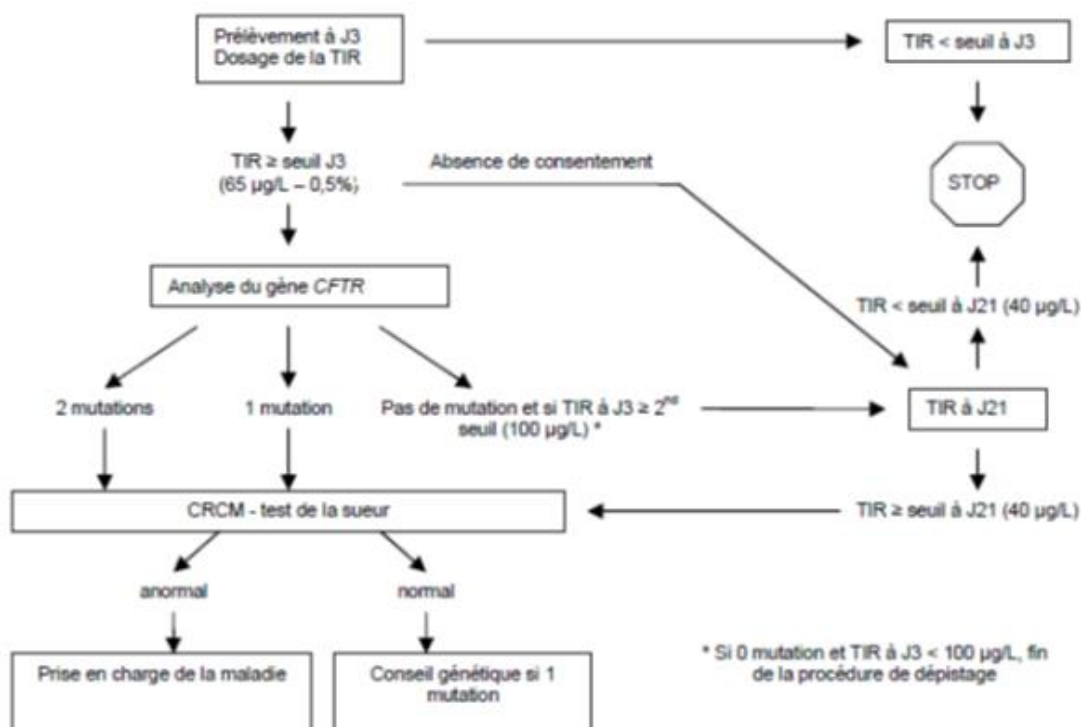
1.2.2 Le dépistage de la mucoviscidose en France

Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose a été instauré en France en avril 2002. L'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE) est chargée d'organiser, de coordonner et de suivre la réalisation de ce programme sur tout le territoire national. Elle fournit également les données épidémiologiques sur les maladies dépistées, élabore les statistiques et contribue aux réflexions sur le dépistage néonatal et ses évolutions.

La stratégie de dépistage actuelle, désignée par l'acronyme TIR-ADN, repose sur une séquence de deux tests : un test biologique de dosage de la TIR et un test génétique de recherche des mutations du gène CFTR. Les nouveau-nés dépistés positifs à l'issue de ces deux séquences de tests sont convoqués pour réaliser un test de la sueur.

L'algorithme détaillé (Figure 1) est le suivant : dans un premier temps, a lieu le dosage de la TIR au 3ème jour de vie. Si ce premier dosage révèle une valeur supérieure à un seuil d'alerte de 55 µg/l (dosage appelé TIR1 à J3), alors deux nouveaux dosages au 3ème jour (dosage appelé TIR-moy à J3) sont réalisés, et si leur moyenne est supérieure ou égale à un seuil d'action de 65 µg/l, alors une recherche des mutations du gène CFTR est effectuée. La recherche s'effectue sur les 30 mutations les plus fréquentes. Si le test génétique met en évidence la présence d'au moins une mutation, alors un test de la sueur est réalisé. Par ailleurs, sont re-convoqués pour un nouveau dosage de la TIR au 21ème jour (dosage noté TIR J21), les nouveau-nés ayant un dosage de la TIR au 3ème jour supérieur ou égal à 100 µg/l, mais pour lesquels l'analyse génétique n'a pas permis de repérer de mutation ou ceux ayant un dosage de la TIR au 3ème jour supérieur au seuil d'action, mais chez lesquels l'analyse génétique n'a pas pu être réalisée, faute de consentement. Si ce dosage est supérieur ou égal à 40 µg/l, alors un test de la sueur est réalisé.

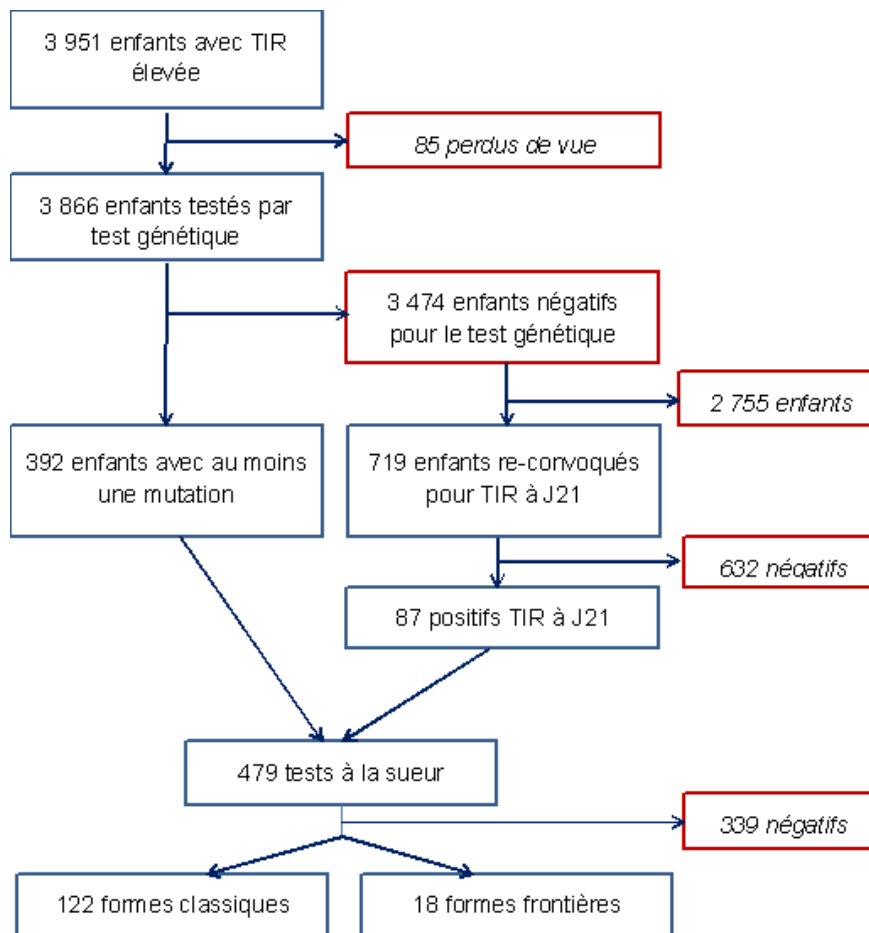
Figure 1. Algorithme du dépistage (d'après le rapport HAS 2009)



En ce qui concerne les mutations recherchées, le bilan 2012 de l'AFDPHE indique que sa commission technique a acté la suppression de la recherche de la mutation R117H et que la modification du kit est par conséquent à l'étude (1).

En 2012, en France, sur les 813 195 nouveau-nés ayant bénéficié du dépistage de la mucoviscidose, 3 951 avaient un dosage de la TIR supérieur au seuil d'action (0,49%). Un test génétique a été effectué pour 3 866 d'entre eux, et 392 nouveau-nés avaient au moins une mutation. D'autre part, 719 nouveau-nés ont été re-convoqués pour un dosage de la TIR à 21 jours, parmi lesquels 87 ont eu un test positif. Au total, un test de la sueur a été réalisé chez 479 nouveau-nés dépistés par la stratégie TIR-ADN, et le diagnostic de mucoviscidose a été posé pour 140 d'entre eux, dont 122 formes classiques (87,1%) et 18 formes frontières (12,9%). Parmi les 140 malades, 11 nouveau-nés ont présenté un iléus méconial (7,8%), dont 2 diagnostiqués avant la naissance. Parmi les formes frontières, 6 sur 18 (33%) avaient une mutation R117H. Le diagramme de flux de la Figure 2 (ci-dessous) représente ces résultats.

Figure 2. Diagramme de flux du dépistage en 2012 (d'après L. Gerbaud, source des données : AFDPHE, 2012)



De 2006 à 2012, 5 701 563 nouveau-nés ont été testés (814 509 par an en moyenne). Un test génétique a été effectué pour 27 990 d'entre eux (3 999 en moyenne annuelle), et 3 195 nouveau-nés avaient au moins une mutation (456 en moyenne annuelle). Par ailleurs, 4 481 nouveau-nés ont été re-convoqués pour un dosage de la TIR à 21 jours (640 en moyenne annuelle). Au total, un test de la sueur a été réalisé chez 3 835 nouveau-nés dépistés par la stratégie TIR-ADN (548 en moyenne annuelle), et le diagnostic de mucoviscidose a été posé pour 1 122 d'entre eux (160 en

moyenne annuelle), dont 965 formes classiques (86,0%) (138 soit 86,0% en moyenne annuelle) et 157 formes frontières (14,0%) (22 soit 12,9% en moyenne annuelle) (1).

Une publication d'Audrézet et al. (4) rapporte les résultats de 8 ans du programme de dépistage, des années 2002 à 2009 incluses. Sur cette période, 5 947 148 nouveau-nés ont été dépistés. Un test génétique a été réalisé chez 34 845 nouveau-nés : 3 835 d'entre eux avaient une ou deux mutations, dont 2 830 une seule mutation. Le pourcentage de parents ayant refusé de signer le consentement était de 0,01%. Le nombre de nouveau-nés rappelés pour un test de la TIR à J21 était de 15 023 dont 1 733 pour lesquels le dosage était positif. Au total, 5 492 nouveau-nés ont été convoqués à un test de la sueur : 1 160 d'entre eux ont été diagnostiqués avec une forme classique (86,1%) de la mucoviscidose et 187 avec une forme frontière (13,9%). Le nombre de cas d'iléus méconial était de 38. Le nombre de faux-négatifs du dépistage était de 65 cas de forme classique. Au total, le nombre de cas de nouveau-nés de forme classique de la mucoviscidose était donc de 1 263 (iléus méconial inclus), soit une prévalence de 1/4 708 [Intervalle de confiance à 95% : 2,00/10 000 – 2,24/10 000]. Les auteurs ont calculé les performances diagnostiques de la stratégie de dépistage actuelle : la sensibilité de la stratégie était de 95,10% et sa valeur prédictive positive de 22,26% (voir Tableau 1, page 9.)

Tableau 1. Résultats de la stratégie de dépistage en France de 2002 à 2009, d'après Audrézet et al. (4)

	Stratégie actuelle TIR-ADN avec rattrapage à J21
Nombre de nouveau-nés dépistés	5 947 148
Vrai-Positifs *	1 160/1 225
Faux-Négatifs	65
Iléus méconiaux	38
Sensibilité [IC95%] incluant les cas d'iléus méconiaux	95,10% [93,89% - 96,31%]
Spécificité [IC95%]	99,93% [99,92% - 99,93%]
VPP [IC95%]	22,26% [21,17% - 23,35%]
Formes frontières	187
Hétérozygotes	NR
Nombre de tests ADN	34 845
Nouveau-nés convoqués à un TS après un test ADN	3 835
Nouveau-nés convoqués à un test TIR J21	15 023
Nouveau-nés ayant un test TIR J21 négatif	13 290
Nouveau-nés convoqués à un TS après un test TIR J21	1 733
Nombre de tests de la sueur	5 492

* Formes classiques uniquement, hors iléus méconiaux

IC95% : Intervalle de confiance à 95%, VPP : Valeur prédictive positive, TS : Test de la sueur

En ce qui concerne le nombre de faux-négatifs, ce calcul nécessite un certain recul par rapport à l'année de naissance des enfants et n'est pas définitif tant que la cohorte est en vie. Il n'est pas publié pour l'année 2012. En revanche, nous disposons de données sur des années antérieures. Le taux de faux-négatifs était de 3,35% (22 enfants diagnostiqués sur symptômes parmi 657 enfants malades, quelle que soit l'origine du diagnostic) sur la période 2002-2005, avec un âge médian au diagnostic de 10,5 mois (7). Audrézet et al. (4) rapportent, sur une période de 8 ans, un nombre de faux-négatifs du dépistage de 65 sur 1 263 enfants diagnostiqués avec une forme classique de la mucoviscidose (incluant les cas d'iléus méconiaux), soit un taux de 5,15%.

1.3 Saisine

1.3.1 Origine de la saisine

En 2009, la HAS a fait un état des lieux du programme de dépistage de la mucoviscidose cinq années après sa mise en place. Dans ce rapport, la HAS avait pointé l'intérêt d'un dosage « tout biologique », comparé à la stratégie actuelle qui associe un dosage biologique et un test génétique. Compte tenu de l'intérêt potentiel d'une telle stratégie, une étude a été financée par la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) pour étudier ses performances par rapport à la stratégie actuelle. Un volet économique a été associé à l'étude clinique. Cette étude a été coordonnée par Roch Giorgi et Valérie Seror et les résultats sont désormais disponibles, ce qui a permis d'envisager la présente évaluation.

1.3.2 Demandeur et intitulé de la demande

La CNAMTS et l'AFDPHE ont demandé à la HAS d'évaluer si les nouvelles données sur la stratégie couplant les dosages de la trypsine immunoréactive (TIR) et de la protéine associée à la pancréatite (PAP) justifient une évolution du programme de dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France.

1.3.3 Enjeux identifiés lors du cadrage

Les enjeux de la demande sont multiples et comprennent :

► Des enjeux éthiques

Ils sont liés principalement à l'éventuel retrait de la biologie moléculaire dans l'algorithme de dépistage. Le dépistage de la mucoviscidose soulève en effet des débats éthiques, notamment concernant l'identification d'une partie des hétérozygotes porteurs sains et de nouveau-nés atteints de formes frontières de la maladie. Les enjeux éthiques du dépistage pourraient être modifiés dès lors que le recours à la biologie moléculaire n'est plus une nécessité. Les aspects éthiques d'un changement d'algorithme sont traités dans une partie spécifique du rapport.

► Des enjeux professionnels

Ils sont liés à l'éventuelle réduction de la place de la biologie moléculaire dans le programme de dépistage.

► Des enjeux financiers

Ils sont liés aux différences de coûts entre un test génétique et un test de dosage biologique.

► Des enjeux d'organisation des soins

Ils sont liés à l'implication des laboratoires spécialisés en biologie moléculaire, à la capacité des centres de soins à réaliser un nombre accru de tests de la sueur ainsi qu'à la nécessité de recueillir un consentement écrit des deux parents dans le cas d'un test génétique.

1.3.4 Impact attendu de la demande

L'impact attendu de cette évaluation est une évolution possible des modalités du programme de dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France.

2. Méthode de travail

2.1 Champ de l'évaluation

L'évaluation analyse l'intérêt d'une stratégie de dépistage néonatal de la mucoviscidose fondée sur le dosage successif de la TIR et de la PAP au regard de deux critères : l'efficacité et les aspects éthiques.

L'évaluation de la pertinence du dépistage néonatal et l'évaluation de stratégies alternatives n'incluant pas un dosage de la PAP et du choix des mutations n'entrent pas dans le champ de la présente évaluation.

2.2 Présentation générale de la méthode

Ce travail d'évaluation a fait l'objet d'une note de cadrage, examinée par la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP), validée par le Collège de la HAS en mars 2014 et disponible sur le site internet de la HAS. L'objectif de cette note était de présenter l'analyse envisagée et sa méthode d'élaboration.

Le présent rapport dans sa version finale fait également l'objet d'un examen par la CEESP et d'une validation par le Collège de la HAS.

2.2.1 Revue de la littérature

Le rapport d'évaluation a été rédigé par les chefs de projet de la HAS à partir des travaux réalisés par eux ; il est construit à partir d'une revue de la littérature, qui a été réalisée pour documenter quatre questions :

- Les programmes de dépistage fondés sur le dosage de la PAP mis en place à l'étranger ;
- Les performances diagnostiques de stratégies de dépistage fondées sur le dosage de la PAP ;
- L'efficacité de stratégies de dépistage fondées sur le dosage de la PAP ;
- Les enjeux éthiques soulevés par un changement d'algorithme de dépistage : stratégie actuelle versus stratégie fondée sur le dosage de la PAP sans recours au test ADN.

Pour les trois premières questions susmentionnées, la recherche documentaire a été focalisée sur les documents relatifs au test de PAP, sans limite de temps. Dans ce contexte, pour la question concernant les programmes de dépistage, seuls ceux incluant un dosage de la PAP ont été recherchés. Par ailleurs, des canaux plus informels que la littérature publiée ont également été utilisés pour renseigner cette partie, notamment des bulletins de sociétés savantes et des échanges de courriers électroniques avec des agences d'évaluation étrangères ou des responsables de programmes de dépistage.

Pour la dernière question, l'analyse s'est appuyée sur l'état des lieux en santé publique portant sur le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France réalisé en 2009 par la HAS (7). Les principaux enjeux éthiques relatifs au dépistage mis en exergue dans ce travail ont été pris en compte afin d'évaluer l'impact d'une modification de l'algorithme de dépistage sur les aspects éthiques. Pour compléter ce premier travail, une recherche bibliographique portant sur la période de janvier 2004 à avril 2014 a été conduite. La stratégie de recherche documentaire a été définie de façon à prendre en compte les aspects éthiques et les thématiques connexes (telles que : « croyance », « acceptabilité », « informations données par les médecins » et « conseil génétique ») pouvant permettre d'identifier des arguments en faveur ou en défaveur des différents algorithmes. En outre, les recommandations et conférences de consensus publiées après janvier 2008 ont également été recherchées. Enfin, il est à noter que, considérant la méthode d'analyse retenue, la recherche bibliographique s'est concentrée exclusivement sur les études traitant du dépistage néonatal de la mucoviscidose afin d'identifier les arguments propres à cette problématique. Une recherche thématique plus large aurait pu apporter des éclairages sur des arguments connexes à

ceux évoqués dans le cadre de la mucoviscidose ou aurait pu permettre une analyse plus approfondie des arguments énoncés. Le groupe de lecture a ainsi souligné l'apport qu'aurait pu avoir la prise en compte d'études sur le principe de précaution, sur le handicap, sur la philosophie du risque ou la psychologie du rapport au savoir.

De façon générale, le recours à une revue systématique de la littérature ne recense que les études publiées. Il n'a pas été possible d'identifier des études annoncées mais finalement non publiées, afin de documenter un éventuel biais de publication.

La sélection des articles a été opérée à partir des abstracts. Des critères d'exclusion ont été définis afin de favoriser le recueil d'articles transposables au contexte français et de bonne qualité méthodologique, bien que l'analyse de la qualité méthodologique des publications proprement dite n'ait pas été réalisée. Ces autres critères d'exclusion retenus sont :

- études relatives à une population spécifique ou à un site de dépistage particulier ;
- éditoriaux, lettres et articles de presse ;
- études sans résumé avec un titre peu précis.

La stratégie de recherche documentaire et la liste des sources interrogées sont détaillées dans l'O de ce rapport.

2.2.2 Analyse économique

Afin d'estimer l'impact attendu d'un éventuel changement de stratégie de dépistage néonatal de la mucoviscidose, une modélisation a été réalisée simulant les coûts et les résultats en termes de cas de mucoviscidose dépistés de différentes stratégies de dépistage. L'analyse de type coût-résultat comprend la réalisation et la documentation d'un arbre de décision, et s'appuie sur la méthode recommandée dans le guide de la HAS « Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS » publié en 2011 (8).

2.2.3 Analyse des enjeux éthiques

Une analyse des enjeux éthiques soulevés par les deux modalités de dépistage (avec ou sans test ADN) a été réalisée, permettant de mettre en perspective les résultats de la modélisation¹. Cette analyse a été conduite en s'appuyant sur la méthode proposée dans le guide de la HAS « L'évaluation des aspects éthiques » publié en 2013 (9). Cette méthode préconise une analyse reposant sur les trois étapes successives d'analyse : l'identification des arguments éthiques, la présentation des arguments et la mise en exergue des principaux désaccords. Une attention particulière a été portée dans l'analyse à l'identification de nouveau-nés atteints de formes frontalières de la mucoviscidose et de nouveau-nés hétérozygotes.

2.2.4 Consultation des parties prenantes

Les parties prenantes – professionnels, patients et organisations impliqués dans le dépistage ou la prise en charge de la maladie, ainsi que des méthodologistes – constituant le groupe de lecture ont été sollicités afin de réagir par questionnaire écrit à la version initiale du rapport d'évaluation rédigée par les chefs de projet. Les commentaires du groupe de lecture ont conduit à plusieurs modifications significatives dans le rapport d'évaluation, modifiant notamment les paramètres et les analyses de la modélisation. Le groupe de lecture ne s'est donc pas prononcé sur les résultats définitifs de la modélisation.

¹ L'analyse a porté uniquement sur deux modalités d'algorithmes. Les options « intermédiaires » visant par exemple à déplacer le recours au test ADN n'ont pas été traitées puisqu'elles ne soulèvent aucun enjeu éthique spécifique par rapport aux autres modalités. L'analyse éthique conduite à propos des deux modalités « pures » est suffisante pour mettre en exergue les avantages et les inconvénients éthiques d'options intermédiaires par rapport à chacune de ces modalités.

En outre, des éthiciens ont été sollicités pour donner leur avis de façon plus spécifique sur la lisibilité, l'adéquation de la méthode avec le guide de la HAS et l'exhaustivité de l'analyse éthique proposée.

La liste des membres du groupe de lecture est disponible en fin de document.

Les recommandations sont formulées par la Commission d'évaluation économique et de santé publique à l'issue de la consultation du groupe de lecture.

3. Programmes étrangers intégrant un dosage de la PAP dans le dépistage néonatal

Dans cette partie, sont décrits les différents programmes incluant un dosage de la PAP à l'étranger, qu'ils soient mis en place ou à l'étude. Les programmes étrangers n'étant pas fondés sur un dosage de la PAP ne sont pas rapportés dans ce document. Un état des lieux de ces programmes est disponible dans le rapport HAS de 2009 (7). Par ailleurs, les aspects financiers ou budgétaires 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'informations utiles pour évaluer le programme français.

Cinq rapports d'évaluation étrangers ont été identifiés en provenance des pays ou provinces suivants : Québec (10), Belgique (11), Pays-Bas (12), République d'Irlande (13) et Espagne (14).

Le dosage de la PAP est intégré dans un protocole de dépistage national de la mucoviscidose aux Pays-Bas, et il est utilisé depuis 2008 pour le dépistage des nouveau-nés de deux régions d'Allemagne (centres de Dresde et d'Heidelberg). Il est à l'étude en République d'Irlande comme alternative au programme TIR-ADN actuellement en place. Enfin, il est envisagé dans trois autres pays, en Belgique en Espagne et au Québec, dans le cadre de la mise en place d'un futur programme de dépistage systématique national.

Les Pays-Bas sont le seul pays utilisant au niveau national une stratégie incluant un dosage de la PAP pour le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose. Ce choix s'est fait sur la base des résultats d'une étude pilote, l'étude CHOPIN (15), menée en 2008 dans quatre provinces des Pays-Bas (n=72 874 nouveau-nés) et qui visait à comparer deux stratégies de dépistage : TIR-ADN et TIR-PAP. L'étude CHOPIN a été complétée par une analyse post hoc des données pour évaluer les stratégies TIR-PAP-ADN et TIR-PAP-ADN-analyse exhaustive du gène CFTR (séquençage). L'étude CHOPIN avait elle-même été réalisée suite à la publication en 2005 d'un rapport du Health Council of the Netherlands (HCN) (12), qui assortissait sa recommandation de la mise en place d'un programme de dépistage néonatal à celle de la conduite des travaux de recherche pour identifier un protocole de dépistage plus performant que le protocole TIR-ADN. Les résultats de l'étude CHOPIN sont rapportés en détails au paragraphe 4.1.1 décrivant les résultats des études diagnostiques. Suite aux résultats de cette étude, le HCN a recommandé dans son rapport de 2010 le protocole TIR-PAP-ADN-séquençage. Ce protocole prévoit une analyse exhaustive du gène CFTR si une seule mutation est identifiée par le test ADN, ou si aucune mutation n'est identifiée mais que le dosage de la TIR est supérieur à 100µg/l. Le HCN préconise le recours au séquençage du gène afin de pouvoir détecter des mutations spécifiques à certaines populations. Suite à cette recommandation, le programme national de dépistage néonatal de la mucoviscidose a été implanté en mai 2011.

En Allemagne, le protocole TIR-PAP est à l'étude depuis 5 ans dans deux centres : Heidelberg et Dresde. Au total, près de 330 000 nouveau-nés ont été dépistés avec ce protocole. L'expérience sur la période d'avril 2008 à août 2011 a été publiée par Sommerburg et al., responsables de ce programme de dépistage (16, 17). Les résultats de cette étude sont rapportés en détails au paragraphe 4.1.1. Les algorithmes diffèrent entre les deux centres. A Dresde, l'algorithme repose sur un seuil de la PAP de 3,0 µg/l pour un dosage de la TIR compris entre 50 et 100 µg/l et un seuil de la PAP de 1,6 µg/l si le dosage de la TIR est supérieur à 100 µg/l. A Heidelberg, un seul seuil de la PAP est utilisé si le dosage de la TIR est supérieur au 99^{ème} centile. Ce seuil est de 1,0 µg/l dans la publication de 2010 (17) et de 1,6 g/l dans le rapport non publié de 2014 (17). Le changement de seuil n'est pas argumenté par les auteurs. Les deux algorithmes intègrent une stratégie de rattrapage : un test de la sueur est réalisé pour tous les nouveau-nés ayant un seuil de la TIR supérieur au 99,9^{ème} centile.

En République d'Irlande, le programme de dépistage de la mucoviscidose est en place depuis 2011 suivant un protocole TIR-ADN. Dans son rapport annuel « National Newborn Bloodspot Screening Programme » (13), the Health Service Executive (HSE) d'Irlande indique que le dosage

de la PAP pourrait être intégré à ce protocole, notamment en vue de réduire le nombre de porteurs sains détectés. Le HSE a demandé en 2012 que 50 000 nouveau-nés soient dépistés avec le protocole TIR-PAP afin d'évaluer la performance de cette stratégie. Les résultats de cette étude ne sont pas encore disponibles, et leur présentation est annoncée dans « the Cystic Fibrosis Registry of Ireland 2014 ». Au vu des résultats de cette étude, le HSE prendra la décision d'inclure ou non le dosage PAP dans le programme de dépistage irlandais. Aucune information concernant les résultats de cette étude n'a pu être retrouvée.

En Belgique, il n'y a pas aujourd'hui de programme de dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose au niveau national. Seules les provinces d'Anvers (depuis 1989) et de Gand (depuis 2003) font un dépistage néonatal systématique suivant l'algorithme TIR-ADN. Le Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) a publié en 2010 un rapport intitulé « Faut-il un dépistage néonatal de la mucoviscidose en Belgique ? » (11) dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt de la mise en place d'un programme de dépistage néonatal systématique ainsi que les conditions de mise en place d'un tel programme, y compris l'algorithme de tests à utiliser. A ce titre, l'intérêt du dosage de la PAP a été étudié. Le rapport de 2010 recommandait l'adoption d'un protocole identique à celui utilisé en France, à savoir TIR-ADN dans l'attente des résultats des études en cours évaluant des algorithmes avec un dosage de la PAP (étude belge de Meulemans A. et al.² et étude française (18)). En effet, le rapport du KCE pointait les problèmes éthiques et légaux des stratégies TIR-ADN auxquels l'intégration du dosage de la PAP pourrait répondre sous réserve d'une performance équivalente. L'algorithme envisagé dans l'étude belge en cours était une séquence TIR-PAP-ADN.

Au Québec, il n'existe pas aujourd'hui de programme de dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose. L'Institut National de Santé Publique du Québec a publié en 2012 un rapport intitulé « Enjeux liés au diagnostic et à la prise en charge initiale des enfants atteints de la fibrose kystique au Québec » (10), visant à évaluer l'intérêt de la mise en place d'un dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose ainsi que celui des différentes stratégies de dépistage disponibles. Dans ce cadre, s'est posée la question de l'intérêt de l'utilisation du dosage de la PAP. D'après les auteurs du rapport, le dosage de la PAP permettrait de réduire le recours aux tests ADN, d'éviter l'identification de porteurs sains, et constituerait une alternative à l'analyse génétique dans les populations d'origine ethnique diversifiée. Considérant que la qualité des données de performance sur les protocoles incluant la PAP était encore limitée, l'Institut National de Santé Publique du Québec concluait que, si les résultats des recherches en cours s'avéraient convaincants, alors le dépistage éventuel de la mucoviscidose au Québec pourrait se faire sur la base d'un protocole tout biologique TIR-PAP.

Il n'existe actuellement pas de programme de dépistage national en Espagne ; seule la région Castille-et-Léon met en œuvre un dépistage néonatal systématique selon la stratégie TIR-TIR-ADN. Une évaluation de l'intérêt d'un programme national et des différentes options de dépistage a été menée par le ministère de la Santé, des Services sociaux et de l'Égalité d'Espagne. Le rapport d'évaluation publié en 2012 intitulé « Newborn screening for cystic fibrosis: efficacy/effectiveness and implementation protocols » (14), préconisait l'utilisation de l'algorithme TIR-ADN et TIR-PAP si le consentement des parents pour l'analyse génétique n'était pas obtenu. Cependant, avant que cette stratégie puisse être mise en place sur l'ensemble du territoire, il était attendu l'élaboration de recommandations précises pour chaque étape du dépistage : seuils utilisés (TIR, PAP), mutations recherchées, organisation et rôles des structures, informations et annonces des résultats aux parents et prise en charge des enfants diagnostiqués par un centre de référence.

² Meulemans A, Hanssens L, Goyens Ph, Casimir G, Boboli H, Sacré JP, Schoos R, Boemer F, Malfroot A. Multicenter project: Newborn screening for cystic fibrosis using a combination of immunoreactive trypsinogen and pancreatitis associated protein: a pilot study to validate the method (HUDERF, CHR La Citadelle Liège, CHU Liège, UZ Brussel) In: MFV/HC/ Personal communication, editor.; 2009.

Tableau 2. Informations disponibles sur les programmes de dépistage à l'étranger incluant un dosage de la PAP

Pays	Organisation	Protocole en place ou étudié
Pays-Bas	Dépistage national TIR-PAP depuis 2011	Stratégie utilisée : TIR-PAP-ADN-séquençage <u>Seuils :</u> $60\mu\text{g/l} \leq \text{TIR} < 100 \mu\text{g/l}$ et $\text{PAP} \geq 1,8 \mu\text{g/l}$ ou $\text{TIR} \geq 100 \mu\text{g/l}$ et $\text{PAP} \geq 1,0 \mu\text{g/l}$
Allemagne	Dépistage TIR-PAP uniquement dans deux régions (centres de Heidelberg et Dresde) depuis 2008	Stratégie utilisée : TIR-PAP <u>Seuils :</u> - <i>Heidelberg</i> $\text{TIR} \geq 99^{\text{ème}}$ percentile ($\approx 60\text{-}70 \mu\text{g/l}$) et $\text{PAP} \geq 1,0 \mu\text{g/l}$ $\text{TIR} \geq 99,9^{\text{ème}}$ centile ($\approx 118\text{-}144 \mu\text{g/l}$) - <i>Dresde</i> $\text{TIR} \geq 50 \mu\text{g/l}$ et $\text{PAP} \geq 3,0 \mu\text{g/l}$ ou $\text{TIR} \geq 100 \mu\text{g/l}$ et $\text{PAP} \geq 1,6 \mu\text{g/l}$ $\text{TIR} \geq 99,9^{\text{ème}}$ centile ($\approx 138 \mu\text{g/l}$)
République d'Irlande	Dépistage national TIR-ADN Stratégie TIR-PAP à l'étude (résultats non disponibles)	Stratégies étudiées : TIR-PAP Seuils non rapportés
Belgique	Pas de programme de dépistage national Stratégie TIR-PAP à l'étude (résultats non disponibles)	Stratégies étudiées : TIR-PAP <u>Seuils utilisés</u> $50\mu\text{g/l} \leq \text{TIR} < 100 \mu\text{g/l}$ et $\text{PAP} \geq 1,8 \mu\text{g/l}$ ou $\text{TIR} \geq 100 \mu\text{g/l}$ et $\text{PAP} \geq 1,0 \mu\text{g/l}$
Canada (Québec)	Pas de programme de dépistage national	Stratégie envisagée : TIR-PAP Seuils non précisés
Espagne	Pas de programme de dépistage national	Stratégie envisagée : TIR-ADN et TIR-PAP en cas de non-consentement au test génétique Seuils non précisés

4. Évaluation économique

Dans la perspective d'une modélisation économique de différentes stratégies de dépistage, l'évaluation s'est attachée à documenter les performances diagnostiques des stratégies d'une part, et leur efficacité d'autre part.

4.1 Analyse de la littérature

4.1.1 Etudes de performances diagnostiques

Concernant les études de performances diagnostiques, toutes les études cliniques comparant la stratégie TIR-PAP à la stratégie TIR-ADN ont été sélectionnées. Au total, sept publications ont été identifiées : six rapportant les résultats de cinq études cliniques primaires (deux études françaises dont celle ayant initié cette évaluation, une étude tchèque, une étude allemande à deux temps de suivi et une étude néerlandaise) et une publication d'étude ré-analysant les résultats de deux des études précédemment citées.

Sur les deux études réalisées en France, seuls seront rapportés ici les résultats de l'étude la plus récente publiée par Sarles et al. en 2014 (18). Les résultats de la première étude (19) ont été rapportés dans le rapport précédent de la HAS. Cette étude, réalisée en 2002-2003 auprès de 204 749 nouveau-nés de 5 régions françaises, a permis de connaître le profil du dosage de la PAP chez ces nouveau-nés dépistés dans le cadre habituel du dépistage et de déterminer les seuils de positivité de la TIR et de la PAP. Cette étude a notamment conduit au choix d'un seuil de la TIR pour la stratégie TIR-PAP de 50 $\mu\text{g/l}$ au lieu de 55 $\mu\text{g/l}$ pour la stratégie TIR-ADN. Au vu des éléments de cette étude préliminaire, une validation indépendante de ces résultats a été réclamée par la communauté scientifique, ce qui a donné lieu à la deuxième étude dont nous rapportons ici les résultats.

La deuxième étude française (18), financée par la CNAMTS, a été menée dans 11 des 23 centres de dépistage de la mucoviscidose, répartis dans 8 régions françaises. Tous les enfants nés en 2010 dans ces centres étaient inclus dans l'étude, laquelle était menée parallèlement au dépistage organisé. Cette étude n'a pas modifié les conditions de réalisation du dépistage actuellement mis en œuvre ; les diagnostics de mucoviscidose de forme classique et de forme frontière ont été faits conformément à la pratique actuelle. L'objectif de l'étude était de déterminer les seuils de positivité de la PAP, de sorte que cette stratégie soit non inférieure à la stratégie

TIR-ADN en termes de sensibilité. Une période de suivi de 24 mois après l'inclusion des nouveau-nés a permis de détecter les éventuels faux-négatifs du programme de dépistage. La stratégie de référence TIR-ADN a été précédemment décrite dans ce rapport. Elle comprenait deux premières étapes de dosage de la TIR : si le résultat du premier dosage était supérieur ou égal à 55 $\mu\text{g/l}$, alors deux autres dosages étaient réalisés, et si leur moyenne était supérieure ou égale à 65 $\mu\text{g/l}$, alors un test ADN était réalisé. Si une ou deux mutations étaient identifiées, alors le nouveau-né était convoqué à un test de la sueur. La stratégie TIR-ADN était associée à une stratégie de rattrapage : les nouveau-nés ayant un seuil de la TIR à J3 particulièrement élevé (TIR supérieure ou égale à 100 $\mu\text{g/l}$) en l'absence de mutation identifiée étaient convoqués pour un 2ème dosage de la TIR à J21 ainsi que ceux, quelle que soit la valeur de la TIR au-dessus du seuil à J3, pour lesquels le consentement écrit au test génétique n'avait pas été obtenu. Si le dosage de la TIR à J21 était supérieur ou égal à 40 $\mu\text{g/l}$, alors le nouveau-né était convoqué également à un test de la sueur.

L'étude a inclus 552 915 nouveau-nés. Les seuils optimaux de positivité de la PAP étaient les suivants : PAP $\geq 1,8 \mu\text{g/l}$ si $50 < \text{TIR} < 100 \mu\text{g/l}$ et PAP $\geq 0,6 \mu\text{g/l}$ si $\text{TIR} \geq 100 \mu\text{g/l}$. Les nombres de cas de mucoviscidose détectés, tous protocoles confondus, étaient de 74 formes classiques, 12 formes frontières et 9 iléus méconiaux. La prévalence était estimée à 1 sur 5 950, comparable à

celle rapportée sur la même période en France (1 sur 6 168). L'ensemble des résultats des deux stratégies sont rapportés dans le Tableau 3 ci-dessus.

Tableau 3. Résultats de l'étude de Sarles et al. (n= 552 915) (18).

	TIR-ADN	TIR-PAP
Vrai-Positifs *	68/74	69/74
Faux-Négatifs	6	5
Faux-Positifs **	228	869
Sensibilité [IC95%]	91,9% [83,2% - 97,0%]	93,2% [84,9% - 97,8%]
VPP [IC95%]	27,1% [22,3% - 32,3%]	8,6% [6,9% - 10,6%]
Formes frontières	12	5
Hétérozygotes	165	0
Nombre de tests ADN	2 435	—
Nouveau-nés convoqués à un TS après un test ADN	250	
Nouveau-nés convoqués à un test TIR J21	425	
Nouveau-nés ayant un test TIR J21 négatif	361	
Nouveau-nés convoqués à un TS après un test TIR J21	64	
Nombre de tests de la PAP	—	8 487
Nombre de tests de la sueur	313	951

* Formes classiques uniquement, hors iléus méconiaux

** Nouveau-nés avec un résultat négatif au test de la sueur, c'est-à-dire qui ne présentaient ni de forme classique, ni de forme frontière, ni d'iléus méconial
IC95% : Intervalle de confiance à 95%, VPP : Valeur prédictive positive, TS : Test de la sueur

Vernooij-van Langen et al. (15) ont rapporté les résultats de l'étude CHOPIN, menée aux Pays-Bas en 2008 et 2009 sur des nouveau-nés dépistés dans le cadre du programme organisé. L'étude visait à comparer les performances d'une nouvelle stratégie TIR-PAP versus la stratégie en vigueur TIR-ADN-séquençage. Les auteurs ont utilisé les données de cette étude pour faire l'analyse post hoc d'une 3ème stratégie TIR-PAP-ADN-séquençage. Les différences entre les trois stratégies de cette étude et celles de l'étude française (18) portaient sur quatre points : i) un seuil plus élevé de positivité de la TIR à J3 (60 µg/l versus 50 µg/l), ii) des seuils plus élevés de positivité de la PAP (1,6 et 3,0 µg/l versus 0,6 et 1,8 µg/l), iii) un séquençage du gène entier dans le cas où une seule mutation était retrouvée à l'issue du test génétique qui comportait 36 mutations et iv) l'absence de stratégie de rattrapage. Seuls les nouveau-nés avec 2 mutations (détectées soit par le test génétique soit après séquençage) étaient convoqués à un test de la sueur.

L'étude a été réalisée auprès de 145 499 enfants nés en 2008 et 2009, soit 39% des naissances enregistrées sur cette période dans le pays. Un suivi jusqu'en avril 2011 a permis de vérifier l'absence de faux-négatifs du dépistage. Les nouveau-nés diagnostiqués avec un iléus méconial n'ont pas été pris en compte pour évaluer les performances des stratégies. Le nombre de cas de mucoviscidose détectés, tous protocoles confondus, était de 20 (24 en incluant les iléus méconiaux), soit une prévalence de 1 sur 6 062. La stratégie TIR-ADN-séquençage avait une sensibilité de 100% [IC95% : 80,0% - 100%] versus 95,0% [IC95% : 73,1% - 99,7%] pour la stratégie TIR-PAP. La sensibilité de la stratégie TIR-PAP-ADN-séquençage calculée en analyse post hoc était également de 95,0% [IC95% : 73,1% - 99,7%]. Les différences n'étaient pas statistiquement significatives, mais les auteurs mettent en cause le manque de puissance statistique du fait du petit nombre de sujets dans l'étude. Le Tableau 4 (page 19) rapporte les résultats des trois stratégies étudiées.

Tableau 4. Résultats de l'étude de Vernooij-van Langen et al. (n=145 499) (15)

	TIR-ADN-séquençage	TIR-PAP	TIR-PAP-ADN-séquençage (analyse <i>post hoc</i>)
Vrai-Positifs*	20/20	19/20	19/20
Faux-Négatifs	0	1	1
Faux-Positifs**	0	146	0
Sensibilité [IC95%]	100% [80,0% - 100%]	95,0% [73,1% - 99,7%]	95,0% [73,1% - 99,7%]
VPP [IC95%]	64,9% [47,4% - 79,3%]	12,3% [7,9% - 8,4%]	97,5% [66,5% - 96,7%]
Formes frontières	13	6	3
Hétérozygotes	67	0	8
Tests ADN	1 493	—	171
Séquençages	72	—	13
Tests de la PAP	—	1 493	1 493
Tests de la sueur	37	171	24

*Formes classiques uniquement, hors iléus méconiaux

**Nouveau-nés avec un résultat négatif au test de la sueur, c'est-à-dire ne présentant ni de forme classique, ni de forme frontière, ni d'iléus méconial. La différence entre le chiffre rapporté et le nombre de tests de la sueur réalisés soustrait des nombres de vrai-positifs (formes classiques) et formes frontières s'explique par le nombre de formes classiques associé à un iléus méconial. Ce nombre était ici de 4 pour la stratégie TIR-ADN-séquençage, de 2 pour la stratégie TIR-PAP et 2 pour la stratégie TIR-PAP-ADN-séquençage

IC95% : Intervalle de confiance à 95%, VPP : Valeur prédictive positive

Compte tenu de l'absence de différence mise en évidence dans cette étude entre les trois stratégies étudiées, les auteurs concluaient en faveur de l'adoption de la stratégie TIR-PAP-ADN-séquençage qui permettait d'éviter la détection de faux-positifs par rapport à la stratégie TIR-PAP, et de limiter la détection de porteurs sains et de formes frontières par rapport à la stratégie TIR-ADN-séquençage.

Krulisova et al. (20) ont rapporté les résultats d'une étude menée en République Tchèque entre août 2009 et janvier 2011 visant à comparer deux stratégies incluant un dosage de la PAP, TIR-PAP et TIR-PAP-ADN, à une stratégie TIR-ADN. Les stratégies utilisées dans cette étude avaient des caractéristiques proches de celles de l'étude française (18). Les séquences des tests étaient identiques. Les différences portaient sur deux seuils de positivité : le seuil inférieur de la PAP (1,0 µg/l versus 0,6 µg/l en France) et le seuil de la TIR à J3 déclenchant la stratégie de rattrapage (200 µg/l versus 100 µg/l en France) dans la stratégie TIR-ADN. Le nombre de mutations incluses dans le kit du test génétique était initialement de 32 puis de 50 à partir de juillet 2010, prenant ainsi en compte 90,8% à 92,8% des mutations du gène dans cette population.

L'étude a été réalisée auprès de 106 522 nouveau-nés entre août 2009 et janvier 2011 dans une région représentant les deux tiers de la population tchèque. Le nombre de cas de mucoviscidose détectés, tous protocoles confondus, était de 21, soit une prévalence de 1 sur 5 072. La stratégie TIR-ADN avait une sensibilité de 90,48% versus 76,19% pour la stratégie TIR-PAP et 71,42% pour la stratégie TIR-PAP-ADN. Les intervalles de confiance n'étaient pas rapportés et les différences n'étaient pas testées. Le Tableau 5 rapporte l'ensemble des résultats pour ces trois stratégies.

Tableau 5. Résultats de l'étude de Krulisova et al. (n=106 522) (20)

	TIR-ADN	TIR-PAP	TIR-PAP-ADN
Vrai-Positifs *	19/21	16/21	15/21
Faux-Négatifs	2	5	6
Faux-Positifs	99*	188	8
Sensibilité IC95%	90,48% [NR]	76,19% [NR]	71,42% [NR]
VPP [IC95%]	16,10% [NR]	7,84% [NR]	62,50% [NR]
Formes frontières	2	0	0
Hétérozygotes	55	0	0
Tests ADN	1 158	—	260
Tests de la PAP	—	3 155	3 155
Tests de la sueur	77***	260	27
Tests répétés de la TIR	47		

* Formes classiques uniquement, hors iléus méconiaux

** les auteurs incluent, dans le calcul du nombre de faux-positifs, les nouveau-nés ayant eu un dosage répété de la TIR et pour lesquels le test de la sueur était négatif

*** dont 76 après un test ADN ayant identifié 1 ou 2 mutations et 1 après un test répété de la TIR

IC95% : Intervalle de confiance à 95%, VPP : Valeur prédictive positive, NR : non rapporté

Les auteurs ont étudié les moyens d'augmenter la sensibilité des stratégies intégrant un dosage de la PAP. Ils ont envisagé pour cela de diminuer le seuil de positivité de la PAP en adoptant le seuil proposé par Sarles et al., à savoir 0,6 µg/l comme seuil inférieur au lieu de 1,0 µg/l. En utilisant ce seuil dans l'analyse, la stratégie TIR-PAP ne conduisait plus à aucun faux-négatif, mais le nombre de tests de la sueur à réaliser augmentait de 260 (0,244%) à 522 (0,490%). En conclusion, les auteurs recommandaient l'adoption de la stratégie TIR-PAP-ADN en abaissant le seuil de la PAP à 0,6 µg/l, ce qui permettait d'augmenter la sensibilité (aucun faux-négatif n'était obtenu avec ce seuil), de limiter le nombre de faux-positifs par rapport à la stratégie TIR-PAP et de réduire le nombre de tests ADN par rapport à la stratégie TIR-ADN.

Sommerburg et al. ont rapporté, dans deux articles, en 2010 (16) et en 2014 (données non publiées) (17), les résultats d'une étude menée depuis février 2008 dans deux régions d'Allemagne (région du sud-ouest et Saxe orientale) visant à évaluer les performances d'une stratégie tout biologique TIR-PAP. Les données étaient centralisées dans deux centres, l'hôpital pédiatrique de Heidelberg (Bade-Wurtemberg) et celui de Dresde (Saxe). Compte tenu de l'interdiction en Allemagne du dépistage génétique de la population, l'inclusion des nouveau-nés dans l'étude n'était pas systématique et requérait le consentement écrit de leurs parents (obtenu pour environ la moitié des parents). Les algorithmes différaient entre les deux centres. A Dresde, l'algorithme était identique à celui de l'étude française (18), mais avec des seuils plus élevés de la PAP, à savoir un seuil de la PAP de 3,0 µg/l pour un dosage de la TIR compris entre 50 et 100 µg/l et un seuil de la PAP de 1,6 µg/l pour un dosage de la TIR supérieur à 100 µg/l. A Heidelberg, deux stratégies étaient menées en parallèle : une stratégie TIR-PAP et une stratégie TIR-ADN. La première étape de ces deux stratégies était un test de la TIR, considéré comme positif si le dosage de la TIR était supérieur au 99ème centile, soit ~ 60-70 µg/l. Dans le cas de la stratégie TIR-PAP, la 2ème étape consistait en un dosage de la PAP avec l'utilisation d'un seuil unique de la PAP qui était de 1,0 µg/l dans l'étude de 2010 et de 1,6 µg/l dans l'étude de 2014. Dans le cas de la stratégie TIR-ADN, la 2ème étape consistait en une recherche des mutations avec un kit génétique détectant quatre mutations qui regroupaient 80% des mutations de la région. Si une ou deux mutations étaient retrouvées, alors un test de la sueur était réalisé. Le choix d'un seuil unique de la PAP était justifié par les auteurs par l'absence de preuve sur le lien entre un niveau de PAP élevé et la sévérité de la

maladie. A Dresde comme à Heidelberg, les algorithmes intégraient une stratégie de rattrapage : un test de la sueur était réalisé si le seuil de la TIR était supérieur au 99,9ème centile (soit ~ 118-144 µg/l à Heidelberg et 138 µg/l à Dresde). Les différences avec les stratégies de l'étude française (18) portaient donc sur quatre points : i) des seuils plus élevés de la PAP et, à Heidelberg, un seuil unique de la PAP, ii) des seuils de la TIR exprimés en percentiles de la distribution réévalués tous les 3 mois, iii) une stratégie de rattrapage déclenchant un test de la sueur pour tous les nouveau-nés ayant un seuil de la TIR très élevé quel que soit le résultat du test de 2^{de} ligne et iv) un kit génétique comprenant seulement 4 mutations.

La publication de 2010 (16) rapporte les résultats de l'étude à Heidelberg après 20 mois d'inclusions et compare la stratégie TIR-PAP à la stratégie TIR-ADN. Sur les 179 803 enfants nés sur cette période, seuls les parents de 73 759 d'entre eux (41,0%) avaient accepté leur participation à l'étude. Le nombre de cas de mucoviscidose détectés, tous protocoles confondus, était de 14, soit une estimation de la prévalence faible, de 1 sur 2 500, mais avec une forte imprécision compte tenu du petit nombre de sujets dans l'étude. La sensibilité de la stratégie TIR-ADN (hors stratégie de rattrapage) était de 71,4% [IC95% : 47,8% - 95,1%] et celle de TIR-PAP de 85,7% [IC95% : 67,4% - 99,9%]. Cette différence n'était pas statistiquement significative.

Tableau 6. Résultats de l'étude de Sommerburg et al. (n=73 759) (16)

	TIR-ADN	TIR-PAP	TIR-PAP (seuil défini <i>a posteriori</i>)
Vrai-Positifs *	10/14	12/14	13/14
Faux-Négatifs	4	2	1
Faux-Positifs	46	86	99
Sensibilité [IC95%]	71,4% [47,8% - 95,1%]	85,7% [67,4% - 99,9%]	92,8% [79,4% - 99,9%]
VPP [IC95%]	17,9% [7,8% - 27,8%]	12,2% [5,8% - 18,7%]	11,6% [5,7% - 17,5%]
Formes frontières	NR	NR	NR
Hétérozygotes	35	0	0
Tests ADN	632	—	—
Tests de la PAP	—	632	632
Tests de la sueur	56	98	112

* Formes classiques uniquement, hors iléus méconiaux,
Intervalle de confiance à 95%, VPP : Valeur prédictive positive, NR : non rapporté

Pour augmenter la sensibilité de la stratégie TIR-PAP, les auteurs proposaient de diminuer le seuil de positivité de la PAP en fixant un seuil >0,9 µg/l et non pas ≥ 1,0 µg/l. En adoptant ce seuil de 0,9 µg/l dans l'analyse, la stratégie TIR-PAP permettait de dépister 13 vrai-positifs et ne conduisait plus qu'à un seul faux-négatif, soit une sensibilité de 92,8% [IC 95% : 79,4% - 99,9%]. Cette augmentation de la sensibilité se faisait au prix d'une augmentation modérée du nombre de tests de la sueur à réaliser qui passait de 98 (0,13%) à 112 (0,15%).

Les auteurs concluaient à l'absence de différence significative entre les stratégies TIR-PAP et TIR-ADN en termes de sensibilité. Concernant les problèmes connexes aux stratégies de dépistage, la discussion portait d'une part sur le nombre de faux-positifs (nouveau-nés convoqués « à tort » à un test de la sueur) plus important avec la stratégie TIR-PAP qu'avec la stratégie TIR-ADN (86 soit 0,13% versus 46 soit 0,06%), et d'autre part sur le nombre de porteurs sains détectés avec la stratégie TIR-ADN (n=35, soit 0,05%). Les auteurs rappelaient toutefois que la stratégie TIR-ADN de cette étude ne recherchait que quatre mutations, alors qu'une trentaine de mutations étaient habituellement recherchées dans les programmes étrangers. Ce petit nombre de mutations recherchées avait pour effet de limiter le nombre de faux-positifs et d'hétérozygotes par rapport aux stra-

tégies habituellement mises en œuvre. Les auteurs concluaient en faveur de l'adoption d'une stratégie TIR-PAP compte tenu de l'absence de différence mise en évidence en termes de performance, de l'absence de problème éthique lié à la détection de porteurs sains ainsi que du coût attendu plus faible (aucune étude économique n'était néanmoins conduite).

Un tableau en Annexe 2 (page 86) récapitule les résultats précédemment décrits des quatre études comparatives réalisées dans un échantillon issu de la même population (15, 16, 18, 20).

Un article de 2014 (article soumis à une revue, mais non publié à ce jour) (17) rapporte les résultats à cinq ans des deux centres. L'analyse principale vise à décrire les performances de la stratégie TIR-PAP dans les deux régions, avec une participation de 47% des hôpitaux. Au total, 328 176 nouveau-nés ont été inclus entre février 2008 et janvier 2013. Le nombre de cas de forme classique de mucoviscidose détectés hors iléus méconiaux était de 48 (60 en incluant les iléus méconiaux). Un seul nouveau-né était porteur d'une forme frontière. La prévalence était estimée à 1 sur 4 826. Le nombre de faux-négatifs étaient de quatre. La sensibilité de la stratégie TIR-PAP était estimée à 96,8% [IC95% : 89,0% - 99,1%]. En termes de consommation de tests, en dehors des tests de la TIR, la stratégie TIR-PAP conduisait à réaliser 3 305 (1,01%) tests de la PAP et 639 (0,19%) tests de la sueur.

Une analyse secondaire compare les résultats de la stratégie TIR-ADN dans le centre de Heidelberg (n=252 020) à ceux de la stratégie TIR-PAP observés dans les deux centres (n=328 176). Sur les 252 020 nouveau-nés du centre de Heidelberg dépistés avec la stratégie TR-ADN, le nombre de cas de forme classique de mucoviscidose détectés hors iléus méconiaux était de 39. Quatre nouveau-nés étaient porteurs de formes frontières. Les faux-négatifs étaient au nombre de deux. La sensibilité de la stratégie TIR-ADN était de 96,4% [IC95% : 87,7% - 99,0%]. La comparaison des résultats de la stratégie TIR-ADN avec ceux de la stratégie TIR-PAP n'étant pas faite sur la même population de patients, mais sur la cohorte entière rassemblant les deux régions, il ne peut pas être tiré de conclusions sur les performances comparatives des deux stratégies.

Parmi les limites de cette étude, il est à noter que la représentativité des participants n'est pas assurée compte tenu, d'une part, de la participation partielle des centres (de l'ordre de 50%), et d'autre part, de l'inclusion non systématique des nouveau-nés avec environ 50% de refus de consentement à l'étude. De plus, un pourcentage non négligeable (10%) de nouveau-nés n'a pas pu être adressé à un centre pour un test de la sueur alors qu'ils avaient été dépistés positifs par l'une ou l'autre des stratégies (TIR-PAP ou TIR-ADN).

Sommerburg et al. ont également publié en 2013 (21) une étude ré-analysant les données recueillies dans l'étude allemande et dans l'étude tchèque, soit les données de 3 centres, 2 en Allemagne et 1 en République Tchèque, avec respectivement environ 44 000, 15 000 et 70 000 nouveau-nés inclus. L'objectif de cette étude était d'évaluer les performances de plusieurs stratégies de dépistage incluant un dosage de la PAP afin d'optimiser une telle stratégie. Les auteurs se proposaient de répondre à 3 questions sur les stratégies TIR-PAP : 1) est-il possible d'élever le seuil de la TIR au-delà de 50 µg/l pour obtenir une meilleure spécificité de la stratégie TIR-PAP, 2) y a-t-il un bénéfice à ajouter une stratégie de rattrapage et 3) la sensibilité est-elle plus élevée lorsque deux seuils de positivité de la PAP sont utilisés plutôt qu'un seul ? Pour répondre à ces questions, les données des 3 centres ont été ré-analysées en considérant 1) 3 seuils différents de la TIR : 50, 60 et 65 µg/l, 2) une stratégie de rattrapage si le dosage de la TIR était supérieur au 99,9ème centile, soit 143 µg/l et 3) deux seuils de la PAP (1,8 µg/l si TIR ≥ 60 µg/l et 1,0 µg/l si TIR ≥ 100 µg/l) ou un seul seuil (1,0 µg/l si TIR ≥ 60 µg/l). Seules les formes classiques de la mucoviscidose ont été prises en compte dans l'analyse. Les iléus méconiaux ont également été exclus dans l'estimation des performances des stratégies. Au total, l'étude incluait 325 917 nouveau-nés.

L'augmentation du seuil de positivité de la TIR de 50 $\mu\text{g/l}$ à 65 $\mu\text{g/l}$ permettait de diminuer le nombre de faux-positifs en dépistant autant de cas de mucoviscidose. Il était donc obtenu une meilleure spécificité pour une sensibilité inchangée. L'ajout d'une stratégie de rattrapage permettait d'augmenter la sensibilité, mais cette amélioration n'était pas statistiquement significative. La sensibilité des stratégies (avec rattrapage) n'était pas statistiquement différente avec un ou deux seuils de la PAP, mais il était détecté un nouveau-né non dépisté avec la stratégie utilisant deux seuils. Les auteurs insistaient donc sur la nécessité de conduire une étude plus puissante pour pouvoir conclure sur le nombre optimal de seuils de la PAP à fixer. Les auteurs concluaient en faveur d'un protocole TIR-PAP assorti d'une stratégie de rattrapage avec un seuil unique de la PAP (TIR $\geq 65 \mu\text{g/l}$ et PAP $\geq 1 \mu\text{g/l}$) et, si le contexte le permettait, un test génétique en 3ème ligne pour diminuer le nombre de faux positifs.

En conclusion, les études comparatives analysées ne mettent pas en évidence de différences en termes de performance diagnostique entre les stratégies TIR-PAP et TIR-ADN. Les auteurs discutent des inconvénients de l'une ou l'autre des stratégies, à savoir la détection incidente de sujets porteurs sains avec la stratégie TIR-ADN et le nombre élevé de faux-positifs avec la stratégie TIR-PAP. La stratégie TIR-PAP-ADN est envisagée pour limiter l'un et l'autre de ces inconvénients. Les performances de cette stratégie ont été évaluées dans deux études : il n'a pas été mis en évidence de différence significative par rapport aux deux autres stratégies, à condition de fixer un seuil bas de la PAP (0,6 $\mu\text{g/l}$). Néanmoins, les conclusions de ces études sont limitées, dans la mesure où elles sont fondées sur des analyses post hoc et réalisées sur un faible nombre de sujets.

4.1.2 Études économiques

Toutes les études évaluant simultanément les coûts et les résultats de santé de différentes stratégies de dépistage dont au moins une stratégie fondée sur le dosage de la PAP ont été sélectionnées. La recherche documentaire a ainsi permis d'identifier deux études économiques publiées (22, 23) et une étude non publiée (24) évaluant l'efficacité de stratégies de dépistage fondées notamment sur le dosage de la PAP. Les principaux résultats de ces trois études sont rapportés dans le Tableau 7.

La première étude (22), canadienne, a estimé le coût par cas dépisté de différentes stratégies de dépistage dans une modélisation théorique de type Markov comparant 20 stratégies fondées sur des tests différents (TIR, PAP et/ou ADN), des dosages différents de la TIR (positivité au 96ème percentile ou au 99,5ème percentile) et un nombre différent de mutations recherchées (25 ou 43 mutations), en comparaison avec l'absence de dépistage. Le critère de jugement est le coût par cas dépisté, pour un horizon temporel de 5 ans. Les paramètres de performance diagnostique ont été documentés à partir d'une revue de la littérature et les coûts sont issus des bases de données québécoises. Le modèle simule des résultats pour une population correspondant à des cohortes successives de nouveau-nés de 2005 à 2011. La stratégie la moins coûteuse est la stratégie TIR96-PAP ; elle conduit à dépister 162 cas pendant 5 ans. Seules deux autres stratégies ne sont pas dominées, TIR96-TIR et TIR-ADN/43 mutations, qui conduisent respectivement à dépister 164 et 169 cas sur 5 ans, pour des ratios différentiels coût-résultat (RDCR) respectivement de 49 653 CAD par cas supplémentaire dépisté et 406 278 CAD par cas supplémentaire dépisté.

La deuxième étude (23), néerlandaise, a comparé le coût par année de vie gagnée de quatre stratégies de dépistage, TIR-PAP, TIR-ADN, TIR-ADN-séquençage et TIR-PAP-ADN-séquençage, par rapport à l'absence de dépistage. Les paramètres du modèle médico-économique, un arbre de

décision, étaient principalement renseignés à partir des résultats de l'étude clinique CHOPIN précédemment décrite, réalisée aux Pays-Bas auprès de 145 499 nouveau-nés en 2008 et 2009. Les auteurs font les hypothèses 1) d'une mortalité des enfants atteints de mucoviscidose de 6% pendant l'enfance et d'une espérance de vie de 45 ans ; 2) d'une réduction relative de 25% des taux de mortalité pour les nouveau-nés dépistés par rapport aux nouveau-nés diagnostiqués sans dépistage donc plus tardivement, à l'exception des nouveau-nés diagnostiqués de façon précoce du fait d'un iléus méconial (17%). Le modèle simule une cohorte fictive de 185 000 nouveau-nés correspondant au nombre attendu de naissances annuel aux Pays-Bas. Les stratégies avec un dosage de la PAP conduisent au dépistage de 29 cas et les stratégies avec un test ADN au dépistage de 30 cas. La stratégie la moins coûteuse, et stratégie de référence, est l'absence de dépistage, qui conduit à ne dépister aucun cas. Seules deux autres stratégies ne sont pas dominées, TIR-PAP et TIR-ADN, qui conduisent à gagner respectivement 9,0 et 9,3 années de vie, pour des RDCR respectivement de 23 600 € par année de vie gagnée et 147 600 € par année de vie gagnée. L'analyse de sensibilité probabiliste en bénéfice net montre que, pour toutes les valeurs seuil (λ) jusqu'à 100 000 € par année de vie gagnée, la stratégie TIR-PAP a la plus forte probabilité d'être optimale (c'est-à-dire maximisant le bénéfice net³) parmi les quatre stratégies.

La troisième étude (24) est une étude française, non publiée, qui s'appuie sur les résultats de l'étude clinique de Sarles et al. précédemment décrite (18) ayant comparé deux stratégies (TIR-ADN vs TIR-PAP), et qui intègre dans une modélisation une troisième stratégie TIR-PAP-ADN. L'étude clinique prévoyait de définir a posteriori le seuil de positivité de la PAP permettant à la stratégie TIR-PAP d'atteindre le même niveau de performance que la stratégie TIR-ADN sur le nombre de nouveau-nés dépistés avec une forme classique de mucoviscidose. En conséquence, l'évaluation économique prévoyait de comparer les stratégies sur un critère de coût, et secondairement, sur le nombre de nouveau-nés atteints d'une forme frontière de la mucoviscidose et le nombre de nouveau-nés hétérozygotes. Pour pouvoir comparer les deux stratégies, un seuil commun de positivité de la TIR à J3 a été choisi égal à 55 $\mu\text{g/l}$. Les autres seuils étaient ceux de l'étude clinique (18). La stratégie TIR-PAP-ADN a été intégrée dans la simulation à partir de données issues de la littérature. Une étude de micro-costing⁴ a été réalisée pour estimer le coût de production du dosage de la PAP. Selon cette étude, la stratégie TIR-PAP apparaît comme la moins coûteuse (1 105 632 € vs 1 221 322 € pour la stratégie TIR-PAP-ADN et 1 332 519 € pour la stratégie TIR-ADN).

³ L'analyse en bénéfice net permet de mesurer, pour une disposition à payer donnée, le « bénéfice » généré par la stratégie, soit la différence entre ce que l'individu était prêt à payer pour gagner l'équivalent d'une année de vie et ce qu'il paie finalement en adoptant la stratégie. Ce calcul est réalisé pour chaque stratégie, permettant d'identifier la stratégie générant le plus grand bénéfice et pour chaque tirage aléatoire de la simulation probabiliste, produisant une probabilité de générer le plus grand bénéfice pour chaque stratégie. La simulation est ensuite répétée pour chaque valeur de disposition à payer.

⁴ Il s'agit d'une étude observationnelle permettant d'identifier et de décompter l'ensemble des ressources consommées pour produire une activité (ici le dosage de la PAP). Ces ressources sont ensuite valorisées monétairement.

Tableau 7. Caractéristiques méthodologiques et principaux résultats des études économiques

Référence	Objectif Type d'étude Pays Année	Stratégies comparées Critère de jugement Horizon temporel	Perspective et origine des données	Résultats	Analyses de sensibilité	Commentaires
Nshimyu- mukiza, 2013 (22)	Comparaison de l'efficacité de différentes stratégies de dépistage néonatal de la mucoviscidose. Modèle de Markov. Québec (Canada). Simulation des années 2011-2015.	20 stratégies de dépistage appliquées pendant 5 ans (pour 2 seuils de TIR : 96 ou 99,5 ^{ème} percentile, 25 ou 43 mutations) : TIR-TIR TIR-TIR-ADN TIR-ADN TIR-ADN-TIR* TIR-PAP TIR-PAP-ADN vs absence de dépistage (situation actuelle). Chaque dépistage positif donne lieu à un test de la sueur. Critère : coût par cas de mucoviscidose dépisté. Horizon temporel à 5 ans.	Performances : revue de la littérature. Coûts : perspective du système de santé québécois. Coût du test Conseil génétique (pré et post test ADN) Consultation (interprétation du test) Suivi de la maladie (traitement médicamenteux, compléments alimentaires, oxygène) Consommation estimée à partir du registre mucoviscidose. Coûts unitaires québécois, CAD ₂₀₁₁₋₂₀₁₂	Stratégie la moins coûteuse : TIR ⁹⁶ -PAP Puis TIR ⁹⁶ -TIR (+49 653 CAD/cas) Puis TIR ⁹⁶ -ADN-43mut (+406 278 CAD/cas). Les autres stratégies sont dominées.	Analyses de sensibilité déterministes univariées et multivariées, analyse de sensibilité probabiliste. Taux de mortalité plus élevés en cas de mucoviscidose.	Test de la sueur si 1 ou 2 mutation trouvée. Exclusion des iléus méconiaux. Décompte des diagnostics faits malgré un faux négatif du dépistage (diagnostic tardif) dans toutes les stratégies. Manque d'information sur la prise en compte des formes frontières
Van der Ploeg, 2014 (23)	Comparaison de l'efficacité de quatre stratégies de dépistage néonatal de la mucoviscidose en termes de coût par année de vie gagnée Pays-Bas Cohorte de 185 000 nou-	4 stratégies de dépistage appliquées pendant 1 an : - TIR-PAP - TIR-ADN-séquençage - TIR-PAP-ADN-séquençage - TIR-ADN vs absence de dépistage Chaque dépistage positif donne lieu à un test de la sueur. Critère : coût par année de vie gagnée Horizon temporel : vie entière	Perspective collective. <u>Performances</u> : étude CHOPIN réalisée aux Pays-Bas en 2008 et 2009, étude française de Sarles et al. (25), revue de la littérature et avis d'experts <u>Coûts intégrés</u> : - Tests de dépistage - Conseil génétique des parents des porteurs sains - Tests génétiques des parents des porteurs sains	Stratégie la moins coûteuse : TIR-PAP : 23 600 € par année de vie gagnée par rapport à l'absence de dépistage. Puis TIR-ADN : 147 600 € par année de vie gagnée par rapport à la stratégie TIR-PAP. Les autres stratégies sont dominées.	Analyses de sensibilité déterministes univariées et analyse de sensibilité probabiliste. La stratégie TIR-PAP a la plus forte probabilité d'être optimale (bénéfice net maximal) pour tout seuil ≤	Tous les nouveaux dépistés positifs sont convoqués pour un test de la sueur. Le test ADN comprend les 35 mutations les plus fréquentes. Le séquençage entier du gène est réalisé si au moins 1 mutation est retrouvée par le test ADN et le

	veau-nés simulée à partir des données de l'étude néerlandaise recueillies en 2008 et 2009		<p>- Traitements des cas diagnostiqués (enfants jusqu'à 18 ans, puis adultes)</p> <p>- Hospitalisation en cas de complication</p> <p>Consommation estimée à partir du registre mucoviscidose et des déclarations des compagnies d'assurance.</p> <p><u>Efficacité :</u> Le dépistage néonatal conduit à une réduction de 25% de la mortalité des enfants (hypothèse)</p>		100 000 € par année de vie gagnée	<p>dépistage est positif si 2 mutations sont retrouvées à l'issue du séquençage.</p> <p>Concernant la stratégie TIR-ADN, le dépistage est positif si 1 ou 2 mutations sont trouvées.</p> <p>Exclusion des iléus méconiaux dans toutes les analyses.</p>
Seror et al. (non publié) (24)	<p>Analyse coût-efficacité</p> <p>2010-2011</p> <p>France (11 des 23 centres)</p> <p>N=552 915 enfants</p>	<p>3 stratégies : TIR-ADN* vs TIR-PAP vs TIR-PAP-ADN</p> <p>dans lesquelles les seuils de la PAP sont définis de façon à rendre la stratégie aussi performante que la stratégie de référence (TIR-ADN).</p> <p>Critère : coût de la stratégie.</p> <p>Horizon temporel à 1 an.</p>	<p>Performances issues d'un essai clinique (TIR-ADN vs TIR-PAP).</p> <p>Perspective assurance maladie.</p> <p>Coûts : convention AFDPHE/CNAMTS : TIR et ADN ; micro-costing : PAP ; tarif : test de la sueur.</p>	<p>Prix de la PAP dans l'analyse de référence : 17,65 € (prix maximum dans l'analyse de micro-costing : 31,69 €).</p> <p>En ne considérant que les formes classiques, la stratégie TIR-PAP est aussi efficace (+1 cas diagnostiqué) et moins coûteuse (1 105 632 €) que TIR-ADN (1 332 519 €).</p> <p>TIR-PAP-ADN (1 221 322 €) est également moins coûteuse que TIR-ADN.</p>	<p>Valorisation de l'identification des nouveau-nés hétérozygotes ou porteurs de formes frontières.</p>	<p>Limites de l'étude : seuils de positivité de la PAP définis <i>a posteriori</i>.</p> <p>Stratégie TIR-PAP-ADN non évaluée dans l'essai clinique sous-jacent.</p> <p>Pas d'exclusion des iléus méconiaux.</p>

4.2 Modélisation

L'étude économique de Seror et al. (24), fondée sur les résultats de l'étude clinique française publiée par Sarles et al. (18), consistait en une analyse de minimisation de coûts ; les trois stratégies, TIR-ADN, TIR-PAP et TIR-PAP-ADN étant considérées comme ayant une performance diagnostique équivalente. Cette étude concluait que la stratégie TIR-PAP était moins coûteuse que les deux autres stratégies, et que la stratégie TIR-PAP-ADN était moins coûteuse que la stratégie TIR-ADN. Les résultats de cette étude sont détaillés au paragraphe 4.1.2. La présente évaluation se propose d'analyser l'intérêt de ces trois stratégies sur le critère d'efficacité et de mettre en regard les résultats de l'étude avec l'analyse des aspects éthiques liés au dépistage, tout en tenant compte de l'incertitude entourant les résultats cliniques. Pour conduire cette analyse, il était donc nécessaire de connaître non seulement les coûts de chacune des stratégies, mais également leurs résultats en termes de nombres de vrai-positifs, faux-négatifs, faux-positifs de la forme classique, porteurs sains et formes frontières. Pour ce faire, une nouvelle modélisation a été réalisée à partir des données agrégées disponibles dans l'article de Seror et al. (24), complétée d'une part par une analyse de sensibilité probabiliste pour rendre compte de l'incertitude sur les données de l'étude, et d'autre part par une analyse en seuil sur le coût du test de la sueur pour tenir compte de l'incertitude sur la valeur de ce coût. L'apport de cette évaluation par rapport à l'article de Seror et al. (24) tient essentiellement dans l'intégration d'une analyse de sensibilité probabiliste, dans l'analyse en seuil sur le coût du test de la sueur et dans la discussion des résultats au regard de ceux de l'analyse éthique.

L'étude se limite à la séquence de dépistage, et n'intègre ni les étapes de confirmation diagnostique au-delà du test de la sueur (par exemple, l'analyse exhaustive du gène CFTR une fois le diagnostic posé), ni les conséquences des résultats du dépistage, notamment en termes de conseil génétique délivré aux parents si une ou deux mutations génétiques sont identifiées sur le gène CFTR du nouveau-né.

En l'absence de données permettant de valoriser le bénéfice du dépistage en années de vie gagnées, l'analyse s'est limitée à l'horizon temporel du dépistage et au critère de cas dépisté.

4.2.1 Objectif de l'étude

L'objectif principal de l'étude était d'estimer pour chaque stratégie son coût et son résultat en termes de nombres de vrai-positifs, en calculant un ratio différentiel coût-résultat en coût par cas supplémentaire identifié. Les objectifs secondaires de la modélisation étaient d'estimer pour chaque stratégie le nombre de faux-négatifs, faux-positifs, formes frontières et porteurs sains identifiés ou non identifiés (le cas échéant).

4.2.2 Méthode

► Stratégies comparées

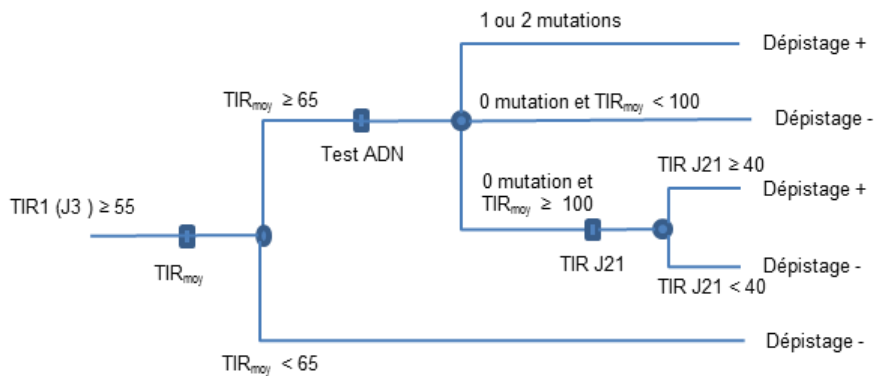
Quatre stratégies ont été comparées : la stratégie de référence TIR-ADN actuellement mise en œuvre en France (avec un test ADN portant sur les 30 mutations du kit utilisé), la stratégie TIR-PAP et la stratégie TIR-PAP-ADN avec ou sans méthode de rattrapage par dosage de la TIR au 21^{ème} jour. La méthode de rattrapage s'applique aux stratégies intégrant un test ADN : un dosage de la TIR au 21^{ème} jour est fait en rattrapage chez les nouveau-nés pour lesquels aucune mutation n'a été retrouvée malgré un niveau de TIR à J3 particulièrement élevé, c'est à-dire supérieur à 100 µg/l.

► Modélisation

Les stratégies ont été modélisées à l'aide d'arbres de décision, pour une cohorte de nouveau-nés de la taille de la population de l'étude de Sarles et al. (18) ($n = 552\ 915$). A l'entrée de chaque arbre, tous les nouveau-nés ont un dosage de la TIR à J3 (TIR1). Comme dans l'étude de V. Seror (24), le seuil de positivité de la TIR au 3^{ème} jour a été fixé à 55 µg/l pour toutes les stratégies.

Dans l'étude clinique, le seuil de positivité de la TIR était de 50 µg/l pour la stratégie TIR-PAP. Sachant que, dans l'étude, aucun nouveau-né ayant une mesure de la TIR à J3 comprise entre 50 et 55 µg/l n'avait une mesure de la PAP qui atteignait le seuil de positivité de 1,8 µg/l, le choix d'augmenter le seuil de la PAP à 55 µg/l n'a pas eu de conséquence sur les performances de la stratégie TIR-PAP dans la modélisation. Sur les schémas ci-dessous sont représentés les arbres décisionnels après sélection des nouveau-nés ayant une TIR1 supérieure ou égale à 55 µg/l. Les unités des dosages de la TIR et de la PAP sont en µg/l. Les résultats « Dépistage + » et « Dépistage - » indiquent respectivement qu'un test de la sueur doit être réalisé ou non.

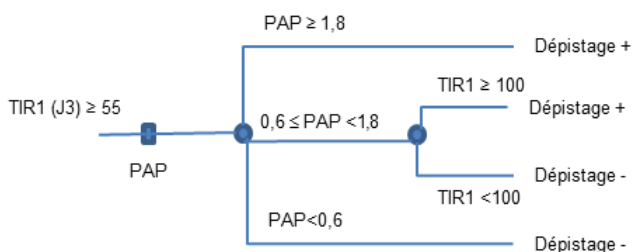
Figure 3. La stratégie de référence TIR-ADN



Notes. Dépistage + : le dépistage est positif et le nouveau-né est convoqué à un test de la sueur, Dépistage - : le dépistage est négatif et le diagnostic de mucoviscidose est écarté, TIR1(J3) : 1er dosage de la TIR à J3, TIRmoy : moyenne de deux autres dosages de la TIR à J3 si le 1er dosage était positif, TIR J21 : dosage de la TIR à J21, unités de dosage en µg/l.

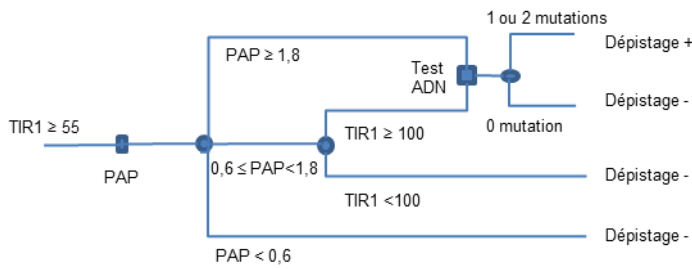
Dans la stratégie TIR-ADN actuelle, si le dosage TIR1 est supérieur ou égal au seuil de 55 µg/l, alors deux nouveaux dosages sont faits sur l'échantillon de sang à J3 et la moyenne de ces deux dosages, notée TIRmoy, détermine la poursuite ou non des tests. La stratégie de rattrapage consiste en la réalisation d'un dosage de la TIR à J21 chez les nouveau-nés ayant une mesure de la TIR à J3 supérieure à 100 µg/l mais pour lesquels aucune mutation n'a été identifiée, et chez ceux ayant une mesure de la TIR à J3 supérieure au seuil de positivité mais pour lesquels le consentement parental au test génétique n'a pas été obtenu (85/813 195, soit 0,01% des parents d'après le rapport de l'AFDPHE de 2012 (1)).

Figure 4. La stratégie TIR-PAP



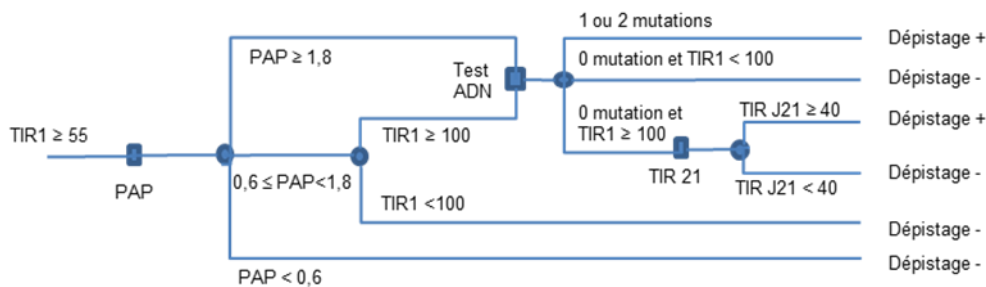
Notes. Dépistage + : le dépistage est positif et le nouveau-né est convoqué à un test de la sueur, Dépistage - : le dépistage est négatif et le diagnostic de mucoviscidose est écarté, TIR1(J3) : 1er dosage de la TIR à J3, PAP : dosage de la PAP, unités de dosage en µg/l.

Figure 5. La stratégie TIR-PAP-ADN sans procédure de rattrapage



Notes. Dépistage + : le dépistage est positif et le nouveau-né est convoqué à un test de la sueur, Dépistage - : le dépistage est négatif et le diagnostic de mucoviscidose est écarté, TIR1 : 1er dosage de la TIR à J3, PAP : dosage de la PAP, unités de dosage en $\mu\text{g/l}$.

Figure 6. La stratégie TIR-PAP-ADN avec procédure de rattrapage



Notes. Dépistage + : le dépistage est positif et le nouveau-né est convoqué à un test de la sueur, Dépistage - : le dépistage est négatif et le diagnostic de mucoviscidose est écarté, TIR1(J3) : 1er dosage de la TIR à J3, PAP : dosage de la PAP, TIR J21 : dosage de la TIR à J21, unités de dosage en $\mu\text{g/l}$.

Dans la stratégie avec procédure de rattrapage à J21, les nouveaux nés pour lesquels aucune mutation n'a été retrouvée mais qui ont un dosage de la TIR à J3 supérieur à $100 \mu\text{g/l}$ ont un nouveau dosage de la TIR à J21 et ce, quel que soit le niveau de PAP.

Ces schémas indiquent quand les tests de la sueur doivent être réalisés pour chacune des stratégies (Dépistage +). Quand un test de la sueur est réalisé, les résultats sont décrits en termes de : vrai-positifs en distinguant les formes classiques et les formes frontières ;

faux-positifs, c'est-à-dire le nombre de tests de la sueur avec résultats négatifs, en distinguant les sujets hétérozygotes pour les stratégies avec test ADN.

En l'absence de réalisation d'un test de la sueur (Dépistage -), les résultats de la stratégie sont décrits en termes de :

vrai-négatifs ;

faux-négatifs en distinguant les formes classiques et les formes frontières.

Pour l'analyse des performances des stratégies, seuls ont été pris en compte les cas de forme classique de la mucoviscidose. Comme dans la majorité des études publiées, les nouveau-nés avec un iléus méconial ont été exclus de l'analyse pour toutes les stratégies, cette caractéristique étant identifiée avant de connaître les résultats du dépistage quel qu'il soit. D'après le rapport de l'AFDPHE (1), les cas d'iléus méconiaux représentaient 11 cas sur 122, soit 9% des cas de formes classiques en France en 2012.

► Critères de jugement

La stratégie actuelle vise à dépister des cas de forme classique de mucoviscidose chez les nouveau-nés. Le critère de jugement principal d'efficacité est donc le nombre de cas de forme classique identifiés. La stratégie actuelle étant considérée comme acceptable en termes de performances diagnostiques et de coûts, les stratégies évaluées seront chacune comparées à la stratégie actuelle en termes de coûts et d'efficacité (critère de jugement principal). Les critères de jugement secondaires sont le nombre d'hétérozygotes porteurs sains identifiés, le nombre de cas de forme frontière identifiés et le nombre de nouveau-nés convoqués pour un diagnostic finalement négatif.

Les stratégies sont qualifiées de dominantes si elles sont aussi efficaces et moins coûteuses, plus efficaces et aussi coûteuses ou à la fois plus efficaces et moins coûteuses que la stratégie actuelle.

Si une stratégie est à la fois plus coûteuse et plus efficace (ou à la fois moins efficace et moins coûteuse) que la stratégie de référence, un coût incrémental par cas dépisté (forme classique de la mucoviscidose) est calculé.

Hypothèses simplificatrices de la modélisation

Du fait de l'absence de données sur le résultat du dépistage chez les nouveau-nés pour lesquels :
le test à J21 n'était pas réalisé ;

le test de la sueur n'était pas réalisé ;

il a été fait l'hypothèse qu'aucun nouveau-né n'était concerné par une de ces deux situations⁵.

Concernant la première hypothèse, le rapport de l'AFDPHE de 2012 fait mention de 4,52% (30/664) de nouveau-nés convoqués à un test de la TIR à J21 pour lesquels ce test n'a pas été réalisé. Parmi les nouveau-nés convoqués à un test de la TIR à J21 (n=719), figurent ceux dont le consentement parental au test génétique n'a pas été obtenu (n=85) et ceux pour lesquels aucune mutation n'a été retrouvée mais dont la TIR à J21 était élevée (n=634), dont il faut déduire les nouveau-nés décédés depuis la naissance (n=55). Dans l'étude de Sarles et al., parmi les 425 nouveau-nés pour lesquels un test de la TIR à J21 a été réalisé, un seul présentait une forme classique de la mucoviscidose, soit 0,24%. Il est raisonnable de supposer que ce pourcentage est le même chez les nouveau-nés pour lesquels le test n'a pas pu être réalisé. L'incertitude concernant la validité de cette hypothèse semble forte mais, compte tenu des probabilités concernées, elle concerne un nombre réduit d'individus (1 individu tous les 14 ans) et peut donc être considérée comme recevable.

Concernant la deuxième hypothèse, il n'est pas rapporté de cas de nouveau-né convoqué à un test de la sueur dont les parents ne se seraient pas manifestés dans le rapport de l'AFDPHE pour l'année 2012. Cette hypothèse paraît donc acceptable.

D'autre part, dans la mesure où la stratégie TIR-PAP-ADN n'avait pas été intégrée dans l'étude de Sarles et al., il a été considéré que la distribution des mutations génétiques chez les nouveau-nés avec un dosage de la TIRmoy compris entre 55 et 65 µg/l (n=238) était similaire à celle observée dans l'étude de Sarles et al. chez les nouveau-nés avec un dosage de la TIRmoy supérieur à 65 µg/l (n=647). Etant donné que, dans l'étude de Sarles et al., les nouveau-nés concernés par cette hypothèse se sont révélés être tous des vrai-négatifs, l'incertitude liée à cette hypothèse ne semble pas avoir un impact fort sur les résultats, tant en termes de performance que de coût.

⁵ L'absence de consentement des parents au dépistage génétique n'est pas directement intégrée dans la modélisation, mais l'est indirectement par le rattrapage à J21, dans la mesure où les enfants dont le test à la TIR est positif mais dont les parents ont refusé le test génétique sont convoqués. A titre d'information, le rapport de l'AFDPHE précise dans son rapport pour l'année 2012 que le test génétique a été refusé pour 85 nouveau-nés sur 813 915, soit 0,01%.

► Données de performance

Les données de performance sont issues de l'étude française de J. Sarles et al. (18) pour les stratégies TIR-ADN et TIR-PAP, et de l'étude de V. Seror et al. (24) pour les stratégies TIR-PAP-ADN⁶.

L'analyse de référence est réalisée avec les données observées dans l'étude française (18). Les probabilités permettent de simuler la répartition attendue des individus dans chaque branche de l'arbre de décision ; elles correspondent aux pourcentages observés d'événements dans cette étude. L'ensemble de ces probabilités est rapporté dans le Tableau 8, (page 31).

Le nombre de faux-négatifs était connu car un suivi de 24 mois après l'étude a permis de recenser l'ensemble des cas de mucoviscidose éventuellement non détectés dans le cadre du dépistage systématique.

Tableau 8. Probabilités des arbres de décision de l'analyse de référence

Paramètre	Valeur de référence	%	Paramètre	Valeur de référence	%
Stratégies TIR-ADN			Stratégies TIR-PAP		
P(TIR.1 ≥ 55µg/l)	5 890/552 915	1,07%	P(TIR.1 ≥ 55µg/l)	5 890/552 915	1,07%
P(TIR _{moy} ≥ 65µg/l)	2 435/5 890	41,34%	P(PAP ⊕) TIR.1 ≥ 55µg/l)	885/5 890	15,03%
P(≥ 1 mutations TIR _{moy} ≥ 65µg/l)	250/2 435	10,27%	P(FC PAP ⊕)	69/885	7,80%
P(0 mutation ET TIR _{moy} < 100 µg/l TIR _{moy} ≥ 65µg/l)	1 760/2 435	72,28%	P(FF PAP ⊕)	5/885	0,56%
P(0 mutation ET TIR _{moy} ≥ 100 µg/l TIR _{moy} ≥ 65µg/l)	425/2 435	17,45%	P(IM PAP ⊕)	6/885	0,68%
P(FC ≥ 1 mutations)	67/250	26,80%	P(TS - PAP ⊕)	805/885	90,96%
P(FF ≥ 1 mutations)	12/250	4,80%	P(PAP - TIR.1 ≥ 55µg/l)	5 005/5 890	84,97%
P(IM ≥ 1 mutations)	5/250	2,00%	P(FC PAP -)	5/5 005	0,10%
P(hétérozygote ≥ 1 mutations)	165/250	66,00%	P(FF PAP -)	7/5 005	0,14%
P(VN TIR _{moy} < 65µg/l)	3 451/3 455	99,88%	P(IM PAP -)	1/5 005	0,02%
P(FC TIR _{moy} < 65µg/l)	4/3 455	0,11%	Stratégie TIR-PAP-ADN avec procédure de rattrapage		
P(VN 0 mutation et TIR _{moy} < 100 µg/l)	1 758/1 760	99,89%	P(TIRJ21 ≥ 40 µg/l 0 mutation)	63/421	14,96%
P(FC 0 mutation et TIR _{moy} < 100 µg/l)	2/1 760	0,11%	P(FC TIRJ21 ≥ 40 µg/l)	1/63	1,59%
P(FF 0 mutation et TIR _{moy} < 100 µg/l)	0/1 760	0,00%	P(FF TIRJ21 ≥ 40 µg/l)	0/63	0,00%
P(IM 0 mutation et TIR _{moy} < 100 µg/l)	0/1 760	0,00%	P(IM TIRJ21 ≥ 40 µg/l)	0/63	0,00%
P(TIRJ21 ≥ 40 µg/l 0 mutation)	64/425	15,06%	Stratégie TIR-PAP-ADN sans procédure de rattrapage		
P(FC TIRJ21 ≥ 40 µg/l)	1/64	1,56%	P(VN 0 mutation)	420/421	99,76%
P(FF TIRJ21 ≥ 40 µg/l)	0/64	0,00%	P(FC 0 mutation)	1/421	0,24%
P(IM TIRJ21 ≥ 40 µg/l)	0/64	0,00%	P(FF 0 mutation)	0/421	0,00%
P(FF TIR _{moy} < 65µg/l)	0/3 455	0,00%	P(IM 0 mutation)	0/421	0,00%
P(IM TIR _{moy} < 65µg/l)	0/3 455	0,00%			

⁶ Il est rappelé que l'étude de V. Seror et al. est une étude économique fondée sur les résultats de l'étude clinique de Sarles et al.

*TIR.1 : 1er dosage de la TIR à J3, TIRmoy : moyenne de deux nouveau dosages de la TIR à J3, TIRJ21 ≥ taux de la TIR à J21, FC : Forme classique, FF : Forme frontière, IM : Iléus méconial, P : probabilité ; VN : Vrai-négatif, TS : test de la sueur
 PAP□ : PAPmoy ≥ 1,8 µg/l et 50µg/l ≤ TIR.1 < 100µg/l OU PAPmoy ≥ 0,6 µg/l et TIR.1 ≥ 100µg/l
 PAP- : PAPmoy < 1,8 µg/l et 50µg/l ≤ TIR.1 < 100µg/l OU PAPmoy < 0,6 µg/l et TIR.1 ≥ 100µg/l,
 Le signe « | » indique une probabilité conditionnelle. Par exemple, P(≥ 1 mutations | TIRmoy ≥ 65 µg/l) doit être lu comme la probabilité d'observer au moins une mutation génétique chez les nouveau-nés ayant une mesure de la TIR à J3 supérieure ou égale à 65 µg/l*

► Données de coûts

Les données de coûts sont issues de trois sources :

- la convention de financement de l'AFDPHE par la CNAMTS précisant le coût versé par la CNAMTS en remboursement des tests réalisés par l'AFDPHE ;
- les tarifs conventionnels ;
- le coût de production estimé dans l'étude de microcosting de Seror et al. (24).

Les coûts unitaires sont mentionnés dans le Tableau 9.

Tableau 9. Coûts unitaires de la modélisation

Poste de coût	Coût unitaire	Source
Dosage de la TIR	1,78€	Rapport d'activité AFDPHE 2012
Recherche de mutations	135,79€	Rapport d'activité AFDPHE 2012
Test de la sueur	23€	Consultation spécialiste, Ameli.fr
Test de la PAP	17,65€	Seror et al. (24)*

* Coût fondé sur les hypothèses d'un laboratoire polyvalent et d'une remise commerciale de 25% du coût du kit.

Le dosage de la TIR est compté pour chaque nouveau-né dépisté pour le test initial. Le coût du second dosage fait sur le prélèvement de J3 lorsque le premier test est supérieur à 50 µg/l est considéré comme inclus dans le coût initial. Lorsqu'un dosage de la TIR à J21 est réalisé, il est valorisé au même coût que le dosage initial.

Le test de la sueur est considéré comme réalisé au cours d'une consultation de spécialiste en CRCM et est valorisé au tarif de la consultation.

► Analyses de sensibilité

Une analyse de sensibilité probabiliste a été réalisée sur toutes les probabilités, non nulles, des branches des arbres décisionnels. Cette analyse permet d'intégrer dans la simulation l'incertitude existant sur les estimations des variables faites à partir de l'étude clinique (18). Pour ce faire, il est choisi une distribution de probabilité quantifiant cette incertitude. Le choix des distributions a été fait selon les recommandations de Briggs et al. (26) : une famille de loi Bêta quand l'événement considéré avait deux modalités (dosage de la TIR à J3 par exemple) et une famille de loi de Dirichlet quand l'événement avait plus de deux modalités (résultat du test de la sueur par exemple). Comme recommandé pour rendre compte de l'incertitude sur un pourcentage d'événements, p, les paramètres de la loi Bêta (a, b) utilisée pour tirer au sort les valeurs de p dans l'analyse probabiliste étaient égaux respectivement aux nombres d'événements et de non-événements observés dans l'étude. En ce qui concernait la loi de Dirichlet, ses paramètres étaient égaux aux nombres d'événements observés dans l'étude pour chacune des branches de la partie de l'arbre considérée (27).

Une analyse complémentaire a été réalisée pour simuler les résultats fondés sur les autres coûts estimés pour le dosage de la PAP, selon que le laboratoire est dédié à cette activité ou polyvalent – avec des niveaux minimum d'activités pour chaque situations – et selon que le coût du kit fait l'objet ou non d'une remise commerciale.

L'étude française de micro-costing du dosage de la PAP de V. Seror et al. (24) a identifié quatre niveaux de coût pour le dosage de la PAP, présentés ci-dessous.

Tableau 10. Niveaux de coûts du dosage de la PAP (source : d'après Seror et al. (24)).

Caractéristiques de la production du dosage de la PAP		Valeur
Remise commerciale sur le kit	Nombre minimal annuel d'actes	
0%	1 640	31,69 €
25%	1 480	23,72 €
0%	1 040	22,82 €
25%	920	17,65 €

Dans la mesure où l'analyse de référence a été réalisée sur le coût le plus faible de la PAP, identifié comme le plus pertinent par l'auteur de l'étude, une analyse de sensibilité a été réalisée dans un premier temps sur le coût le plus élevé. Il a été convenu a priori de réaliser une analyse de sensibilité déterministe sur un autre coût (intermédiaire) seulement si cette variable modifiait l'ordre des stratégies dans la première analyse.

D'après les membres du groupe de lecture, le tarif de 23 € retenu pour la valorisation du test de la sueur ne représente pas le coût de production du test, qui serait, dans la pratique courante, cofinancé par des ressources propres de l'établissement. En l'absence de données plus précises sur ce coût, une analyse a été menée pour identifier quelles valeurs de coût du test de la sueur modifieraient la hiérarchie des stratégies en termes de coûts totaux.

Une dernière analyse complémentaire a été réalisée sur une cohorte correspondant au nombre annuel moyen de naissances en France (n = 800 000) afin de présenter des résultats à l'échelle du nombre de naissances annuel en France.

4.2.3 Résultats

Les résultats de la simulation sont présentés dans les tableaux ci-dessous, suivis d'une interprétation des différentes analyses.

► Résultats détaillés

Tableau 11. Résultats de la stratégie TIR-ADN

Stratégie TIR-ADN	Analyse de référence	ASD	ASP moyenne (écart-type)	ASP Intervalle d'incertitude à 95%
Coût total (€)	1 333 300	1 333 300	1 333 354 (6 683)	[1 320 472 – 1 347 826]
FC détectés	68	68	68 (7,8)	[54 – 84]
FF détectés	12	12	12 (3,6)	[6 – 20]
Hétérozygotes identifiés (TS négatifs)	166	166	166 (12,8)	[141 – 192]
TIR J21 négatifs	361	361	362 (18,6)	[326 – 397]
Total TS négatifs (dont hétérozygotes)	229	229	229 (15,1)	[200 – 260]
Total nv-nés convoqués (TS ou TIR J21) non malades*	590	590	591 (24,1)	[453 – 637]
FC non détectés	6	6	6 (2,5)	[2 – 11]
FF non détectés	-	-	-	-

ASD : analyse de sensibilité déterministe ; ASP : analyse de sensibilité probabiliste ; FC : cas de forme classique ; FF : cas de forme frontière ; IC : intervalle de confiance ; TS : test de la sueur.

* total des TIR J21 négatifs et des TS négatifs

Tableau 12. Résultats de la stratégie TIR-PAP

Stratégie TIR-PAP	Analyse de référence	ASD	ASP Moyenne (écart-type)	ASP Intervalle d'incertitude à 95%
Coût total (€)	1 108 502	1 191 198	1 108 479 (1 720)	[1 105 253 – 1 111 710]
FC détectés	69	69	69 (8,3)	[53 – 86]
FF détectés	5	5	5 (2,3)	[1 – 10]
Hétérozygotes identifiés	-	-	-	-
TIR J21 négatifs	-	-	-	-
TS négatifs	805	805	806 (28,4)	[752 – 862]
Total nv-nés convoqués (TS ou TIR J21) non malades*	805	805	806 (28,4)	[752 – 862]
FC non détectés	5	5	5 (2,2)	[2 – 10]
FF non détectés	7	7	7 (2,5)	[3 – 13]

ASD : analyse de sensibilité déterministe ; ASP : analyse de sensibilité probabiliste ; FC : cas de forme classique ; FF : cas de forme frontière ; IC : intervalle de confiance ; TS : test de la sueur.

* total des TIR J21 négatifs et des TS négatifs

Tableau 13. Résultats de la stratégie TIR-PAP-ADN avec rattrapage à J21

Stratégie TIR-PAP-ADN avec rattrapage	Analyse de référence	AS	ASP Moyenne (écart-type)	ASP Intervalle d'incertitude à 95%
Coût total (€)	1 214 154	1 296 849	1 214 157 (5 148)	[1 203 987 -1 223 697]
FC détectés	66	66	66 (8,4)	[50 – 82]
FF détectés	5	5	5 (2,3)	[2 – 10]
Hétérozygotes identifiés (TS négatifs)	82	82	82 (9,1)	[66 – 101]
TIR J21 négatifs	358	358	358 (19,4)	[320 – 397]
TS négatifs	144	144	144 (12,1)	[121 – 169]
Total nv-nés convoqués (TS ou TIR J21) non malades*	502	502	502 (22,6)	[458 – 545]
FC non détectés	8	8	8 (2,8)	[3 – 14]
FF non détectés	7	7	7 (2,5)	[3 – 13]

ASD : analyse de sensibilité déterministe ; ASP : analyse de sensibilité probabiliste ; FC : cas de forme classique ; FF : cas de forme frontière ; IC : intervalle de confiance ; TS : test de la sueur.

* total des TIR J21 négatifs et des TS négatifs.

Tableau 14. Résultats de la stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage à J21

Stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage	Analyse de référence	ASD	ASP moyenne (écart-type)	ASP Intervalle d'incertitude à 95%
Coût total (€)	1 114 708	1 127 134	1 114 883 (4 716)	[1 105 893 – 1 124 410]
FC détectés	65	65	65 (7,9)	[51 – 82]
FF détectés	5	5	5 (2,1)	[2 – 10]
Hétérozygotes identifiés (TS négatifs)	82	82	82 (9,0)	[65 – 101]
TIR J21 négatifs	-	-	-	-
TS négatifs	82	82	82 (9,0)	[65 – 101]
Total nv-nés re-convoqués (TS) non malades	82	82	82 (9,0)	[65 – 101]
FC non détectés	9	9	9 (3,1)	[4 – 16]
FF non détectés	7	7	7 (2,6)	[3 – 13]

ASD : analyse de sensibilité déterministe ; ASP : analyse de sensibilité probabiliste ; CF : cas de forme classique ; MF : cas de forme frontière ; IC : intervalle de confiance ; TS : test de la sueur.

► Interprétation des résultats

Les résultats sont interprétés au regard des critères de jugement énoncés dans la méthode, soit le nombre de cas de forme classique identifiés et le coût du dépistage.

L'impact du choix d'une stratégie de dépistage sur les autres critères de jugement (nombre d'hétérozygotes porteurs sains identifiés, nombre de cas de forme frontière identifiés, nombre de nouveau-nés convoqués pour un diagnostic finalement négatif) est discuté dans la synthèse des résultats, au regard des résultats de l'analyse éthique.

► **Analyse de référence**

Tableau 15. Résultat de l'analyse économique avant exclusion des stratégies dominées

Stratégie	Coût (€)	Efficacité (FC identifiés)	Δ Coût (€)	Δ Efficacité	RDCR (coût par cas supplémentaire identifié)
TIR-PAP	1 108 502	69	-	-	-
TIR-PAP-ADN sans rattrapage	1 114 708	65	6 206	-4	Dominée
TIR-PAP-ADN avec rattrapage	1 214 154	66	99 446	1	
TIR-ADN	1 333 300	68	119 146	2	

FC : cas de forme classique ; RDCR : ratio différentiel coût-résultat.

Lecture : les stratégies sont ordonnées par ordre croissant de coût. Les différentiels (Δ) de coût sont calculés par rapport à la stratégie immédiatement moins coûteuse. Une stratégie est dite dominée lorsqu'elle est à la fois plus coûteuse et moins ou aussi efficace (Δ Coût positif et Δ Efficacité négatif ou nul). Dans un second tableau, le calcul est de nouveau réalisé après exclusion des stratégies dominées.

Tableau 16. Résultat de l'analyse économique après exclusion des stratégies dominées (1)

Stratégie	Coût (€)	Efficacité (FC identifiés)	Δ Coût (€)	Δ Efficacité	RDCR (coût par cas supplémentaire identifié)
TIR-PAP	1 108 502	69	-	-	-
TIR-PAP-ADN avec rattrapage	1 214 154	66	105 652	-3	Dominée
TIR-ADN	1 333 300	68	119 146	2	

FC : cas de forme classique ; RDCR : ratio différentiel coût-résultat.

Lecture : les stratégies sont ordonnées par ordre croissant de coût. Les différentiels (Δ) de coût sont calculés par rapport à la stratégie immédiatement moins coûteuse. Une stratégie est dite dominée lorsqu'elle est à la fois plus coûteuse et moins ou aussi efficace (Δ Coût positif et Δ Efficacité négatif ou nul).

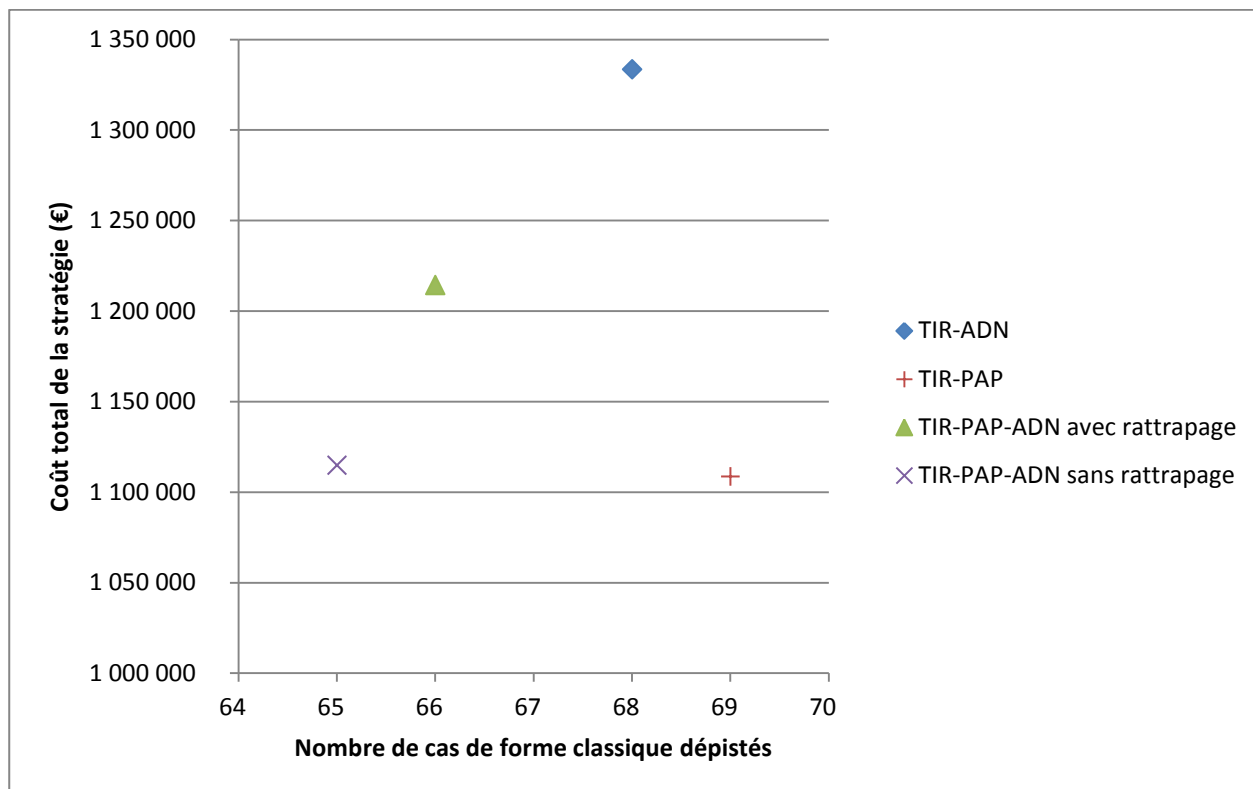
Tableau 17. Résultat de l'analyse économique après exclusion des stratégies dominées (2)

Stratégie	Coût (€)	Efficacité (FC identifiés)	Δ Coût (€)	Δ Efficacité	RDCR (coût par cas supplémentaire identifié)
TIR-PAP	1 108 502	69	-	-	-
TIR-ADN	1 333 300	68	224 798	-1	Dominée

FC : cas de forme classique ; RDCR : ratio différentiel coût-résultat.

Lecture : les stratégies sont ordonnées par ordre croissant de coût. Les différentiels (Δ) de coût sont calculés par rapport à la stratégie immédiatement moins coûteuse. Une stratégie est dite dominée lorsqu'elle est à la fois plus coûteuse et moins ou aussi efficace (Δ Coût positif et Δ Efficacité négatif ou nul).

Figure 7. Présentation graphique de l'analyse de référence



Note : les axes ont été tronqués pour une meilleure lecture des résultats.

Selon les critères retenus dans la méthode, les deux stratégies TIR-PAP-ADN, avec ou sans rattrapage à J21 conduisent à identifier un nombre moindre de nouveau-nés atteints de mucoviscidose (forme classique) que dans la stratégie actuelle, pour un coût inférieur à la stratégie actuelle.

A l'inverse, la stratégie TIR-PAP permet d'identifier un nombre plus élevé de nouveau-nés atteints de mucoviscidose (forme classique) que dans la stratégie actuelle pour un coût inférieur.

La stratégie TIR-ADN (actuelle) apparaît comme la plus coûteuse.

La stratégie TIR-PAP apparaît comme dominante par rapport à toutes les autres stratégies dans l'analyse de référence.

► Analyses de sensibilité déterministes

Analyse sur le coût du dosage de la PAP

L'analyse de sensibilité déterministe, menée sur les différents coûts du dosage de la PAP mesurés dans l'étude de micro-costing de Seror et al. (22,82 € ; 23,72 € ; 31,69 €) (24), montre que la hiérarchie des stratégies en termes de coûts et l'analyse en termes de dominance sont modifiées dès qu'un autre coût du dosage de la PAP est intégré dans la simulation, au sein des valeurs mesurées dans l'étude de micro-costing (de 17,65 € à 31,69 €) : pour les trois autres coûts du dosage de la PAP testés, la stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage devient la moins coûteuse et n'est plus dominée.

Les résultats de l'analyse déterministe sur le coût de la PAP sont présentés dans les tableaux ci-dessous, pour un coût du dosage de la PAP de 31,69 €.

Dans cette analyse, la stratégie la moins coûteuse est la stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage à J21 ; c'est également la stratégie la moins efficace de toutes les stratégies. La seule autre stratégie non dominée dans cette analyse est la stratégie TIR-PAP, dont le ratio différentiel coût-résultat est de 16 016 € par cas supplémentaire de forme classique dépisté.

Tableau 18. Synthèse des résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur le coût de la PAP (31,69 €)

Stratégie	Efficacité (FC identifiés)	Coût (€)
TIR-ADN	68	1 333 300
TIR-PAP	69	1 191 198
TIR-PAP-ADN avec rattrapage	66	1 296 849
TIR-PAP-ADN sans rattrapage	65	1 127 134

FC : cas de forme classique. Le nombre total de cas de FC est de 74.

Tableau 19. Analyse des situations de dominance dans l'analyse de sensibilité déterministe sur le coût de la PAP (31,69 €) (1)

Stratégie	Coût (€)	Efficacité (FC identifiés)	Δ Coût (€)	Δ Efficacité	RDCR (coût par cas supplémentaire identifié)
TIR-PAP-ADN sans rattrapage	1 127 134	65	-	-	-
TIR-PAP	1 191 198	69	64 064	4	16 016
TIR-PAP-ADN avec rattrapage	1 296 849	66	105 651	-3	Dominée
TIR-ADN	1 333 300	68			

FC : cas de forme classique ; RDCR : ratio différentiel coût-résultat.

Tableau 20. Analyse des situations de dominance dans l'analyse de sensibilité déterministe sur le coût de la PAP (31,69 €) (2)

Stratégie	Coût (€)	Efficacité (FC identifiés)	Δ Coût (€)	Δ Efficacité	RDCR (coût par cas supplémentaire identifié)
TIR-PAP-ADN sans rattrapage	1 127 134	65	-	-	-
TIR-PAP	1 191 198	69	64 064	4	16 016
TIR-ADN	1 333 300	68	142 102	-1	Dominée

FC : cas de forme classique ; RDCR : ratio différentiel coût-résultat.

Tableau 21. Analyse des situations de dominance dans l'analyse de sensibilité déterministe sur le coût de la PAP (31,69 €) (3)

Stratégie	Coût (€)	Efficacité (FC identifiés)	Δ Coût (€)	Δ Efficacité	RDCR (coût par cas supplémentaire identifié)
TIR-PAP-ADN sans rattrapage	1 127 134	65	-	-	-
TIR-PAP	1 191 198	69	64 064	4	16 016

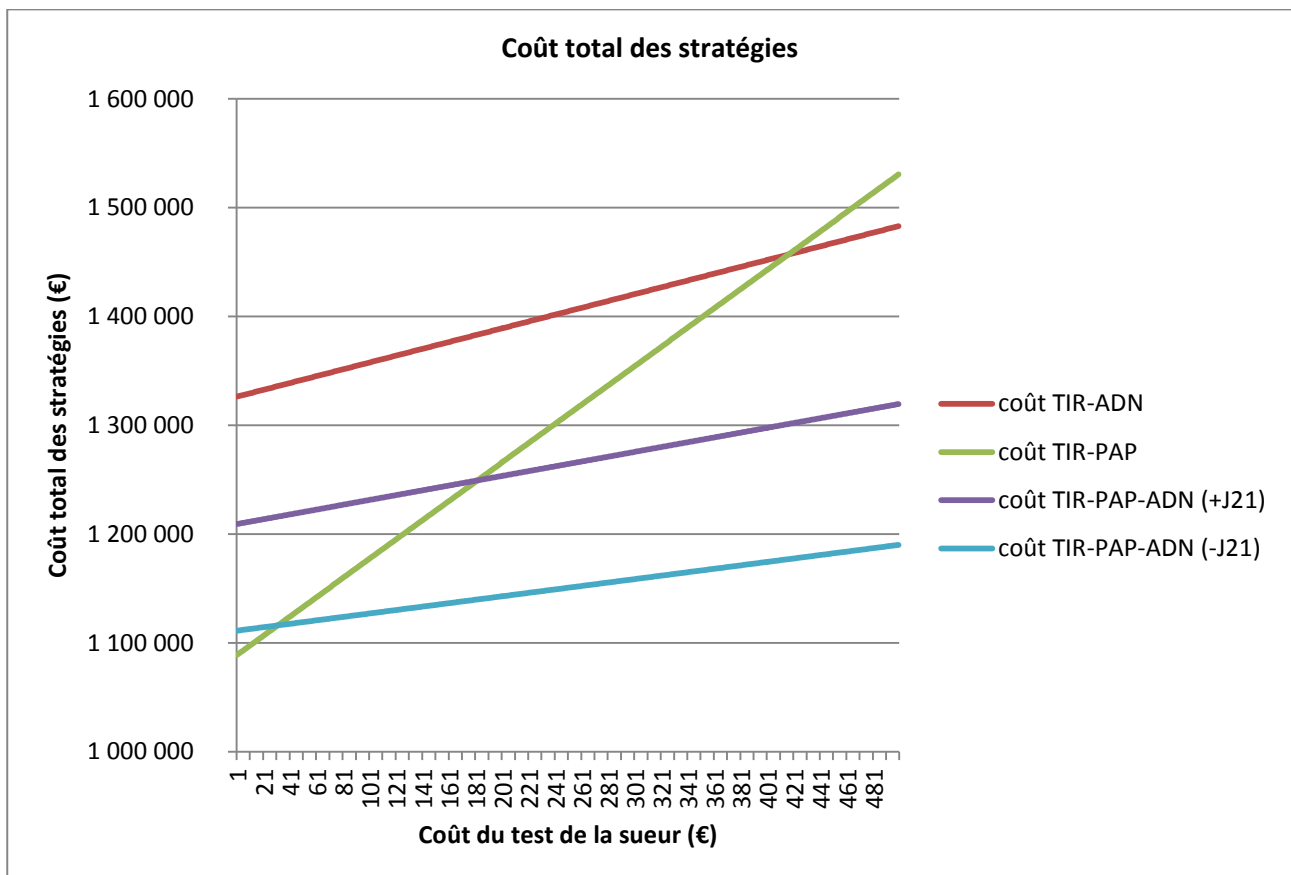
FC : cas de forme classique ; RDCR : ratio différentiel coût-résultat.

Analyse sur le coût du test de la sueur

L'analyse de sensibilité réalisée sur le coût du test de la sueur montre un impact important de ce paramètre sur les résultats à travers le coût total de la stratégie TIR-PAP (les autres résultats de l'analyse, en termes d'efficacité, ne sont pas modifiés par ce paramètre).

Le graphique ci-dessous montre les résultats de cette analyse, tous les autres paramètres étant définis selon l'analyse de référence.

Figure 8. Résultat de l'analyse de sensibilité sur le coût du test de la sueur (valorisé à 23 € selon le tarif de l'Assurance maladie)

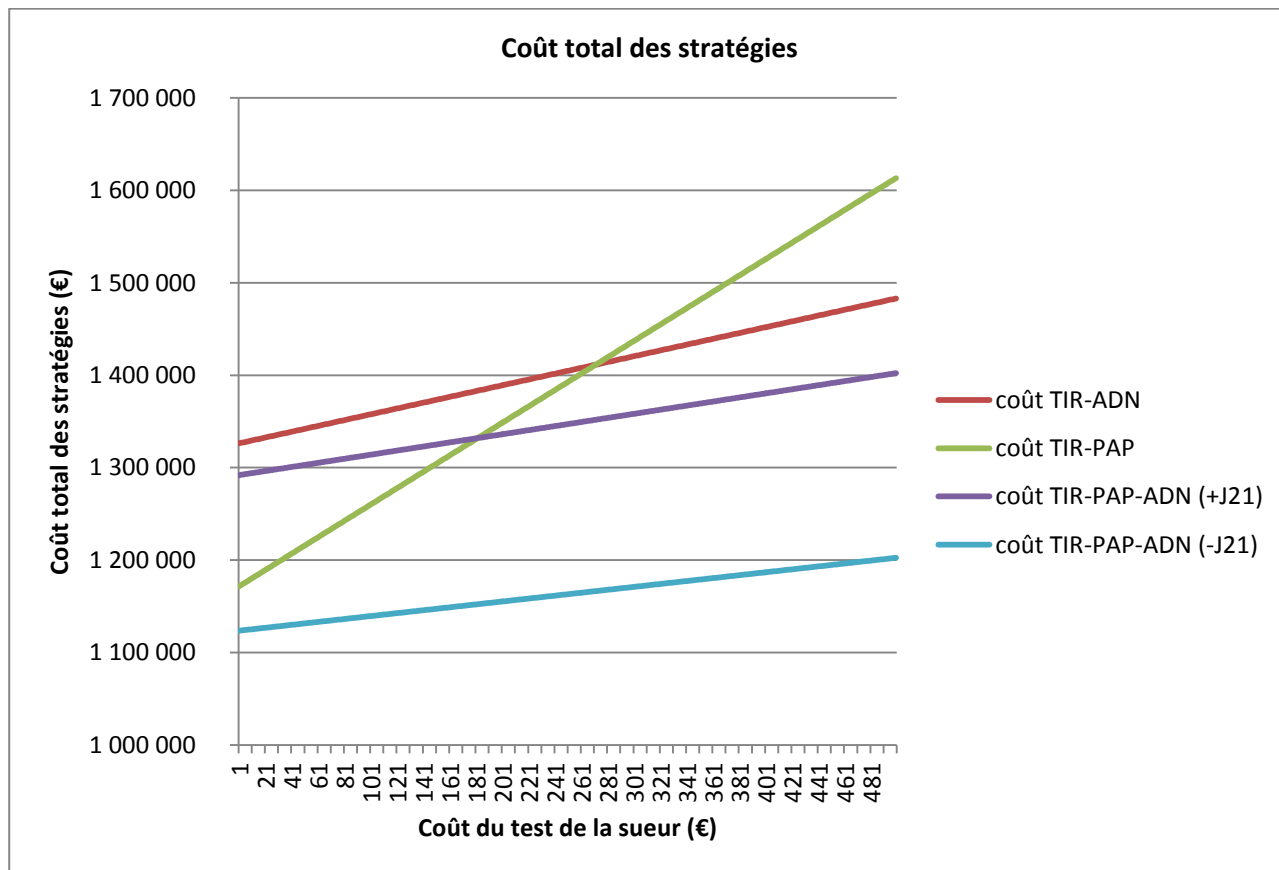


La stratégie TIR-PAP est la moins coûteuse pour un coût du test de la sueur jusqu'à 31 €, niveau auquel elle devient plus coûteuse que la stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage à J21 ; elle devient plus coûteuse que la stratégie TIR-PAP-ADN avec rattrapage à J21 à partir d'un coût du test de la sueur de 183 € ; enfin, à partir d'un coût du test de la sueur de 417 €, la stratégie TIR-PAP

devient plus coûteuse que la stratégie TIR-ADN. Le coût total de la stratégie TIR-PAP est plus sensible aux variations du coût du test de la sueur que celui de la stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage.

Une analyse similaire a été réalisée en intégrant un coût de 31,69 € pour le dosage de la PAP, confirmant l'orientation des résultats déjà présentés : la stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage à J21 est alors la stratégie la moins coûteuse, pour tous les coûts du test de la sueur.

Figure 9. Résultat de l'analyse de sensibilité sur le coût du test de la sueur, pour un coût du dosage de la PAP à 31,69 €



La stratégie TIR-PAP devient plus coûteuse que la stratégie TIR-PAP-ADN avec rattrapage à J21 pour un coût du test de la sueur de 183 €, et plus coûteuse que la stratégie TIR-ADN pour un coût du test de la sueur de 272 €.

Analyse sur la cohorte annuelle de nouveau-nés

L'analyse de sensibilité déterministe menée sur une cohorte de 800 000 nouveau-nés permet de présenter des résultats à l'échelle du nombre de naissances annuel ; la hiérarchie des stratégies n'est pas modifiée par rapport à l'analyse de référence.

La synthèse des résultats de l'analyse déterministe sur la cohorte est présentée ci-dessous.

Tableau 22. Synthèse des résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur la cohorte annuelle de nouveau-nés

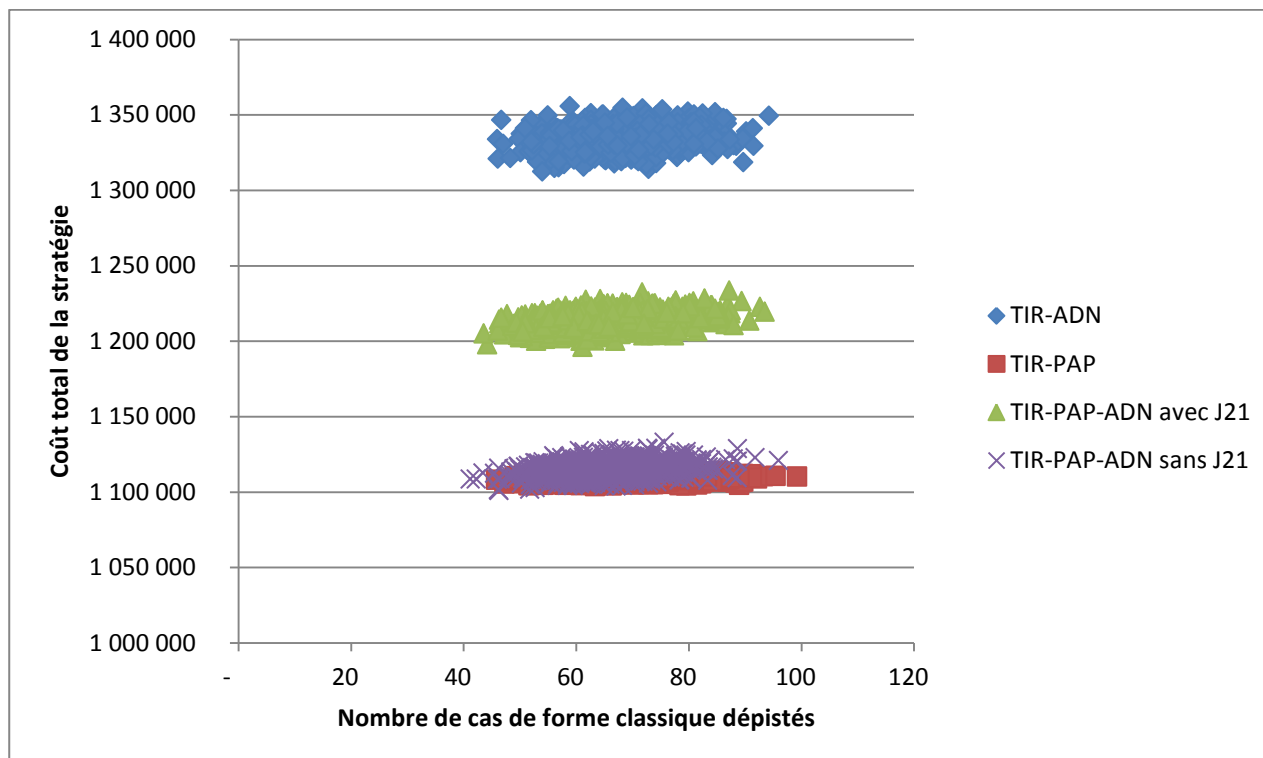
Critères de jugement	Stratégies			
	TIR-ADN	TIR-PAP	TIR-PAP-ADN avec rattrapage	TIR-PAP-ADN sans rattrapage
Coût total (€)	1 929 121	1 603 866	1 756 731	1 612 846
FC détectés	98	100	95	94
FF détectés	17	7	7	7
Hétérozygotes identifiés	241	—	118	118
TIR J21 négatifs	522	—	517	—
TS négatifs	333	1 164	208	118
Total nv-nés convoqués (TS ou TIR J21) non malades*	855	1 164	726	118
FC non détectés	9	7	12	13
FF non détectés	0	10	10	10

FC : cas de forme classique ; FF : cas de forme frontière ; TS: test de la sueur

► Analyse de sensibilité probabiliste

L'analyse probabiliste a porté sur les probabilités de transition dans l'arbre de décision. Les paramètres de coûts unitaires et les effectifs sont ceux de l'analyse de référence et ne varient pas dans l'analyse probabiliste.

Figure 10. Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste



Note : l'échelle des coûts a été tronquée pour une meilleure lisibilité. Le nombre de cas de formes classique est de 74.

L'analyse probabiliste montre une grande variabilité des résultats en termes de cas détectés, notamment de cas de forme classique et une stabilité des résultats sur les coûts⁷.

En terme de nombres de cas de forme classique dépistés, sur les 1 000 simulations réalisées et à l'échelle d'une cohorte annuelle de nouveau-nés (soit 800 000 naissances), les résultats sont les suivants :

dans 61,9% des cas, ce nombre est plus important avec la stratégie TIR-PAP qu'avec la stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage. La différence est en moyenne de 5 cas, sur un total de 107 cas de forme classique ;

dans 59,4% des cas, ce nombre est plus important avec la stratégie actuelle qu'avec la stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage. La différence est en moyenne de 4 cas ;

dans 53,30% des cas, ce nombre est plus important avec la stratégie TIR-PAP qu'avec la stratégie actuelle. La différence est en moyenne de 1 cas ;

dans 51,1% des cas, ce nombre est plus important avec la stratégie TIR-PAP-ADN avec rattrapage que sans rattrapage. La différence moyenne est de moins de 1 cas.

Cette analyse ne montre pas de différence en termes de performance entre la stratégie TIR-PAP et la stratégie actuelle, la probabilité que la première détecte plus de cas de forme classique que la seconde étant de l'ordre de 50%. De même, il n'est pas mis en évidence de différence entre les stratégies TIR-PAP-ADN avec et sans rattrapage. La probabilité que la stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage soit moins performante que la stratégie TIR-PAP et que la stratégie actuelle est plus élevée : respectivement 61,9% et 59,4%. Compte tenu de l'incertitude sur une éventuelle perte de chance associée à la stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage par rapport à la stratégie actuelle, une analyse complémentaire a été conduite pour déterminer la borne d'équivalence des deux stratégies. L'analyse, présentée en annexe 4, montre qu'il y a une perte de chance avec la

⁷ Les coûts ne varient qu'indirectement du fait du nombre de tests réalisés, les coûts unitaires sont inchangés.

stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage par rapport à la stratégie actuelle, dès lors qu'il est entendu par perte de chance un cas de forme classique non détecté tous les 917 tests de la TIR à J3 positifs, sachant que le nombre de tests de la TIR à J3 positifs par an en France est de l'ordre de 8 500. En d'autres termes, si l'on ne tolère pas une perte de chance de 9 cas de forme classique non dépistés par an, la stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage n'est plus une option à considérer, sachant que seules les stratégies équivalentes à la stratégie actuelle sont acceptables.

Sur la base des coûts intégrés dans l'analyse de référence, et notamment un test de la sueur valorisé à 23€, aucune différence significative n'est mise en évidence entre les stratégies TIR-PAP et TIR-PAP-ADN sans rattrapage à J21. En revanche, la stratégie TIR-PAP-ADN avec rattrapage à J21 est plus coûteuse que ces deux stratégies, et moins coûteuse que la stratégie TIR-ADN, la plus coûteuse, dans toutes les simulations.

4.2.4 Limites de l'étude économique

L'étude économique réalisée présente plusieurs limites. Dans l'étude clinique sur laquelle est fondée la modélisation (18), le seuil de positivité du dosage de la PAP a été défini a posteriori de façon à atteindre des performances diagnostiques équivalentes à celles du dépistage actuel par la stratégie TIR-ADN ; une étude de confirmation des performances diagnostiques, dans laquelle ces seuils seraient définis a priori, devrait être réalisée afin de confirmer les résultats observés. Cependant, compte tenu du faible nombre de cas positifs au regard du nombre de nouveau-nés dépistés, la mise en évidence d'une différence statistique entre les stratégies semble difficile à obtenir.

La modélisation repose sur des hypothèses simplificatrices susceptibles d'introduire un biais dans les résultats. Néanmoins, comme discuté dans la méthode, ce risque semble limité.

Si le test diagnostic de référence est le test de la sueur, le diagnostic définitif de mucoviscidose n'est cependant pas posé uniquement sur la base du résultat de ce test, notamment en cas de valeurs intermédiaires de chlorures sudoraux comme mentionné au paragraphe 1.2.1. Le diagnostic final peut donc nécessiter la réalisation de tests complémentaires mais, faute d'autres données, ces éventuels tests complémentaires n'ont pas été pris en compte. Néanmoins, ces tests n'auraient un impact sur les résultats que s'ils étaient réalisés chez des nouveau-nés qui seront finalement diagnostiqués comme non malades, et si le recours à ces tests variait selon les stratégies de dépistage mises en œuvre. Compte tenu de ces éléments, l'impact de ce biais sur les résultats ne semble pas important a priori.

D'après certains membres du groupe de lecture, le test de la sueur n'est pas toujours réalisable lors de la première consultation du nouveau-né, du fait d'un débit sudoral faible ne permettant pas de recueillir une quantité suffisante de sueur chez les nouveau-nés de petit poids (5). Le test de la sueur devrait donc être réalisé une seconde fois pour un pourcentage non négligeable de nouveau-nés (10 à 15% selon les mêmes membres du groupe). L'absence de données chiffrées précises sur ce phénomène n'a pas permis de l'intégrer dans l'analyse, ce qui est susceptible de biaiser les résultats en faveur des stratégies aboutissant à un plus grand nombre de tests de la sueur (TIR-PAP notamment). Néanmoins, le surcoût de la réalisation de tests supplémentaires peut être indirectement observé dans l'analyse en seuil sur le coût du test de la sueur, en attribuant un coefficient d'augmentation égal à la proportion des tests répétés au coût de base du test, sous réserve de connaître cette proportion.

Selon l'AFDPHE, le retrait de la mutation R117H du kit de dépistage, à l'origine d'une part importante des cas de forme frontière et d'hétérozygotes identifiés, sera effectif prochainement, ce qui modifiera les performances du dépistage actuel en termes de cas de forme frontière et d'hétérozygotes identifiés. En l'absence de données précises, il n'a pas été possible d'intégrer cette modification dans la simulation.

Le changement de stratégie générerait des coûts transitoires d'organisation, d'information, voire de formation. Faute de données, ces coûts n'ont pas pu être intégrés dans l'analyse. Ce biais est susceptible de favoriser toute stratégie non mise en place aujourd'hui.

Enfin, selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé sur l'évaluation économique (8), l'analyse économique aurait dû être menée sur un critère de coût par QALY et de coût par année de vie gagnée. Une seule étude a été réalisée sur ce critère (23), reposant sur l'hypothèse, non étayée, que le dépistage néonatal réduisait la mortalité des enfants atteints de mucoviscidose de 25% par rapport à un diagnostic sur symptômes. En l'absence de données sur l'efficacité et compte tenu de la fragilité de l'hypothèse faite par ces auteurs, l'analyse s'est limitée à une analyse en coût par cas dépisté.

4.2.5 Synthèse de l'étude économique

Dans l'analyse de référence, la modélisation économique conclut à la dominance de la stratégie TIR-PAP par rapport aux trois autres stratégies évaluées sur le critère principal de jugement qu'est le coût par cas de forme classique dépisté.

Ce résultat est néanmoins sensible au coût du test de la sueur et dans une moindre mesure au coût du dosage de la PAP.

Dans l'analyse de sensibilité probabiliste, concernant le critère d'efficacité exprimé en termes de nombre de cas de forme classique dépistés, il n'est pas mis en évidence de différence entre, d'une part, les stratégies TIR-PAP et TIR-ADN, et, d'autre part, les stratégies TIR-PAP-ADN avec ou sans stratégie de rattrapage. En revanche, une incertitude subsiste sur une éventuelle perte de chance associée à la stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage par rapport à la stratégie actuelle. Concernant le critère de coût, les stratégies TIR-PAP et TIR-PAP-ADN sans rattrapage à J21 sont les stratégies les moins coûteuses.

Une analyse complémentaire montre que la stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage ne peut pas être considérée équivalente en efficacité à la stratégie actuelle si une perte de chance de 9 cas maximum de forme classique non dépistés par an n'est pas tolérée.

5. Analyse des aspects éthiques

L'objectif de l'analyse éthique est d'identifier les arguments qui peuvent s'exprimer en faveur ou en défaveur d'un passage d'un dépistage incluant un test génétique à un dépistage fondé uniquement sur des tests biologiques. En d'autres termes, il s'agit d'analyser en quoi l'introduction du dosage de la PAP modifierait les questions éthiques soulevées par le dépistage tel qu'il est mis en place à l'heure actuelle en s'appuyant sur une réflexion incrémentale.

Cet objectif se justifie dans la mesure où les différents algorithmes testés dans l'évaluation économique ne présentent aucune différence de mise en œuvre technique pour le nouveau-né. Chacun des algorithmes débute par le prélèvement d'une goutte de sang sur le talon du nouveau-né. Excepté lorsqu'un test de la TIR de rattrapage est envisagé à J21, ce prélèvement est suffisant avec TIR/ADN ou TIR/PAP ou TIR/PAP/ADN et, dans tous les cas, si le résultat est positif, un test de la sueur sera envisagé sur le nouveau-né. La principale différence entre l'algorithme de dépistage proposé dans le cadre du dépistage tel qu'il est mis en œuvre aujourd'hui et les algorithmes testés porte sur la place de la biologie moléculaire (test ADN) dans la stratégie de dépistage. Les algorithmes comparés au plan éthique sont donc TIR/PAP versus TIR/ADN.

La question est de savoir si l'absence d'un recours à la biologie moléculaire a un impact sur les arguments éthiques avancés dans les débats autour du dépistage néonatal de la mucoviscidose. L'évaluation économique teste également un autre algorithme « TIR-PAP-ADN ». Le fait de déplacer le test avec ADN ne modifiera pas substantiellement les questions éthiques posées par le dépistage tel qu'il est mis en place à l'heure actuelle. L'état des lieux réalisé en 2009 (7) avait mis en évidence, par exemple, un débat éthique induit par le recours à la biologie moléculaire dans l'algorithme de dépistage : l'identification des formes frontalières et des hétérozygotes porteurs sains. Le test ADN peut révéler la présence d'une mutation de la mucoviscidose. Le cas échéant, le nouveau-né n'est pas malade, mais la présence de cette mutation implique qu'il peut transmettre ce gène à sa descendance et qu'au moins un de ses deux parents est également porteur de la mutation génétique. Au sujet de l'identification des hétérozygotes, ajouter la PAP entre TIR et ADN diminue seulement le nombre d'hétérozygotes identifiés alors que, dans un algorithme sans test ADN, aucun hétérozygote ne sera identifié. Les arguments du débat identifié en 2009 restent valables dans un algorithme avec un test ADN.

Conformément à l'objectif, le bien-fondé éthique de la mise en place d'un dépistage systématique n'est pas questionné. Les débats éthiques soulevés par le dépistage actuel seront seulement examinés afin de questionner en quoi la mise en place d'une nouvelle stratégie pourrait les modifier.

Par ailleurs, l'analyse des aspects éthiques relatifs aux différents algorithmes est faite sous l'hypothèse d'une efficacité équivalente du dépistage pour identifier les formes classiques de la maladie. Aucune différence n'est attendue en termes d'efficacité du dépistage concernant le nombre de faux négatifs (forme classique). L'évaluation globale a été faite en se fondant sur ce critère d'efficacité ; ainsi un algorithme augmentant le nombre de faux-négatifs ne serait pas retenu. L'hypothèse d'une moindre efficacité n'a pas été discutée d'un point de vue éthique.

L'analyse des aspects éthiques a été conduite en s'appuyant sur la méthode proposée dans le guide de la HAS « L'évaluation des aspects éthiques » publié en 2013 (9). Cette méthode préconise une analyse reposant sur les trois étapes successives d'analyse :

- l'identification des arguments éthiques ;
- la présentation des arguments ;
- la mise en exergue des principaux désaccords.

Pour chacune des étapes, afin de faciliter la lecture de l'analyse éthique, les points clés sont résumés dans des encadrés au début de chaque partie ou sous-partie.

5.1 Méthode d'identification des arguments éthiques

Trois sources ont été utilisées pour identifier les arguments éthiques : la littérature, l'identification théorique des arguments éthiques et la consultation des parties prenantes.

La littérature a permis de sélectionner 43 études qui ont été intégrées dans l'analyse. Ces études mettaient notamment en évidence les arguments éthiques énoncés en faveur ou en défaveur du dépistage tel qu'il est mis en place à l'heure actuelle au sujet de circonstances qui seraient amenées à évoluer avec un changement d'algorithme.

En l'absence d'une littérature portant spécifiquement sur les enjeux éthiques d'un algorithme tout biologique, les arguments identifiés dans la littérature ont été réinterprétés dans le cadre de la mise en place du dépistage actuel au regard d'une situation différente. En ce sens, l'analyse adopte une démarche pouvant être qualifiée de différentielle ou d'incrémentale.

Enfin, les parties prenantes ont été consultées afin de s'assurer que les deux sources précédemment citées permettaient bien d'identifier l'ensemble des arguments. Les propositions faites par le groupe de lecture ont été intégrées à l'analyse.

5.1.1 Revue de la littérature

Compte tenu de l'objectif de l'analyse, les publications rapportant les résultats des études suivants n'ont pas été sélectionnées :

- études relatives aux tests prénataux et préconceptionnels ;
- études portant sur le bien-fondé du dépistage néonatal en général ;
- études relatives à l'annonce de la maladie (hors cas des formes frontalières et des patients hétérozygotes), à la prise en charge de la mucoviscidose ou aux conséquences de la maladie à l'âge adulte (par exemple, l'infertilité) ;
- études relatives à la recherche ou à l'identification d'une mutation génétique particulière.

Ces différentes études soulèvent des questions éthiques en lien avec la mise en place du dépistage néonatal. Cependant, les débats qu'elles suscitent persistent, quel que soit l'algorithme de dépistage mis en place. En ce sens, elles ne permettent pas d'apporter d'éclairage à la question que nous nous posons dans le cadre de ce travail.

Au total, 43 études ont été intégrées dans l'analyse éthique.

Ces articles portent sur les questions soulevées par le dépistage néonatal en général et, plus précisément, sur la façon dont il est mis en place à l'heure actuelle, c'est-à-dire incluant un test génétique. L'analyse de la littérature permet donc de rendre compte des arguments exprimés en faveur et en défaveur de la mise en place d'un algorithme incluant le recours à un test ADN. La possibilité de recourir à un autre type d'algorithme de dépistage, sans test ADN, est mentionnée dans la littérature, mais aucun des articles identifiés ne proposait une analyse globale des enjeux éthiques spécifiques à l'utilisation d'un algorithme de dépistage sans test ADN. La littérature ne permet donc pas à elle seule de savoir en quoi le passage à un algorithme sans test ADN modifierait les enjeux éthiques du dépistage néonatal.

5.1.2 Identification théorique des arguments éthiques

Le recours à l'identification théorique des arguments éthiques a été nécessaire pour comprendre en quoi la mise en place d'un algorithme différent modifierait les termes du débat éthique. Les potentiels arguments éthiques concernant la mise en place d'un algorithme n'impliquant pas de test ADN ont donc été construits par l'expertise éthique.

La méthode mise en œuvre consiste à réinterpréter les arguments éthiques énoncés dans le cadre de la mise en place du dépistage actuel au regard d'une situation différente en s'attachant à tenir compte de la signification des études qui ont servi de point d'appui. En ce sens, l'analyse adopte une démarche pouvant être qualifiée de différentielle ou d'incrémentale. Cette méthode ne garantit pas que l'ensemble des arguments éthiques spécifiques à la nouvelle situation soient identifiés. Pour pallier cette limite, l'analyse a pris en compte une troisième source d'identification.

5.1.3 Consultation des parties prenantes

Avant la consultation du groupe de lecture, l'analyse éthique a été soumise à cinq experts ayant participé à l'élaboration du guide méthodologique de la HAS « L'évaluation des aspects éthiques » (9). Leur avis a été sollicité tant sur la lisibilité de la méthode que sur la pertinence et la complétude de l'analyse. La liste de ces experts est disponible dans l'Annexe 1 (page 84).

5.2 Arguments éthiques relatifs aux différents algorithmes de dépistage de la mucoviscidose

5.2.1 Méthode

Le cadre de référence retenu pour présenter les arguments éthiques est fondé sur les quatre principes de Beauchamp et Childress (28) : la bienfaisance, la non-malfaisance, l'autonomie et la justice.

Les arguments identifiés sont classés selon la référence explicite ou implicite à l'un des quatre principes qui transparaît dans l'opinion exprimée. Une fois ces arguments présentés, ils sont confrontés à une situation hypothétique dans laquelle il n'y aurait pas de recours au test ADN, afin d'analyser de quelle manière un autre algorithme de dépistage modifie le débat éthique. Les questions éthiques abordées sont notamment celles liées à l'identification des hétérozygotes (définis comme porteurs sains de la maladie) et des formes frontières.

Considérant la méthode appliquée, le choix est fait d'une interprétation extensive des principes éthiques, et ces derniers ne peuvent être définis a priori. Par ailleurs, l'interprétation qui en est faite dans l'analyse dépend des arguments identifiés, elle ne permet pas d'englober l'ensemble des théories et des représentations portées par chacun des quatre principes.

Enfin, les arguments recensés dans la littérature sont évoqués indépendamment de la qualité de l'étude qui les soutient. De ce fait, ils ne permettent pas toujours de prouver l'existence d'un avantage ou d'un désavantage éthique ; a minima, il souligne la présence d'un risque éthique. L'interprétation qui est faite des arguments éthiques dans une situation sans test ADN s'attache à tenir compte de la force de la preuve soutenant l'argument et à nuancer s'il s'agit d'un risque avéré ou non.

La seconde étape a pour objectif de classer les différents arguments éthiques identifiés à partir d'un cadre de référence. Le cadre choisi est celui fondé sur les quatre principes de Beauchamp et Childress (première édition 1979) (28) : bienfaisance, non-malfaisance, autonomie et justice. Conformément à l'approche retenue dans le guide HAS (9), le choix est fait d'une interprétation extensive de ces quatre principes. Compte tenu de ce choix et du fait que la méthode consiste à s'appuyer en premier lieu sur les arguments identifiés dans la littérature, les principes ne sont pas définis a priori. En outre, les arguments identifiés peuvent ne porter que sur certaines dimensions pouvant être associées à ces principes. Les principes de justice ou d'autonomie renvoient à de nombreuses théories et conceptions qui peuvent ne pas être toutes représentées dans la littérature.

La principale différence entre la stratégie actuelle et les autres algorithmes testés porte sur le recours à la biologie moléculaire. Pour chacun de ces principes, les arguments éthiques relatifs à la stratégie actuelle de dépistage, en lien avec le recours à la biologie moléculaire, sont présentés. L'impact d'un changement d'algorithme de dépistage par rapport à ces différents arguments est ensuite discuté. L'état des lieux sur le dépistage systématique de la mucoviscidose publié en 2009 (7) a mis en évidence que le recours au test ADN dans la stratégie de dépistage conduit à identifier les nouveau-nés atteints d'une mucoviscidose classique, mais également des nouveau-nés porteurs sains (hétérozygotes présentant une seule mutation) de la maladie, et d'autres atteints de formes frontalières de la maladie. Un algorithme sans test ADN limiterait l'identification des formes frontalières et empêcherait la détection des porteurs sains.

Cet état des lieux soulignait que les conséquences de leur identification étaient mal évaluées et que cela soulevait des questionnements éthiques. L'analyse de la littérature a permis de compléter le recueil des arguments émis autour de ces questionnements éthiques. Selon l'opinion exprimée dans le débat, une référence explicite ou implicite à l'un des quatre principes de Beauchamp et Childress transparait, ce qui permet de classer les arguments. Ainsi, les différentes sources ont permis d'identifier les arguments en lien avec la bienfaisance, la non-malfaisance, l'autonomie et la justice, arguments avancés pour traiter les questions éthiques relatives à l'identification des enfants porteurs d'une seule mutation (hétérozygotes) ou d'une forme frontalière de la maladie. Une fois ces arguments présentés, ils sont confrontés à une situation hypothétique dans laquelle il n'y aurait pas de recours au test ADN, afin d'analyser de quelle manière un autre algorithme de dépistage modifie le débat éthique.

De façon identique, les arguments identifiés concernant d'éventuelles autres problématiques éthiques identifiées et pour lesquelles les enjeux peuvent être différenciés selon l'algorithme de dépistage mis en œuvre sont classés en fonction des quatre principes.

Les arguments recensés dans la littérature sont évoqués indépendamment de la qualité de l'étude qui les soutient. La plupart des études recensées présentent des biais méthodologiques et ont une validité circonscrite. Les études ne permettent donc pas toujours de prouver l'existence d'un avantage ou d'un désavantage éthique, mais il est considéré que les arguments doivent toutefois être recensés dans la mesure où, a minima, ils soulignent la présence d'un risque éthique. L'interprétation qui est faite des arguments éthiques dans une situation sans test ADN s'attache à tenir compte de la force de la preuve soutenant l'argument et à nuancer s'il s'agit d'un risque avéré ou non.

Notons que, dans le cadre de cette analyse, l'identification des hétérozygotes et celle des formes frontalières sont traitées de façon distincte. L'appellation « hétérozygote » utilisée dans ce travail fait référence aux seuls porteurs sains d'une mutation pathogène du gène CFTR.

5.2.2 Arguments éthiques faisant référence à la bienfaisance

En termes de bienfaisance et concernant l'identification des hétérozygotes, un algorithme « tout biologique » ne devrait pas représenter de désavantage éthique pour le nouveau-né, ses parents ou sa famille au sens élargi. S'il existe des arguments indiquant que l'information peut être utile dans le cadre de futurs projets

parentaux, ni la transmission de l'information par les parents ni la façon dont cette information est perçue par les enfants qui en seront informés longtemps après, n'ont été étudiées. De même, l'impact et la perception de la transmission à la famille concernant un risque éventuel d'être porteur du gène n'ont pas été étudiés. Les parents considèrent de façon positive l'obtention fortuite de cette information qui peut avoir des conséquences sur leurs futurs projets parentaux, mais pour autant, ils ne semblent pas revendiquer l'extension à un dépistage systématique. Au regard des informations disponibles, seuls les cas très rares où l'information permet de diagnostiquer une forme frontière de mucoviscidose chez un proche en errance diagnostique peuvent être associés à une perte de chance.

En termes de bienfaisance et concernant l'identification des formes frontières et des diagnostics incertains, le passage à un algorithme tout biologique pourrait représenter une perte de chance pour les nouveau-nés et leurs parents si les formes non dépistées par cet algorithme s'avèrent symptomatiques. L'état actuel des connaissances ne permet pas de documenter l'évolution des formes (frontières) non dépistées par un algorithme sans test ADN.

► L'identification des hétérozygotes porteurs sains

Arguments éthiques fondés sur la bienfaisance du point de vue du nouveau-né

Dans la littérature, il apparaît clairement que la révélation du statut d'hétérozygote ne représente aucun bénéfice immédiat pour l'enfant (29-32). Dans son avis n°97, le CCNE indiquait que la seule utilité médicale que peut avoir pour le nouveau-né la connaissance de cette donnée génétique concerne son éventuel engagement dans un futur projet parental (29). Ainsi, un algorithme « tout biologique » n'aurait aucun impact en termes de bienfaisance pour le nouveau-né à court terme, mais pourrait le priver d'une information pouvant lui être utile à l'âge adulte si cette information lui est effectivement transmise en temps voulu.

Le CCNE relevait dans son avis n°83 portant sur le dépistage prénatal que des tests pilotes ont montré qu'environ 50% des porteurs d'une mutation de la mucoviscidose ne retenaient pas le résultat de leur dépistage. Les études réalisées auprès de parents d'enfants porteurs d'une mutation semblaient pourtant indiquer que les parents se souvenaient du statut de leur enfant. En outre, les études réalisées semblaient indiquer que l'information leur serait effectivement transmise. D'après deux études, une étude anglaise incluant 27 parents d'enfants dépistés hétérozygotes et une étude australienne en incluant 66, la majorité des parents envisageaient informer l'enfant (30, 33). D'une façon générale, dans les études, la plupart des parents interrogés estimaient qu'il était essentiel que leur enfant ait connaissance de leur statut d'hétérozygotes en amont de la réalisation de leurs projets parentaux (30, 33-35). Cependant, la plupart des études ont été réalisées à peu d'intervalle du dépistage. Par exemple, l'étude anglaise a été réalisée seulement trois à sept mois après le dépistage (30). Dans la mesure où les parents interrogés souhaitent informer leur enfant lorsque ce dernier serait en âge de comprendre l'information (âge situé entre 8 et 18 ans selon les parents), les déclarations recueillies ne permettent pas de garantir que l'information leur sera in fine transmise.

Concernant les résultats à plus long terme, deux études ont pu être identifiées. L'étude australienne de Lewis et al. (mentionnée ci-dessus) en 2006 a proposé un questionnaire à deux cohortes de parents dont les enfants avaient été dépistés pour l'une en 1996-1997 et pour l'autre en 2002. Les résultats confirmaient que les parents avaient effectivement transmis ou du moins continuaient d'envisager de transmettre l'information à distance du dépistage (33). Une étude américaine incluant 37 parents d'enfants dépistés porteurs d'une mutation s'est concentrée sur la divulgation du statut d'hétérozygote aux enfants 11 à 14 ans après le test. Cette étude a mis en évidence que

65% des parents avaient effectivement informé leur enfant et que la moitié de ceux qui ne l'avaient pas fait prévoyaient de le faire. L'âge moyen auquel les parents informaient leur enfant était 9,2 ans (36). Ces deux études offraient des résultats à distance du dépistage. Cependant, elles portaient sur un faible taux de répondants (respectivement, 45 % pour la cohorte 1996-1997 et 37/131 personnes sollicitées dans l'étude américaine). Il ne peut être exclu que les répondants étaient ceux qui se sentaient les plus concernés par le statut hétérozygote de leur enfant. Leur attitude pourrait donc ne pas être transposable à l'ensemble des parents. Enfin, une de ces études soulignait que la question de savoir quel était le contenu de cette information et comment elle était comprise par les enfants restait en suspens, notamment au regard des fausses idées et du manque de précision sur la signification de l'hétérozygotie que les réponses des parents interrogés révélaient (36). Une étude mentionnait d'ailleurs la nécessité de conduire des recherches supplémentaires pour évaluer l'intérêt que représente cette information pour l'enfant (34).

Aucune étude portant sur la façon dont les enfants comprennent cette information et comment ils s'y adaptent n'a été identifiée. La plupart des études identifiées étaient centrées sur les parents et ne permettaient pas d'apprécier le point de vue de l'enfant sur les bénéfices retirés de cette information. Un impact en terme de bienfaisance ne peut être considéré comme avéré au regard des connaissances disponibles. Le nouvel algorithme ne semble pas être associé à une perte de chance pour l'enfant.

Arguments éthiques du point de vue de la famille du nouveau-né

L'information concernant le statut d'hétérozygote de l'enfant pourrait avoir un intérêt en termes d'orientation diagnostique pour certains membres de la famille atteints de mucoviscidose à développement modéré ou tardif non diagnostiquée (29). Une telle situation est cependant très rare. La connaissance du statut d'hétérozygote du nouveau-né a donc principalement une utilité dans le cadre des futurs projets parentaux en permettant l'accès au conseil génétique.

L'accès au conseil génétique qui suit l'identification d'un nouveau-né hétérozygote peut, dans de rares cas, mettre en évidence un risque pour un couple d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose : « Le bénéfice pour ce couple serait alors de pouvoir accéder à une démarche de diagnostic prénatal ou préimplantatoire pour s'assurer de la naissance d'enfants indemnes ». L'avis n°97 du CNNE mentionnait à ce propos que cette information ne débouche pas sur des mesures préventives concernant l'évolution de la maladie d'un enfant à venir, mais ouvre la possibilité d'éviter la naissance d'un enfant qui risque de développer la maladie (29).

Les différentes études réalisées ont montré que les parents étaient satisfaits de pouvoir bénéficier d'une information pouvant être utile en vue d'une future grossesse (30, 37). La plupart des études indiquaient qu'une majorité des parents directement concernés ont fait des tests génétiques (30, 33, 38, 39). Une étude portant sur des personnes mises en situation de manière hypothétique, sans être directement concernées, concluait dans le même sens (40). Les résultats de deux autres enquêtes étaient cependant plus mitigés. Une étude américaine portant sur l'attitude des parents d'hétérozygotes indiquait que 47% des répondants manifestaient un intérêt à être testés (35). Une étude suédoise interrogeant des parents d'enfants atteints de la mucoviscidose a mis en évidence que 47% des parents ayant un enfant atteint de mucoviscidose souhaitaient être eux-mêmes testés. Ce taux était de 45% et de 50% lorsque les personnes mises en situation appartenaient respectivement à une cohorte de parents d'enfants diabétiques et à une cohorte de parents d'enfants non malades (41).

Au regard de la littérature, si les parents semblaient accueillir positivement cette information « fortuite » sur leur patrimoine génétique, il n'est néanmoins pas évident d'en conclure qu'inversement, le fait de ne pas détenir cette information serait considéré négativement par les familles. Le dépistage actuel permet de dépister seulement une partie des hétérozygotes porteurs sains. La littérature n'a pas permis d'identifier d'arguments montrant que les parents souhaitaient généraliser les tests génétiques sur la mucoviscidose en amont d'un projet parental.

Concernant la famille au sens large, une étude portant sur 30 personnes attendant l'arrivée d'un enfant aux Pays-Bas a mis en évidence qu'une majorité de parents déclaraient, s'ils apprenaient

que leur enfant est hétérozygote, souhaiter partager cette information avec les membres de leur famille directe (notamment, frères et sœurs en âge de procréer) (40). Dans l'étude australienne de Lewis et al. (2006), 71% des 31 couples interrogés indiquaient avoir informé leur famille proche (frères, sœurs et parents) du statut de leur enfant. En outre, 46% ont également informé des membres de leur famille éloignée (oncles, tantes et cousins). A partir de ce que savaient les répondants, il a été estimé que 15 proches ont été testés à la suite de cette annonce (33). Des résultats similaires ont été mis en évidence dans une étude américaine : 87% des parents mentionnaient vouloir informer leurs frères et sœurs et 84% leurs parents, mais la plupart estimaient que les proches, en général, n'avait pas un intérêt à disposer de cette information (35). Aucune étude portant sur la perception et l'impact de l'annonce sur la famille, ni sur la façon dont est transmise et comprise l'information donnée n'a pu être identifiée. A cet égard, il n'est pas évident de savoir si, du point de vue des familles, la révélation du statut hétérozygote dans le cadre du dépistage néonatal qui peut leur être transmise est perçue comme apportant un bénéfice.

► L'identification des formes frontières et diagnostics incertains

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. Dans de tels cas, qualifiés de formes frontières, il n'est pas possible de prévoir avec certitude l'évolution de la maladie. Cette dernière peut prendre la forme d'une mucoviscidose classique, rester asymptomatique ou présenter des symptômes mais non comparables en termes de gravité avec une forme classique. Dans d'autres situations, le diagnostic à l'issue des différents tests est qualifié d'incertain. Par exemple, lorsqu'une seule mutation a été identifiée, mais que le taux des chlorures dans la sueur est élevé ou intermédiaire.

Les études identifiées indiquaient qu'une stratégie de dépistage sans test ADN contribuerait à limiter le nombre de formes frontières et de diagnostics incertains (25, 42)⁸. L'étude de Massie et Gillam en 2013 indiquait en effet que les effets positifs à attendre d'une prise en charge identique à celle d'un nouveau-né atteint d'une forme classique étaient en tout état de cause faibles. Selon ces auteurs, l'analyse de la littérature et des recommandations existantes montrait que la question de savoir comment prendre en charge les patients avec une forme frontière de la maladie n'avait pas encore été résolue de façon satisfaisante du point de vue éthique (43). La plupart des études mentionnaient que la prise en charge des enfants non atteints de forme classique de la mucoviscidose soulevait des problématiques éthiques et qu'à cet égard, l'algorithme incluant les deux marqueurs biochimiques (TIR-PAP) était préférable à celui fondé sur TIR-ADN (25, 42).

La prise en compte de certains des arguments également avancés dans la littérature pourrait cependant amener à nuancer cette conclusion. L'identification des formes frontières pourrait par exemple permettre d'expliquer des symptômes mal compris (44). Par ailleurs, une étude mentionnait que les enfants pourraient éventuellement avoir un bénéfice à être diagnostiqués afin de permettre la mise en place d'une prise en charge rapide et adaptée en cas d'apparition de symptômes de la maladie (45). En cas de survenue de symptômes peu spécifiques, la connaissance des résultats du test ADN pourrait également éviter une errance diagnostique. Une étude hollandaise incluant un large panel de personnes attendant un enfant ou prévoyant d'en avoir un prochainement a mis en évidence le fait qu'éviter l'errance diagnostique était considéré comme un argument fort en faveur de la mise en place d'un dépistage néonatal, et ce, en dépit de l'absence éventuelle de possibilités de prise en charge (46).

Les arguments fondés sur la bienfaisance dépendent en grande partie de la survenue de symptômes. Leur validité devrait être appréciée au regard du type de formes frontières non dépistées avec les algorithmes ne faisant pas appel aux tests ADN et aux risques associés à ces formes de la maladie. Néanmoins, ces données ne peuvent pas actuellement être observées, elles ne seraient disponibles qu'une fois un autre algorithme mis en place et avec un recul suffisant.

⁸ Dans l'étude de Sarles et al., l'algorithme TIR/PAP testé avait évité le dépistage de 3 formes de mucoviscidose asymptomatique, c'est-à-dire associée à un test de la sueur normal et à une absence de symptôme à 18 mois, par rapport à l'algorithme TIR/ADN (25).

5.2.3 Arguments éthiques faisant référence à la non-malfaisance

En termes de non-malfaisance et concernant l'identification des hétérozygotes, des arguments soulignant les risques associés à la divulgation de cette information pour le nouveau-né dans l'immédiat (modification de la relation parent-enfant, stigmatisation, etc.) et à plus long terme (estime de soi, modification des choix de vie, etc.) ont été identifiés. Les données disponibles ne permettent pas d'estimer ces risques. La littérature montre que cette information peut générer de l'anxiété dont les conséquences sont difficiles à estimer. Les données disponibles permettent seulement de souligner la nécessité d'établir des recommandations claires pour encadrer la révélation du statut hétérozygote de l'enfant à ses parents. A minima, ne pas connaître cette information peut être considéré comme neutre du point de vue de la non-malfaisance, et cela pourrait constituer un avantage éthique si les risques pour l'enfant se concrétisaient ou si l'anxiété avait des conséquences au sein de la famille. En ce sens, le passage à l'algorithme TIR-PAP pourrait être soutenu par le principe de précaution.

L'anxiété, notamment celle liée à l'attente des résultats des hétérozygotes, mais plus largement de l'ensemble des faux-positifs, a été soulignée dans la littérature. Si cette anxiété semble passagère, elle intervient à un moment clé de la construction de la relation parent-enfant et pourrait laisser une empreinte psychique. Dans la mesure où le passage à un algorithme tout biologique est susceptible d'augmenter le nombre de faux-positifs, sa mise en place pourrait constituer un désavantage éthique à cet égard et appelle à une vigilance éthique. La littérature a mis en évidence que les conséquences négatives liées à un faux-positif peuvent être limitées par une amélioration de l'information donnée aux parents en amont et le maintien d'un délai court entre le moment du rappel et l'annonce des résultats définitifs.

En termes de non-malfaisance et concernant l'identification des formes frontières et des diagnostics incertains, limiter leur identification présente un avantage éthique. Les arguments avancés au sujet des risques pour les nouveau-nés à court et à long terme ainsi que ceux faisant référence à l'anxiété pour les parents au sujet de l'identification des hétérozygotes étaient également associés aux formes frontières et avec d'autant plus d'acuité dans cette situation où il existe un risque réel de développer des symptômes. En outre, la littérature mentionne le risque d'associer à un diagnostic incertain une prise en charge lourde non justifiée de l'enfant et qui favoriserait les risques d'infections. Enfin, la question de savoir quelle est la limite entre ce qui est « normal » et « anormal » et ses conséquences en termes de choix de reproduction est également évoquée en relation avec l'identification de formes frontières.

► L'identification des hétérozygotes ne présentant qu'une seule mutation

Arguments éthiques du point de vue du nouveau-né

Concernant l'identification des hétérozygotes, des arguments éthiques au sujet de la non-malfaisance ont été avancés pour évoquer les risques que représente la révélation de cette information pour le nouveau-né à court terme et dans le futur.

Au moment de l'annonce du statut d'hétérozygote de l'enfant, la littérature autour du dépistage néonatal a souligné qu'un des risques pour les nouveau-nés dépistés hétérozygotes était de faire

l'objet d'une stigmatisation (30). Les études réalisées n'ont cependant pas permis de confirmer la réalisation de ce risque (30, 47). Un autre risque mis en évidence dans la littérature portait sur la relation parents-enfant. Le CCNE mentionnait, par exemple, que le fait d'être porteur sain de la mucoviscidose transforme le nouveau-né en « messenger d'un mauvais présage » : « Le paradoxe est que l'annonce du résultat rassurant, quant au présent, du dépistage de la maladie – l'enfant n'est pas atteint de mucoviscidose – s'accompagne de l'annonce d'un résultat inquiétant pour le futur – les parents apprennent qu'ils ont un risque, minime, de donner, à l'avenir, naissance à un enfant malade », CCNE avis n°97 2007, p.7 (29). Si le risque ne peut être exclu, aucune modification de la relation à court terme n'a été révélée dans les études qui ont pu être identifiées (30, 47). Une étude américaine indique que le diagnostic de mucoviscidose pouvait affecter la relation de la mère à l'enfant en observant le lien créé pendant que la mère nourrit l'enfant. Cette étude incluait également des nouveau-nés hétérozygotes, mais les auteurs n'ont présenté aucun résultat concernant ce sous-groupe (48). L'étude de Kai et al. mentionnait également le risque d'une découverte fortuite de non-paternité (30) laquelle pourrait affecter la relation du père à l'enfant et au sein du couple⁹.

A plus long terme, les études identifiées n'ont pas montré que les enfants étaient considérés comme plus vulnérables par leurs parents (36, 38). Cependant, l'attitude des parents vis-à-vis de la connaissance de cette information pourrait affecter la perception qu'a l'enfant de ses parents et de lui-même. Une méta-analyse a mis en évidence que la non-révélation d'un risque génétique par les parents pouvait avoir des conséquences négatives sur les relations de l'enfant avec ses parents et son bien-être psychologique (49). La plupart des études a montré que les parents souhaitaient attendre pour révéler à l'enfant son risque génétique. Selon les délais attendus, la relation pourrait déjà être affectée. En outre, cette méta-analyse a également souligné l'importance d'informer l'enfant dans le cadre d'un processus continu et graduel en fonction de son niveau de compréhension pour le préserver (49). Les parents, dans leurs réponses aux questionnaires, indiquaient qu'ils envisageaient plutôt de transmettre l'information à leur enfant à l'occasion d'un événement particulier (33, 34). L'impact de la divulgation ou de la non-divulgation de l'information aux enfants a finalement été peu évalué, et les études sur ces thématiques portaient toujours sur des échantillons de petite taille (49).

Les études identifiées évoquaient également le risque que la connaissance de l'information n'affecte l'estime de soi de l'enfant et ses choix futurs. Certains des parents interrogés exprimaient dans leur réponse la peur que le fait d'informer leur enfant puisse dégrader sa confiance en lui, notamment dans la construction de son projet parental futur (30). L'étude de Ulph et al. 2014 (34) précisait que les réponses des familles montraient qu'elles avaient peur que les choix futurs de l'enfant soient affectés par le fait de savoir qu'il est hétérozygote. Le rapport INSERM sur les tests génétiques indiquait que les premières études concernant l'utilisation des tests pour les maladies génétiques mendéliennes, pour lesquelles un dépistage des hétérozygotes (mucoviscidose, hémoglobinoopathies, maladie de Tay-Sachs) avait été réalisé, ont montré que ces dépistages n'influençaient pas le choix d'un conjoint (sauf pour la maladie de Tay-Sachs) et semblaient avoir peu d'influence sur le nombre d'enfants à venir. Cependant, le rapport précisait dans le même temps que l'évaluation de l'impact des résultats des tests génétiques nécessitait d'être mieux documenté (32). D'une manière générale, l'impact du statut d'hétérozygote sur les projets de reproduction futurs de l'enfant a été peu évalué. La connaissance du statut hétérozygote pourrait représenter une source d'anxiété importante au moment de s'engager dans une relation et de construire un projet parental. Cette anxiété pourrait avoir des conséquences négatives sur l'épanouissement personnel de l'enfant ainsi que sur la concrétisation de ses aspirations.

Au total, les études identifiées n'ont pas confirmé que l'identification des hétérozygotes présente des risques à court terme pour le nouveau-né. Cette conclusion doit toutefois être considérée avec

⁹ Ce risque est mentionné, mais non explicité. Il semble qu'une explication pourrait être que le dépistage conduise à une révélation indirecte de non-paternité s'il est suivi par un test génétique réalisé sur les parents dans le but de connaître leur propre statut génétique de porteur ou non d'un gène de la mucoviscidose.

prudence au regard de la qualité des études disponibles. La plupart des études identifiées portaient sur de faibles échantillons de parents qui se sont portés volontaires pour répondre aux questionnaires. A long terme, les conclusions sont encore moins évidentes. La littérature a mis en évidence des risques sur la relation parents-enfant, sur l'estime de soi de l'enfant et sa réalisation personnelle. Cependant, aucune étude n'a évalué ces risques. Ainsi, a minima, ne pas connaître cette information peut être considéré comme neutre du point de la non-malfaisance, et cela pourrait constituer un avantage éthique si certains des risques anticipés se concrétisaient. En ce sens, le passage à un algorithme sans test ADN pourrait être considéré comme cohérent avec le respect du principe de précaution.

Arguments éthiques du point de vue des parents et de la famille au sens large du nouveau-né

« Quand elle concerne un mineur et malgré nos explications rassurantes, la révélation du statut de porteur sain est accueillie par les parents du sujet comme le signe d'un acharnement du destin, une menace pour la descendance, comme une véritable catastrophe tenue pour responsable des tracasseries les plus anodines. », A. Munnich, note de lecture du rapport INSERM, p. XXXII. (32). L'information à délivrer aux parents est un processus complexe, et la compréhension de cette information pourrait générer de l'anxiété. Dans la littérature, différentes sources d'anxiété ont été relevées : l'anxiété liée à l'état de santé de leur enfant, l'anxiété liée aux futures grossesses et l'anxiété liée au devoir moral d'informer l'enfant et le reste de la famille.

Anxiété liée à l'état de santé de l'enfant

D'une manière générale, les parents exprimaient qu'ils avaient été soulagés par le diagnostic d'hétérozygotie de leur enfant (30, 35, 47). Les études mentionnaient cependant toutes l'existence d'une anxiété résiduelle chez les parents. Dans l'étude de Kai et al., 11 des 27 personnes interrogées ont abordé la question du risque résiduel de mucoviscidose pour l'enfant (30). Dans celle de Lang et al., un peu moins de 20% des parents interrogés mentionnaient ressentir une anxiété résiduelle plus de six semaines après l'annonce du diagnostic (35). Des taux très proches ont été mis en évidence par Lewis et al. à 3 ans du dépistage (33). En France, l'étude de Beucher et al. indiquait qu'une anxiété résiduelle persistait pour 11% des parents d'enfants hétérozygotes deux ans après le dépistage (38).

La complexité du message à faire passer et la place accordée dans le discours au risque résiduel qu'une seconde mutation n'ait pas été détectée pourraient être à l'origine d'incompréhensions (44). Or, la persistance de l'anxiété semblait très dépendante de la compréhension du statut d'hétérozygote (38). Certaines des études identifiées estimaient que les parents avaient une bonne compréhension de la signification de l'hétérozygotie (30, 33, 40, 47). D'autres, en revanche, mettaient en évidence des résultats plus mitigés (35). Une étude américaine a mis en évidence que le contenu des messages donnés aux parents pouvait les induire en erreur et renforcer l'anxiété. Pour les auteurs de cette étude, il restait nécessaire d'améliorer la qualité de la communication autour de la signification de l'hétérozygotie (50). L'étude française insistait également sur ce point (38). La généralisation du conseil génétique pour expliquer aux parents les résultats des tests était présentée comme une solution pour faciliter la compréhension des parents et donc réduire leur anxiété (35, 38). L'attention devant être portée à la communication pourrait être d'autant plus nécessaire que les participants aux différentes études identifiées avaient généralement un niveau d'éducation élevé. Leur degré de compréhension pourrait ne pas être représentatif de la population des parents d'enfants dépistés hétérozygotes (30, 34, 35, 40).

Anxiété liée aux futures grossesses

L'étude de Kai et al. en 2009 soulignait que, si les parents étaient satisfaits de disposer d'une information sur leur propre statut génétique au travers de l'identification des nouveau-nés hétérozygotes, l'implication de cette information sur leurs projets parentaux futurs n'avait pas été évaluée (30). L'étude de Lewis et al. en 2006 mentionnait que l'identification d'un enfant porteur sain ne semblait pas avoir eu de conséquences sur les choix reproductifs des parents. Les auteurs souli-

gnaient toutefois que des études qualitatives sur les choix reproductifs et la prise de décision informée devraient être faites (33). Une étude soulignait l'importance d'accompagner l'information d'un conseil génétique adapté pour limiter l'impact négatif de l'annonce du statut hétérozygote de l'enfant sur les choix reproductifs de la famille (39).

Quelques couples apprendront en effet à la suite de la découverte du statut d'hétérozygote de leur enfant qu'ils sont tous les deux porteurs d'une mutation, tandis que d'autres pourraient choisir de ne pas faire les tests tout en étant anxieux à l'idée d'être deux porteurs d'une mutation. Une étude observationnelle italienne indiquait que les couples de deux porteurs sains envisageaient en grande majorité un diagnostic prénatal en cas de grossesse et optaient pour un avortement lorsque le fœtus était porteur de deux mutations (51). Or, l'avis n°83 du CCNE mentionnait que peu d'études avaient été mises en œuvre pour apprécier l'anxiété des femmes pendant l'attente du résultat du dépistage prénatal pour le second enfant lorsque les parents y ont eu recours (37). En outre, les études identifiées ne permettaient pas de savoir si certains parents ont modifié leur choix en amont en décidant de ne pas avoir d'autres enfants.

Les données identifiées sont insuffisantes pour permettre d'apprécier l'impact de l'identification des hétérozygotes sur l'anxiété que cela génère chez les parents dans le cadre d'un projet de future grossesse.

Anxiété liée à la responsabilité de transmettre l'information et risque de modification des relations familiales

Une méta-analyse, précédemment mentionnée, sur la communication des risques génétiques mettait en évidence que détenir l'information sur le statut de son enfant et la responsabilité de la lui communiquer pouvait être source d'anxiété et d'un sentiment de culpabilité pour les parents. L'étude soulignait que les parents pouvaient se sentir face à un véritable dilemme moral entre l'obligation d'informer leur enfant et le devoir de les protéger (49). Cette ambivalence était également perceptible dans les propos des parents recueillis dans le cadre d'une étude anglaise (34). Par ailleurs, l'étude de Kai et al. indiquait que les parents pouvaient également ressentir de l'appréhension à divulguer cette information à leur famille et qu'ils étaient soucieux de l'impact que cela pouvait avoir sur leurs proches. A ce titre, si les parents souhaitaient eux-mêmes divulguer l'information, ils ont exprimé le souhait d'avoir la possibilité d'un soutien (30). Plusieurs études insistaient sur l'importance d'accompagner les parents dans leur démarche afin de limiter l'anxiété liée à la divulgation de l'information (34, 49). L'anxiété ressentie pourrait se traduire par une modification des relations au sein du couple et, plus largement, de la famille.

Pour conclure, pour l'enfant et sa famille, l'identification des hétérozygotes pourrait avoir des conséquences négatives. Une revue de la littérature a toutefois souligné qu'aucune étude de qualité suffisante n'a été conduite pour les évaluer. Les données disponibles permettent seulement de souligner la nécessité d'établir des recommandations claires pour encadrer la révélation du statut hétérozygote de l'enfant à ses parents (31).

► **Taux de faux positifs**

Arguments éthiques du point de vue des parents

A l'heure actuelle, 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). Les études portant sur l'impact de la révélation du statut d'hétérozygotes ont mis en évidence que l'attente du résultat définitif est source de beaucoup d'anxiété pour les parents (30, 35, 47, 52-55).

Cette anxiété concerne l'ensemble des faux-positifs, dont les hétérozygotes. Une étude visant à évaluer le stress des parents après un résultat faux-positif attribuable à la présence d'une seule mutation ou d'une hypertrypsinémie persistante a été conduite dans 11 centres français incluant 86 familles entre juillet 2004 et juin 2006. Les résultats montraient qu'au moment du test de la sueur, 96,5% des parents ont ressenti une forte anxiété, mais que 86% étaient complètement ras-

surés après un an. Seuls des parents d'hétérozygotes présentaient une anxiété résiduelle à deux ans (38). Cette anxiété étant passagère, le taux de faux-positifs n'a pas été retenu comme critère d'efficacité pour apprécier les différents algorithmes testés. D'après l'expérience du Centre de ressources et de compétences pour la mucoviscidose de Necker, il était toutefois mentionné que les témoignages des parents indiquaient que si l'anxiété était passagère, le test de la sueur laissait une empreinte psychique de l'événement (55). Les parents ont mentionné que, selon eux, une information en amont sur le taux de faux-positifs pourrait limiter l'anxiété de l'attente du résultat final (30). L'état des lieux réalisé en 2009 (7) avait également recensé deux études qui concluaient que le rappel de l'enfant était un événement traumatisant pour ses parents, notamment parce qu'ils étaient insuffisamment informés du fait qu'ils pouvaient être recontactés alors que leur enfant n'était pas malade¹⁰.

Les études identifiées soulignaient que le taux de faux-positifs génère de l'anxiété au moins à court terme à un moment clé de la construction de la relation entre les parents et l'enfant. Sur le long terme, les conséquences de cette anxiété sont difficiles à évaluer. Il n'est pas évident, à partir des études identifiées, de qualifier « l'empreinte » qu'elle peut potentiellement laisser (souvenir d'un mauvais moment ou souffrance psychique latente). Compte tenu de ces éléments, parmi différents algorithmes équivalents sur tous les autres aspects, il conviendrait, pour limiter le risque, de choisir celui qui entraîne le taux de faux-positifs le plus faible. Un algorithme « tout biologique » entraînerait une hausse des taux de faux-positifs.

Pour limiter les effets négatifs liés à l'augmentation du nombre de faux-positifs, un changement d'algorithme pourrait être accompagné de mesures visant à renforcer l'information des parents en amont de la réalisation du dépistage pour limiter l'impact négatif d'un éventuel rappel. Enfin, le maintien d'un délai court entre le rappel pour un nouveau test et l'annonce du résultat final a été considéré comme un élément primordial dans la construction de la relation parents-enfant (38). Cette exigence éthique pourrait se confronter à des difficultés organisationnelles si le taux de faux-positifs augmentait de façon importante avec un algorithme de type TIR-PAP.

Arguments éthiques du point de vue des nouveau-nés

Aucun argument n'a été identifié dans la littérature. Cependant, par extrapolation, si l'anxiété générée par les parents s'avérait avoir un impact sur la relation avec l'enfant, alors ce dernier pourrait en être affecté.

Au total, un algorithme augmentant le nombre de faux-positifs appellerait à une vigilance éthique qui enjoindrait à s'assurer que la mise en place du nouvel algorithme s'accompagne d'une amélioration de l'information donnée aux parents en amont et de l'explicitation des différents tests réalisés ainsi que d'une réflexion sur les moyens permettant de maintenir un délai court entre le moment du rappel et celui des résultats.

► L'identification des formes frontières

Arguments éthiques du point de vue du nouveau-né

Roussey et al. soulignaient en 2005 qu'à l'inverse du diagnostic et de la prise en charge des formes classiques de mucoviscidose, la prise en charge des enfants dépistés comme étant atteints d'une forme frontière relevait davantage d'une médecine prédictive que préventive (44). L'incertitude sur l'évolution clinique de la maladie étant très importante, la question de la prise en charge qui doit être proposée aux nouveau-nés apparaissait comme centrale dans la littérature. En France, deux études indiquaient qu'un suivi de ces enfants dans le cadre d'un centre spécialisé était nécessaire (56). L'une des deux indiquait toutefois que ce suivi devait être moins lourd : une visite une fois par an, et non par trimestre comme dans le cas d'une mucoviscidose classique (44).

¹⁰ 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. 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.

En l'absence de recommandations, les enfants présentant des formes frontières pourraient être amenés à être pris en charge comme des enfants atteints d'une forme classique de mucoviscidose. Une étude soulignait que les faibles bénéfices attendus pour l'enfant d'une prise en charge similaire à celle des formes classiques de mucoviscidose ne permettaient pas de compenser ses effets négatifs (43). Les auteurs citaient notamment comme arguments en défaveur d'une telle prise en charge : le risque de stigmatisation de l'enfant, de changement dans sa relation avec ses parents, la souffrance liée aux soins prodigués, le risque d'infection supérieur lié à une fréquentation régulière des centres hospitaliers, ainsi que l'impact que cela pourrait avoir sur ses choix futurs, tant professionnels que relationnels et familiaux. Les auteurs de cette étude estimaient que, sans éliminer les enjeux éthiques liés à la prise en charge de ces enfants, les considérer comme porteurs sains ou mettre en place un suivi médical moins lourd étaient deux solutions plus éthiques. Une étude mettait également en avant le risque que ces enfants soient considérés comme « anormaux » en cas de diagnostic positif, en dépit de leur état de santé (57). En ce sens, l'identification de ces enfants pourrait contribuer à renforcer ou à créer une vulnérabilité, et ce avec d'autant plus de force que le diagnostic s'accompagne d'une prise en charge lourde. La question de l'adéquation de la réponse au diagnostic se pose.

En fonction de l'évolution de la maladie, les effets délétères d'une prise en charge sur la vulnérabilité de l'enfant pourraient être plus importants que les bénéfices attendus. L'amélioration des connaissances pourrait permettre de raffiner le kit de recherche des mutations appliqué et de limiter l'identification des formes frontières pour lesquelles les effets délétères l'emportent de façon certaine sur les bénéfices attendus. Des évolutions possibles peuvent être appréciées au regard des discussions éthiques qui ont précédé le retrait de la recherche de la mutation R117H ou de la recherche d'allèles complémentaires visant à limiter les situations d'incertitudes (44, 58)¹¹. Enfin, il convient de souligner, qu'a minima, les problématiques autour des choix futurs de l'enfant liés au statut de porteur sain peuvent être énoncées également dans le cadre du dépistage des formes frontières et des résultats incertains.

Arguments éthiques du point de vue de la famille du nouveau-né

Le dépistage des formes frontières complique les messages à transmettre aux familles. Dans la littérature, l'annonce de ces diagnostics était présentée comme source d'incompréhension, d'anxiété et de détresse pour les parents, et ce d'autant plus que l'incertitude qui entoure le diagnostic et l'évolution de la maladie engendrait des avis médicaux potentiellement divergents (42-44). L'étude française de Roussey et al. en 2005 soulignait la nécessité d'être très prudent quant aux messages délivrés aux parents (44). Cependant, quelle que soit la qualité du message, l'incertitude reste en elle-même une source d'anxiété. Le rapport INSERM précisait en effet que la perception des risques dépendait de la nature de l'événement et qu'il s'accommodait mal de la gestion de l'incertitude, dans la mesure où le raisonnement des personnes est de nature binaire (« je développerai la maladie » versus « je ne développerai pas la maladie ») (32). De ce point de vue, dans le cadre du dépistage des formes frontières et des diagnostics incertains, l'incertitude pourrait augmenter la souffrance psychique indépendamment du risque que l'enfant développe des symptômes graves.

Une étude italienne a cherché à évaluer le retentissement psychologique à long terme d'un diagnostic incertain. Un questionnaire a été proposé à 22 parents d'enfants ayant reçu soit un diagnostic incertain (11), soit un diagnostic confirmant la mucoviscidose (11), et à 11 parents d'enfants en bonne santé (groupe contrôle) (45). Cette étude montrait que la perception de l'état de santé des parents d'enfants ayant reçu un diagnostic incertain ne différait pas de celle des parents du groupe contrôle dans les premiers mois de la vie de l'enfant, et l'anxiété de ces parents était plus faible que celle ressentie par les parents d'enfants dont le diagnostic de mucoviscidose a été posé de façon claire. Cependant, à long terme, le niveau de détresse émotionnelle devenait

¹¹ Une démarche visant à améliorer les connaissances à partir de l'expérience réalisée sur des enfants pose un certain nombre de questions éthiques, elles ne sont pas abordées ici car n'entrent pas dans le cadre de la problématique traitée. Cependant, il convient de souligner que la mention de l'argument relatif à l'évolution du kit de mutations testées n'est en aucun cas une justification éthique de l'utilisation de ce type de démarche.

identique dans ces deux groupes et supérieur à celui du groupe contrôle. Enfin, un diagnostic incertain pourrait également avoir un impact sur les projets parentaux futurs du couple : un seul des 11 couples ayant reçu un diagnostic incertain pour leur enfant a eu un autre enfant. Cette étude incluait peu d'effectifs et reposait sur un outil non standard. Si ces résultats mériteraient d'être confortés par d'autres études, celle-ci a l'intérêt d'avoir mis en évidence que les diagnostics incertains pouvaient avoir un impact psychologique à long terme sur les parents.

En termes de projets familiaux, les parents porteurs de mutations n'impliquant pas nécessairement une forme grave de mucoviscidose pourraient également être amenés à reconsidérer leurs choix de reproduction futurs et à informer leur famille (43). Dans cette perspective, si le dépistage de ces formes augmentait le recours au dépistage prénatal (57), cela pourrait ouvrir un débat éthique sur ce qui peut être considéré comme un avortement médicalement justifié ou non.

Au total, les auteurs de la plupart des études susmentionnées qui se sont exprimées sur cette question estimaient dans leur conclusion que, d'un point de vue éthique, il fallait chercher à mettre en œuvre des algorithmes de dépistage limitant autant que possible l'identification de nouveau-nés atteints de formes frontières (43, 44).

5.2.4 Arguments éthiques faisant référence à l'autonomie

Concernant le consentement au dépistage, l'absence de test génétique lèverait l'obligation légale de recourir au consentement éclairé dont l'obtention est problématique. Cependant, d'un point de vue éthique, la difficulté posée par la transmission de l'information et la compréhension de cette information par les parents en amont du dépistage n'est pas levée. En revanche, l'information à transmettre serait simplifiée dans la mesure où les tests ne conduiraient plus à l'identification des hétérozygotes. La littérature met en évidence que l'identification et la révélation du statut d'hétérozygote des nouveau-nés soulèvent un dilemme éthique entre le respect de l'auto-détermination des individus (enfant, ses parents et sa famille) et leur droit de savoir, une fois que cette information est disponible, ainsi qu'en termes de liberté de choix et d'instrumentalisation. Les débats autour de la révélation du statut d'hétérozygote de l'enfant ne sont pas transposables à une situation sans test ADN où aucun hétérozygote ne serait identifié.

Concernant l'identification des formes frontières et des diagnostics incertains, aucun argument éthique spécifique à un algorithme n'a pu être identifié dans la littérature. L'importance de rechercher des solutions pour favoriser l'autonomie des parents et des enfants aux différentes étapes du dépistage et dans la prise en charge s'applique quelle que soit la procédure de dépistage mise en œuvre.

► Difficultés posées par le consentement dans le cadre du dépistage néonatal de la mucoviscidose

La loi impose que tout test génétique soit précédé d'un consentement libre et éclairé. Cependant, le rapport INSERM mentionnait qu'il n'est pas évident que le consentement écrit soit la garantie d'un consentement « éclairé » à un test génétique (32). Ce rapport a notamment cité plusieurs études qui soulignaient que l'attitude positive de la population générale vis-à-vis des tests génétiques pourrait être liée à une incompréhension partielle des tests et des résultats attendus. Et, au regard de la littérature, dans le cadre du dépistage néonatal de la mucoviscidose, la garantie d'un consentement éclairé serait encore plus faible. Le CCNE rappelait en effet que le consentement écrit est actuellement demandé à la maternité à l'un des deux parents pour tous les 800 000 nouveau-nés. Or, compte tenu de l'algorithme de dépistage mis en place, seuls 5 500 d'entre eux (0,6%) subiront effectivement un test génétique. Ainsi, dans 99,4% des cas, le consentement

n'aboutit pas à la réalisation effective d'un test génétique du nouveau-né. Le CCNE posait la question de savoir si, dans de telles conditions, la procédure de consentement avait encore véritablement un sens. L'information risque d'être d'autant plus sommaire et la réflexion d'autant plus détachée de la réalité que la probabilité de réaliser le test est faible (29). En outre, l'information est transmise au parent juste après la naissance, moment où la charge émotionnelle est très forte. Une étude rapportait d'ailleurs que la plupart des parents ne se souvenaient même pas avoir consenti à un test génétique lorsqu'ils étaient contactés en cas de résultat positif (59). La plupart des parents questionnés exprimaient avoir eu l'impression de ne pas être suffisamment informés en amont des tests, et une majorité d'entre eux auraient souhaité recevoir une information complète en amont de la naissance (cf. études citées dans le paragraphe relatif à la non-malfaisance).

L'étude de Sarles et al. indiquait que, plus généralement, tout dépistage de masse restait problématique dans les pays où un consentement éclairé était exigé pour les analyses génétiques (25). Un dépistage n'impliquant pas la réalisation d'un test génétique lèverait l'obligation légale de recourir au consentement éclairé. Au regard du respect de l'autonomie des parents, l'information divulguée en amont du dépistage resterait néanmoins importante. Le CCNE, dans son avis n°97, recommandait d'ailleurs de ne pas opposer de façon tranchée les tests biochimiques et les tests génétiques (29). D'un point de vue éthique, la difficulté posée par la transmission de l'information et la compréhension de cette information par les parents en amont du dépistage ne serait donc pas totalement levée par la suppression du test génétique dans l'algorithme de dépistage. Cependant, une telle suppression pourrait considérablement limiter les difficultés, dans la mesure où les problèmes posés en termes d'autonomie se ressentent avec encore plus d'acuité lorsque la question de la révélation du statut des hétérozygotes est abordée.

► L'identification des hétérozygotes

Arguments éthiques du point de vue des nouveau-nés

Deux types d'arguments ont été avancés pour mettre en cause la révélation du statut d'hétérozygote aux parents au regard du respect de l'autonomie de l'enfant :

- 1) Les études identifiées indiquaient que les parents, dans une large majorité, envisageaient de révéler à l'enfant son statut d'hétérozygote lorsque ce dernier serait capable de le comprendre. La question se pose de savoir dans ce cas si la révélation qui lui est imposée ne porte pas atteinte à l'autodétermination informationnelle à laquelle chacun a droit (32), puisque l'enfant n'a pas consenti à recevoir cette information génétique. Si cette information est considérée comme le concernant en premier lieu, une solution serait de ne pas révéler aux parents le statut de leur enfant tout en conservant les données afin qu'il puisse y avoir accès s'il le souhaite. Cependant, garder cette information pendant une vingtaine d'années a été considéré comme « absurde » en raison du temps écoulé, du risque de perte des archives, du petit nombre d'hétérozygotes dépistés et de l'évolution des connaissances (29). Un membre du groupe de lecture (groupe éthique) mentionnait également qu'une solution pour permettre à l'enfant d'exercer son droit de ne pas recevoir une information pourrait s'inspirer de la loi mise en place dans le cadre de la participation de mineurs aux essais cliniques. Cette solution reviendrait à révéler l'information seulement s'il manifeste une curiosité ou le désir d'en savoir davantage à partir des éléments qui lui sont transmis une fois en mesure de comprendre, au moins en partie, la situation. Il n'est cependant pas facile d'appliquer cette solution dans la mesure où, compte tenu du moment du dépistage, la recherche de son approbation à la révélation intervient nécessairement à distance des tests et repose sur les parents. Aucune solution évidente n'a été proposée dans la littérature pour garantir à l'enfant son autodétermination et, a minima, la possibilité d'exercer son droit à ne pas savoir.
- 2) Le respect de l'autonomie participe à ce que chaque être humain soit traité comme une fin en soi, et non comme un moyen. L'autonomie est en ce sens un support de la dignité humaine. L'avis n°97 du CCNE mentionnait que, dans cette situation particulière, le dépistage chez le nouveau-né devient un moyen d'initier un dépistage familial (29). Ainsi, dans une certaine mesure, cette information conduit à instrumentaliser le nouveau-né. Le principe d'autonomie pourrait donc remettre en cause la légitimité éthique de l'argument selon lequel la révélation de

l'hétérozygotie donne une information utile aux parents. Une étude portant sur le dépistage néonatal en général, aux Pays-Bas, a en effet mis en évidence qu'un argument fort en faveur du dépistage des maladies génétiques, qu'elles puissent ou non être traitées, pour 1 372 personnes en attente d'un enfant interrogées, était le fait de détenir de l'information pour leurs futurs projets parentaux (46).

Arguments éthiques du point de vue de la famille du nouveau-né

Arguments en défaveur de l'identification des hétérozygotes

La révélation de l'hétérozygotie de l'enfant pose également des difficultés au regard de l'autonomie des parents et de leur famille. L'étude de Lewis et al. mentionnait que 70% des parents ayant accepté le dépistage de leur enfant en 1997 et 49% de ceux l'ayant accepté en 2001 n'étaient pas conscients que le dépistage pouvait révéler une hétérozygotie (33). Ainsi, si les parents consentent au dépistage de la maladie chez le nouveau-né, l'information qui peut éventuellement être portée à leur connaissance au sujet de l'hétérozygotie de leur enfant n'a pas fait l'objet d'un consentement au préalable (29).

L'Agence de la biomédecine a recommandé que l'information donnée préalablement à la réalisation d'un test génétique intègre tout ce qui peut être révélé par le test réalisé et que les personnes puissent exprimer leur consentement à recevoir ou non ces différentes informations (60). L'avis du CCNE n°120 allait dans le même sens, en appelant à la prudence à l'égard de la diffusion des informations génétiques qui n'étaient pas initialement recherchées et qui n'ont pas fait l'objet d'un consentement en amont. Dans le cadre du dépistage de la mucoviscidose où l'identification des hétérozygotes est inhérente à la réalisation du test génétique, deux consentements distincts devraient être exigés : l'un portant sur le diagnostic de la maladie et l'autre marquant l'accord des parents pour qu'un renseignement génétique chez un nouveau-né non atteint par la maladie leur soit communiqué (61). L'idée d'un double consentement semblait être partagée par la population concernée par le diagnostic néonatal au regard des opinions exprimées. Une étude hollandaise a mis en place un focus groupe incluant 30 personnes ; l'ensemble des répondants a exprimé un désaccord fort avec les arguments invoqués pour ne pas révéler l'information, mais il a également souligné l'importance qu'il accordait à laisser le choix de ne pas savoir. Dans cette étude, 13% des répondants ont déclaré ne pas vouloir savoir (40).

La mise en place d'un double consentement au moment de la réalisation du prélèvement d'une goutte de sang à la maternité serait toutefois problématique, car l'information préalable devrait alors porter sur deux situations radicalement différentes ; cela demanderait un effort de communication supplémentaire non négligeable (29)¹². Pour le CCNE, il convient néanmoins de dissocier autant que possible l'information donnée sur l'état de santé de l'enfant qui vient de naître de celle qui concerne l'état de santé éventuel des enfants à venir. Dans cette perspective, le CCNE a recommandé que la révélation systématique du statut de porteur sain d'un nouveau-né ne soit pas encouragée. Il proposait que la non-révélation puisse s'accompagner dans la formule de consentement d'une information selon laquelle les résultats complets du test pourraient être communiqués sur demande spécifique (29). Cependant, la question se pose de savoir si la non-révélation a un sens, compte tenu de l'exigence du consentement au dépistage. Si l'information est correctement donnée en amont pour expliquer l'algorithme de dépistage et ses différentes étapes, alors les parents peuvent déduire le statut de l'enfant en fonction des tests auxquels l'enfant est soumis et de leur résultat. La non-révélation supposerait de renoncer au consentement informé (59).

Par ailleurs, le double consentement, s'il pouvait être mis en œuvre, ne résoudrait qu'une partie du dilemme éthique, dans la mesure où seuls les parents de l'enfant donnent leur consentement à recevoir cette information. Comme l'enfant, les membres de la famille peuvent être amenés à recevoir une information les concernant qu'ils n'ont pas consenti à recevoir. Aucune mesure n'est prévue pour respecter le droit de ne pas savoir des proches. Le rapport de l'INSERM soulignait

¹² En Allemagne, des recommandations éthiques identiques ont été énoncées à propos du dépistage prénatal. Selon le rapport de l'Ethikrat, il convient de ne pas révéler à la femme enceinte la découverte d'une seule mutation (62).

que les tests génétiques ont pour spécificité de révéler une information directe sur le risque des apparentés et questionne quant à la responsabilité qu'ils reportent sur les parents des enfants dépistés (32).

Enfin, le CCNE, dans son avis n°97, soulignait que la révélation du statut d'hétérozygote pouvait paraître paradoxale et contrevenir au respect de la liberté de choix des parents. Le CCNE précisait que la société, tout en étant très prudente, voire réticente vis-à-vis de la généralisation d'un accès systématique des futurs parents à des analyses génétiques avant la conception d'un enfant et pendant la grossesse, incite à réaliser de telles analyses dès lors qu'un dépistage néonatal de la mucoviscidose a révélé un risque minime de donner naissance à l'avenir à un enfant atteint de la maladie. Le CCNE concluait : « Inciter 1,5% des parents ayant donné naissance à un enfant porteur sain (et qui ont une probabilité de plus de 99% de donner naissance à un autre enfant qui ne sera pas atteint de la maladie) à pratiquer ce test, tout en demeurant réticents à donner aux autres parents accès à ce même test s'ils le souhaitent, crée une situation dans laquelle le choix souhaitable est guidé par la technique elle-même, mais non par une véritable réflexion sur la liberté des futurs parents de décider de l'opportunité ou du moment de réaliser un tel test. Permettre à des développements techniques de priver les parents de leur liberté de choix en les mettant devant un fait accompli apparaît ainsi contraire d'une démarche fondée sur une réflexion éthique » (CCNE avis n°97 2007 p. 18) (29).

Si le CCNE, dans son avis n°97, estimait qu'il ne fallait pas encourager la révélation de l'information concernant le statut de porteur sain de la mucoviscidose, il reconnaissait dans le même temps que laisser une famille dans l'ignorance pose un problème éthique (29). Roussey, en 2009, indiquait qu'une fois cette information connue, il n'était pas possible de la cacher, compte tenu de ses potentielles implications pour le couple. Les parents d'enfants hétérozygotes ont 30 fois plus de risque qu'une autre famille d'avoir un enfant atteint. S'ils mettaient au monde un enfant atteint, il serait difficile de justifier la non-révélation du statut d'un aîné (54).

Arguments en faveur de l'identification des porteurs sains

Les arguments en faveur de la révélation de l'information ont également pu être prolongés pour défendre l'intérêt d'identifier les porteurs sains en termes d'autonomie. Le rapport INSERM indiquait que les dépistages néonataux modifiaient significativement l'accès au diagnostic prénatal (32). L'identification des hétérozygotes accroît d'une certaine façon l'autonomie des individus en leur permettant de faire des choix reproductifs éclairés et d'accéder à un conseil génétique.

En raison de l'offre très limitée en matière de diagnostic préimplantatoire en France, il peut être considéré que le choix éclairé revient à éviter ou non la naissance d'un fœtus atteint de mucoviscidose. A ce titre, le rapport INSERM mentionnait les résultats d'une étude montrant que 42% des adultes informés de la présence d'un risque d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose opteraient pour un diagnostic prénatal et que 32% décideraient de ne pas avoir d'enfant. S'ils étaient seulement informés du risque au début de la grossesse, 84% feraient appel au diagnostic prénatal (32). Opter pour le diagnostic prénatal ouvre la possibilité de choisir l'avortement. Bien que ce chiffre ne soit pas transposable au dépistage de la mucoviscidose parce que les deux pathologies ne sont pas comparables, à titre indicatif, l'avis n°120 du CCNE indiquait que, dans le cadre du dépistage de la trisomie 21, le diagnostic de la maladie est suivi dans 90% des cas d'un avortement (61).

Par extension, la liberté de choix offerte aux parents l'est aussi aux autres membres de la famille qui peuvent être informés de leur propre statut à la suite de l'identification d'un nouveau-né porteur sain. Une fois l'information connue, chacun peut exprimer son consentement à aller plus loin dans l'obtention d'information sur son propre statut en initiant une démarche individualisée. La demande d'un conseil génétique ne présente pas les difficultés liées à l'étape de révélation de l'information aux parents, à l'enfant et à la famille lorsqu'elle est volontariste.

Au total, l'identification d'hétérozygotes et la révélation de cette information soulèvent des débats au regard du principe d'autonomie. Cependant, les différents arguments évoqués en faveur ou en défaveur de la révélation d'une information nécessairement révélée par les tests effectués ne

s'appliqueraient pas à une situation sans test ADN dans laquelle aucun hétérozygote ne serait identifié.

► **L'identification des formes frontières et diagnostics incertains**

Aucun argument soutenant que l'identification des formes frontières pourrait poser en soi un problème de respect d'autonomie n'a été recensé dans la littérature. Des arguments ont toutefois été avancés pour soutenir les pratiques valorisant l'autonomie des parents :

- 1) Les parents devraient être davantage informés en amont de la possibilité que le dépistage peut conduire à un diagnostic laissant planer une incertitude pour que leur consentement puisse être considéré comme éclairé ;
- 2) Une étude soulignait l'importance de ne pas imposer une prise en charge sans laisser le choix aux parents entre les différentes options éthiquement acceptables. En ce sens, les parents devraient être honnêtement informés et considérés comme les plus aptes à faire des choix bénéfiques pour leur enfant. Imposer une prise en charge compte tenu de l'incertitude relèverait d'une attitude injustement paternaliste niant l'autonomie des parents (43) ;
- 3) Dans la continuité de l'argument précédent, l'autonomie de l'enfant pourrait être favorisée en l'impliquant dans le choix de sa prise en charge en fonction de son degré de compréhension.

Les arguments énoncés semblent transposables quel que soit l'algorithme choisi. En cas de mise en œuvre d'un autre algorithme, les procédures valorisant l'autonomie de l'enfant et de ses parents devraient également être recherchées.

5.2.5 Arguments éthiques faisant référence à la justice

Les arguments faisant référence à la justice identifiés dans la littérature étaient associés au concept d'équité. Seule cette dimension du principe de justice a donc été prise en compte. La littérature a permis d'identifier différents risques d'inéquité avec le recours au test génétique en termes :

- d'accès aux soins pour les sous-populations susceptibles d'être porteuses de mutation non recherchée ;
- d'accès au conseil génétique pour les parents d'enfants hétérozygotes non dépistés (soit 98,5% des hétérozygotes) ;
- d'allocation de ressources vis-à-vis des familles porteuses de risques génétiques et de la collectivité dans son ensemble concernant les moyens utilisés suite à l'identification d'hétérozygotes et, en particulier, des malades lorsqu'une prise en charge lourde est proposée à des enfants atteints de formes frontières.

Un algorithme TIR-PAP serait plus équitable au regard des risques associés à la réalisation d'un test génétique dans l'algorithme de dépistage.

► **Le recours au test génétique**

Arguments éthiques du point de vue du nouveau-né

Le choix des mutations génétiques testées pourrait induire une inéquité envers certaines populations. La fréquence de la mutation principale de la mucoviscidose (F508del) et des mutations plus rares varie d'une population à l'autre. Une étude discutant de l'introduction éventuelle du dépistage néonatal génétique de la mucoviscidose en Suisse en 2010 soulignait qu'une difficulté non négligeable résidait dans le choix du kit des mutations à tester. La sensibilité et la spécificité du test de

dépistage proposé pourraient varier substantiellement d'un groupe ethnique à l'autre à l'intérieur de la population suisse (63). Le non-recours aux tests d'un panel de mutations présélectionnées éviterait le risque de toute inéquité envers une sous-population susceptible d'être porteuse d'une mutation non recherchée.

► L'identification des hétérozygotes porteurs sains

Arguments éthiques du point de vue de la société.

Dans la littérature, la mise en place du dépistage néonatal a été considérée comme équitable puisqu'il est offert à tous les nouveau-nés. Cependant, des arguments ont été énoncés pour souligner que le résultat auquel aboutit l'algorithme de dépistage actuel ne peut pas être considéré comme équitable, dans la mesure où seuls quelques hétérozygotes seront dépistés (29, 59, 64). Deux types d'arguments peuvent être distingués selon qu'ils portent sur l'inéquité en termes d'accès à un conseil génétique ou sur l'inéquité en termes d'allocation des ressources.

Compte tenu de l'algorithme de dépistage mis en place, 98,5% des nouveau-nés porteurs sains hétérozygotes ne sont pas dépistés. Ces familles ne disposeront pas de l'information leur permettant d'avoir accès à un conseil génétique concernant leur risque de donner naissance à l'avenir à un enfant atteint de mucoviscidose. Parmi eux, 900 couples de parents ont un risque de donner naissance à un futur enfant malade. En outre, le fait de révéler à certains parents le statut d'hétérozygote peut leur donner à tort le sentiment que l'absence d'information ne traduit pas seulement l'absence de mucoviscidose, mais également l'absence d'hétérozygotie de l'enfant (29). Les résultats des tests entraînent une inéquité en termes d'accès au conseil génétique et aux tests de dépistage prénataux entre des familles ayant pourtant un risque identique d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose.

L'identification des hétérozygotes soulève également des questions en termes d'allocation des ressources. Elle implique une importante charge de travail supplémentaire, en conseil génétique notamment (25, 30). Ce résultat est complexe à expliquer aux familles et pourrait imposer des arbitrages en termes organisationnels, d'autant qu'un délai minimum doit séparer la convocation de l'enfant dans le cadre du dépistage de la mucoviscidose et l'annonce du diagnostic (30, 38, 52). Le conseil génétique pourrait être perçu comme prioritaire, alors même que les conséquences de la découverte ont un impact limité. Le CCNE rappelait qu'au moment où l'enfant est dépisté porteur sain hétérozygote, la probabilité que ses parents donnent naissance à un enfant malade est de 0,8%. En d'autres termes, la probabilité pour les parents de l'enfant porteur sain (comme pour l'enfant devenu adulte) en l'absence d'investigation génétique des conjoints, de donner naissance à un enfant qui n'a aucun risque de développer une mucoviscidose, est de plus de 99,2% (29). L'identification des hétérozygotes pourrait conduire à un allongement du délai d'attente pour accéder à un conseil génétique de couples présentant des risques importants ou face à une situation tout autant délicate à comprendre. Il n'est évidemment pas question de chercher à identifier quelles doivent être les priorités, mais seulement de souligner que l'accès au conseil génétique est un des enjeux soulevés par l'identification de l'hétérozygotie.

Enfin, les efforts mis en place pour expliquer le statut de l'enfant et les dépistages auxquels ces explications peuvent aboutir ont un coût pour la collectivité. Le coût total de l'algorithme intégrant un test génétique augmente nettement lorsque ces coûts sont pris en compte et pourrait largement dépasser celui d'algorithmes fondés sur deux tests de marqueurs biochimiques (16, 63). Le fait d'allouer des ressources pour accompagner des personnes non malades et présentant un faible risque d'avoir un enfant porteur de la mucoviscidose a été questionné en termes d'équité.

Un algorithme TIR-PAP donnerait des résultats plus équitables puisqu'il ne créerait pas de distorsion dans la prise en charge entre une minorité de parents dont l'enfant serait dépisté hétérozygote (1,5% des hétérozygotes) et une grande majorité de parents d'enfants hétérozygotes non dépistés par l'algorithme de dépistage actuel. En outre, il n'induit pas une allocation des ressources, en conseil génétique notamment, au profit d'une minorité des personnes potentiellement concernées.

► L'identification des formes frontières et diagnostics incertains

Concernant l'identification des formes frontières et des diagnostics incertains, un seul argument en termes de justice a pu être identifié dans la littérature. Massie et al., en 2013, considéraient comme injuste envers les enfants atteints d'une forme classique de mucoviscidose d'allouer des moyens importants à la prise en charge d'enfants ne présentant aucun symptôme. Pour ces auteurs, les ressources médicales et financières étant rares, elles doivent être utilisées pour ceux qui en ont le plus besoin (43).

L'algorithme TIR-PAP pourrait limiter la tension éthique concernant l'allocation des ressources rares en limitant le nombre de cas de diagnostics incertains et de formes frontières dépistés. Cet argument devrait toutefois être confirmé au regard des nouveau-nés effectivement dépistés.

5.3 Identification des principaux désaccords

L'objectif de cette troisième partie est de mettre en évidence les principaux désaccords raisonnables (ceux qui imposent un arbitrage entre différents principes ou arguments pour conclure) et les enjeux éthiques (au sens d'exigences éthiques qui ne soulèvent pas de conflits, mais dont il est nécessaire de tenir compte) soulevés par le passage d'un algorithme avec un test génétique à un algorithme « tout biologique ».

Dans cet objectif, les différents arguments identifiés dans la seconde partie ont été confrontés. Il ressort que le recours à un test génétique suscite deux désaccords raisonnables :

- La révélation du statut d'hétérozygote une fois l'information disponible soulève un désaccord qui porte sur la priorité devant être attribuée aux différents principes de justice, d'autonomie, de bienfaisance et de non-malfaisance et entre les points de vue. En outre, il oppose différentes interprétations du principe d'autonomie ;
- L'identification et la prise en charge des formes frontières soulèvent un désaccord reposant sur une incertitude au sujet de la bienfaisance et de la non-malfaisance. Il s'inscrit dans le cadre d'une éthique dite « de conviction » opposant deux convictions opposées.

Le passage à un algorithme sans test génétique lève tout désaccord concernant l'identification et la révélation du statut d'hétérozygote ; les arguments en leur faveur ne sont pas légitimes dès lors qu'une méthode n'impliquant pas de rendre cette information disponible peut être mise en œuvre. En revanche, il ne résout pas le désaccord concernant l'identification des formes frontières dans la mesure où l'incertitude persiste.

Si aucun désaccord raisonnable spécifique au passage à un algorithme « tout biologique » n'a pu être identifié, il reste néanmoins important de souligner les enjeux éthiques à prendre en compte dans la mise en œuvre éventuelle de cet algorithme :

- au regard de la bienfaisance et de la non-malfaisance, des données complémentaires sont attendues pour pouvoir confirmer qu'un algorithme sans test ADN présente un réel avantage éthique du point de vue des enfants atteints de formes frontières ou de diagnostic incertain ;
- l'augmentation du nombre de faux-positifs constituerait un désavantage éthique dont il est nécessaire de tenir compte pour limiter les effets en termes d'anxiété ;
- en termes d'autonomie, l'absence de contrainte légale au recueil du consentement écrit ne devrait pas conduire à la non-information des parents au mo-

ment du dépistage, l'information du patient étant une obligation légale. La recherche de procédure valorisant leur autonomie ainsi que celle des enfants devrait être poursuivie.

5.3.1 Méthode

L'objectif de l'analyse éthique est d'identifier les principaux désaccords raisonnables entre conserver un dépistage incluant un test génétique et mettre en place un dépistage uniquement biologique. Le dépistage néonatal de la mucoviscidose tel qu'il a été organisé a soulevé des arguments qui peuvent être interprétés comme favorables ou défavorables à la réalisation d'un test génétique dès lors qu'il existe la possibilité de recourir à un algorithme au moins aussi efficace qui ne l'implique pas.

Ainsi, il s'agit dans un premier temps de confronter l'ensemble des arguments qui mettent en jeu les quatre principes – bienfaisance, non-malfaisance, autonomie et justice – afin de mettre en exergue les conflits qui existent entre eux et déterminer quels sont les désaccords qui peuvent être qualifiés de raisonnables au regard du choix de l'algorithme. Pour faciliter l'identification des désaccords raisonnables, une grille d'analyse permettant de synthétiser l'ensemble des arguments éthiques a été élaborée ; elle est présentée en annexe.

Dans un second temps, il s'agit de savoir quelles conclusions peuvent être élaborées à partir de l'analyse éthique. Les « désaccords raisonnables » sont les conflits éthiques qui constituent des nœuds de décision. En présence de tels désaccords, l'analyse éthique ne peut pas aboutir à une conclusion permettant de les dépasser, dans la mesure où l'évaluation n'a pas pour objet de porter de jugement de valeur. Ainsi, par exemple, l'analyse doit permettre de mettre en exergue l'existence d'un désaccord raisonnable entre les différents points de vue adoptés au regard d'un principe sans pour autant décider lequel de ces points de vue doit être privilégié. En l'absence de désaccords raisonnables, l'analyse éthique permet de privilégier une décision dans sa conclusion. Cependant, l'absence de désaccord ne signifie pas qu'il n'y ait pas d'enjeux éthiques, au sens d'exigences éthiques, qui ne soulèvent pas de conflits, mais dont il est nécessaire de tenir compte dans la prise de décision. Ces enjeux doivent également être mis en exergue, dans la mesure où ils permettent de déterminer quels sont les défis à relever pour favoriser le respect des exigences éthiques.

Dans un troisième temps, les résultats de l'analyse éthique sont mis en regard de ceux de l'évaluation économique. Cette dernière étape proposée dans la partie suivante a pour objectif de faciliter l'élaboration des recommandations de la HAS.

5.3.2 Résultat de l'analyse

► Principaux désaccords raisonnables TIR-ADN versus TIR-PAP

Le recours à un test génétique dans l'algorithme de dépistage de la mucoviscidose est associé à des enjeux éthiques liés, d'une part, à la réalisation même de ce test (choix des mutations et exigence d'un consentement libre et éclairé), et, d'autre part, aux résultats auxquels il peut aboutir (identification d'hétérozygotes, de formes frontalières et de faux-positifs). La question est de savoir si, à efficacité comparable, le choix entre un algorithme avec test ADN et un autre sans test ADN suscite des désaccords qui peuvent être qualifiés de raisonnables. La mise en perspective des arguments mettant en jeu les principes de bienfaisance, de non-malfaisance, d'autonomie et de justice, au moyen de la grille d'analyse, a mis en évidence des sources de conflits. Il s'agit d'analyser ces conflits afin de savoir lesquels d'entre eux alimentent des désaccords raisonnables.

Conflit éthique au sujet de la bienfaisance, de la non-malfaisance et de l'autonomie soulevé par l'identification des hétérozygotes

Les stratégies intégrant un test ADN conduisent à l'identification de sujets porteurs sains d'une seule mutation pathogène du gène CFTR. L'identification inéluctable d'une partie des hétérozygotes avec un algorithme de dépistage intégrant un test génétique a suscité un débat éthique. Ce débat permet de souligner que l'importance accordée à une information est toujours dépendante de l'appréciation que les sujets concernés y attachent en fonction de leur compréhension de l'information et de la façon dont elle leur est communiquée. Selon les convictions sur la perception des personnes concernées (qui ne peuvent pas s'exprimer directement sur leur vécu, c'est-à-dire, les nouveau-nés), la révélation sera perçue comme associée à des effets négatifs ou positifs. Les arguments contradictoires mettaient en évidence la présence d'un désaccord raisonnable lorsqu'il s'agissait de savoir s'il convenait de révéler ou non une information connue. Cependant, des arguments légitimes pour défendre la révélation d'une information disponible ne le sont pas nécessairement pour défendre une méthode permettant d'obtenir cette information.

Les arguments en défaveur de l'identification des hétérozygotes sont légitimes pour argumenter en faveur d'un algorithme qui évite de les identifier. En revanche, les arguments énoncés en faveur de la révélation de cette information ne sont pas légitimes pour défendre le maintien de l'algorithme de dépistage actuel. La finalité du dépistage néonatal actuel est de dépister les nouveau-nés effectivement malades, pas les hétérozygotes. De fait, la méthode actuelle ne permet pas d'identifier tous les hétérozygotes, mais seulement une minorité. Les arguments en termes de bienfaisance et d'autonomie énoncés, dans le cadre d'une stratégie de dépistage intégrant un test génétique, pour défendre la révélation du statut des hétérozygotes, pourraient seulement être mobilisés légitimement pour débattre de la possibilité de généraliser les dépistages prénataux. Cette idée a pu être défendue dans certaines études, comme celle de Massie en 2007 qui mentionnait d'ailleurs que cette position était défendue par plusieurs sociétés savantes américaines (39). Le débat devrait donc porter sur l'opportunité de mettre en place ou non de tels dépistages, ce qui soulève d'autres conflits éthiques (37, 65-67). Même si cette information devait être considérée comme souhaitable, le dépistage néonatal n'est en aucun cas le moyen le plus éthique pour l'obtenir et la divulguer : cette méthode induit une forme d'instrumentalisation de l'enfant qui n'en tire aucun bénéfice immédiat, ne permet qu'à certains de bénéficier de l'information et ne garantit pas pleinement le respect de l'autonomie des acteurs (nouveau-nés, parents et famille au sens élargi).

Au total, la possibilité de recourir à un algorithme évitant le recours à un test génétique modifie profondément les termes du débat concernant le bien-fondé de révéler le statut des hétérozygotes. La question de l'identification des hétérozygotes ne suscite pas de désaccords raisonnables à partir du moment où une autre méthode de dépistage est envisageable. La méthode de dépistage évitant l'identification des porteurs d'une seule mutation pathogène est souhaitable d'un point de vue éthique au regard des principes de non-malfaisance, d'autonomie et de justice.

Conflit éthique au sujet de la bienfaisance et de la non-malfaisance soulevé par la réduction du nombre des cas de formes frontières et des diagnostics incertains dépistés

La stratégie de dépistage TIR-PAP conduit à identifier moins de formes frontières que la stratégie actuelle TIR-ADN. Du point de vue du nouveau-né et de ses parents, le fait qu'un algorithme dépiste moins de formes frontières génère un conflit au sujet des principes de bienfaisance et de non-malfaisance. Ce conflit peut être qualifié de raisonnable au sens où il résulte d'un manque de données empiriques (Beauchamp et Childress, 2008 (28)). Le passage à un algorithme TIR-PAP pourrait présenter un inconvénient du point de vue des bénéficiaires à attendre d'une prise en charge précoce si les cas non identifiés se révèlent être associés à des symptômes ou évoluer vers une forme classique. Cependant, si les cas non dépistés restent asymptomatiques, alors cet algorithme présente un avantage au regard du principe de non-malfaisance. Face à l'incertitude d'un diagnostic, deux attitudes peuvent s'opposer : l'une consiste à faire comme si le nouveau-né n'était pas malade, et l'autre consiste à anticiper la survenue de la maladie en mettant en place précocement un suivi. Ces deux positions s'appuient sur une conception relativement traditionnelle de la médecine.

cine et s'inscrivent dans le cadre d'une éthique dite « de conviction » ; l'une et l'autre sont, en définitive, fondées sur une conviction opposée.

Dans la littérature, les auteurs semblaient plus enclins à conclure que l'algorithme sans test ADN était une solution plus éthique. Des données supplémentaires semblent toutefois nécessaires pour conforter la validité de cette conclusion. Ce désaccord n'est pas propre à la mise en place d'un algorithme « tout biologique », les questions éthiques posées par l'identification des formes frontières se posent dans le cadre du dépistage tel qu'il est proposé à l'heure actuelle, elles sont seulement réactualisées avec la possibilité de recourir à un autre algorithme de dépistage.

► **Enjeux éthiques de la mise en place d'un algorithme « tout biologique »**

Le dépistage néonatal de la mucoviscidose soulève des enjeux éthiques lorsque sont mis en perspective les quatre principes éthiques. L'analyse éthique comparant une alternative de dépistage avec test ADN et une autre sans test ADN tend à montrer qu'un algorithme de dépistage sans test ADN réduit la tension éthique en évitant l'identification de sujets hétérozygotes. Le retrait du test ADN permettrait en outre de disposer d'un algorithme qui peut être défendu par le principe de justice. Cependant, l'ensemble des enjeux éthiques du dépistage néonatal de la mucoviscidose ne sont pas tous résolus par l'élimination du test ADN de l'algorithme de dépistage. Rappeler ces enjeux permet de souligner l'importance qui doit leur être accordée lors de la mise en place éventuelle d'un autre algorithme de dépistage.

Enjeux éthiques au sujet de la bienfaisance et de la non-malfaisance

Des données complémentaires sont attendues pour pouvoir confirmer qu'un algorithme sans test ADN présente un réel avantage éthique du point de vue des enfants atteints de formes frontières ou de diagnostic incertain.

L'augmentation du nombre de faux-positifs constitue un désavantage éthique d'un algorithme sans test ADN au regard du principe de non-malfaisance pour l'enfant et ses parents. Ces enfants sont positifs aux tests de la TIR et de la PAP, ils sont rappelés pour un test de la sueur permettant de confirmer ou d'infirmer le diagnostic. Dans la mesure où l'anxiété provoquée par un faux-positif est passagère (elle dure entre le moment du rappel et du résultat du test de la sueur) et qu'elle ne semble pas affecter la relation parents-enfant, elle a été considérée comme acceptable dans les débats éthiques. Toutefois, elle ne doit pas pour autant être négligée. Un des enjeux éthiques de la mise en pratique d'un nouvel algorithme sans test ADN serait de garantir en amont une information suffisante pour réduire autant que possible l'anxiété des parents en cas d'un résultat positif lors des premiers tests impliquant un rappel de l'enfant. Le souci de l'information des parents au moment du dépistage fait écho à un second enjeu : le respect de l'autonomie, qui persiste quel que soit l'algorithme choisi.

Enjeux éthiques au sujet de l'autonomie

Le recueil d'un consentement informé en amont de la mise en place du dépistage néonatal pose des difficultés pratiques. L'exclusion du test génétique de l'algorithme de dépistage dispense légalement les équipes médicales de l'obligation de recueillir un consentement écrit. Cependant, l'absence d'une obligation légale sur le recueil de consentement ne dispense pas de l'obligation légale et ne résout pas l'importance de la question éthique de l'information des parents. Un changement d'algorithme ne remet pas en cause l'intérêt de définir les procédures qui favorisent l'autonomie de choix des enfants et de leurs parents.

En conclusion, un algorithme sans test ADN réduit la tension éthique en évitant l'identification de quelques hétérozygotes et peut être défendu par le principe de justice. Le passage d'un algorithme avec test ADN à un algorithme sans test ADN ne soulève pas de désaccords raisonnables spécifiques et n'implique pas de recourir à un jugement de valeur pour justifier une telle décision. Cependant, le changement d'algorithme ne résout pas non plus tous les enjeux éthiques, d'une part, au sujet de la bienfaisance et de la non-malfaisance avec l'augmentation du nombre de faux positifs dépistés et de l'incertitude qui entoure les caractéristiques des nouveau-nés porteurs de

formes frontalières non dépistés, et, d'autre part au sujet du respect de l'autonomie. La mise en œuvre d'un algorithme sans test ADN n'imposant plus légalement le recueil d'un consentement écrit ne doit pas se traduire par une non-information des parents en amont de la réalisation du dépistage, alors que cette information est une obligation légale¹³. Une démarche consistant à ne plus informer en amont les parents au sujet du dépistage qui est pratiqué sur leur enfant contreviendrait au principe d'autonomie. En outre, un changement d'algorithme ne remet pas en cause l'intérêt de définir les procédures favorisant l'autonomie de choix des enfants et de leurs parents. Enfin, il est rappelé que l'analyse a porté exclusivement sur les aspects éthiques relatifs au passage d'un algorithme de dépistage avec test ADN à un algorithme sans test ADN, les problématiques liées au dépistage en général n'ont pas été abordées et l'analyse ne peut en aucun cas être considérée comme suffisante pour y répondre.

¹³ Le devoir d'information n'est pas seulement une contrainte éthique, mais une obligation légale et déontologique (article L1111-2, I. du Code de la santé publique).

6. Synthèse et Recommandations

6.1 Synthèse

Afin de faciliter la lecture, les résultats sont présentés à l'échelle d'une cohorte annuelle de nouveau-nés, soit 800 000 naissances.

Résultats sur les critères de jugement principaux de l'étude économique

- Aucune différence statistique en termes de performances (nombre de cas de formes classiques dépistés) n'a été mise en évidence, d'une part, entre les stratégies TIR-PAP et TIR-ADN, et, d'autre part, entre les deux stratégies TIR-PAP-ADN avec ou sans rattrapage.

Les analyses statistiques suggèrent un risque de perte de chance avec les stratégies TIR-PAP-ADN, avec ou sans rattrapage, par rapport à la stratégie actuelle. Ce risque a été estimé, pour la stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage, à 9 cas maximum de forme classique non dépistés par an en France.

- Les stratégies TIR-PAP et TIR-PAP-ADN sans rattrapage sont les moins coûteuses (respectivement 1 603 866 € et 1 612 846 € versus 1 929 121 € pour la stratégie actuelle).

Concernant l'incertitude sur le coût du test de la sueur, les résultats des analyses de référence indiquent que la stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage est moins coûteuse que la stratégie TIR-PAP dès que le coût du test de la sueur est supérieur à 31 €. L'exploration de l'incertitude sur le coût du test de la sueur montre une plus grande stabilité du coût total de la stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage que du coût total de la stratégie TIR-PAP. La stratégie TIR-ADN est toujours plus coûteuse que la stratégie TIR-PAP, sauf si le coût du test de la sueur dépasse 417 €.

Si le risque de perte de chance associé à la stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage est considéré comme inacceptable, alors la stratégie TIR-PAP est la stratégie dominante.

Cependant, compte tenu de l'incertitude associée aux résultats sur les critères de jugement principaux, l'arbitrage entre les deux stratégies non dominées, TIR-PAP et TIR-PAP-ADN sans rattrapage, peut également tenir compte des critères de jugement secondaires.

Résultats sur les critères de jugement secondaires de l'étude économique

- Concernant le nombre de cas de formes frontalières détectés, il n'a pas été mis en évidence de différence entre les stratégies.
- Concernant les hétérozygotes, la stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage conduit à la détection incidente de porteurs sains, contrairement à la stratégie TIR-PAP, qui n'identifie pas de porteurs sains. Ce nombre est cependant limité par rapport à la stratégie actuelle : 118 cas avec la stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage versus 241 cas avec la stratégie actuelle. L'identification des hétérozygotes constitue un enjeu éthique, en termes d'autonomie et de justice.

- Concernant le nombre de tests de la sueur réalisés chez des nouveau-nés finalement non malades, la stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage permet de limiter significativement le nombre de familles convoquées « à tort » (n=118) par rapport à la stratégie TIR-PAP (n=1 164) et à la stratégie actuelle (n=333). Il existe un double enjeu, éthique et organisationnel, lié à ce critère, les tests de la sueur ayant un impact important en termes d'anxiété pour les familles et en termes d'organisation pour les CRCM.

Cette partie reprend une synthèse des résultats de la modélisation économique, et les met en perspective avec l'analyse éthique.

Tableau 23. Rappel des résultats sur les critères principaux de jugement

Stratégie	TIR-ADN	TIR-PAP	TIR-PAP-ADN avec rattrapage	TIR-PAP-ADN sans rattrapage
Nombre de cas FC identifiés	98 [77-124]	100 [78-124]	95 [73-119]	94 [73-117]
Coût (€)	1 929 121 [1 909 070 -1 949 846]	1 603 866 [1 599 221-1 608 983]	1 756 731 [1 742 575- 1 770 035]	1 612 846 [1 599 899- 1 626 250]

Le tableau rapporte le résultat de l'analyse de référence et l'intervalle contenant 95% des résultats de l'analyse probabiliste, soit du 2,5ème percentile au 97,5ème percentile. FC : cas de forme classique. Le nombre de cas de FC est au total de 107.

L'analyse économique sur les critères de jugement principaux a conclu, dans l'analyse de référence, à la dominance de la stratégie TIR-PAP sur les autres stratégies, la stratégie TIR-PAP étant d'une part la moins coûteuse de toutes, et d'autre part aussi efficace que la stratégie TIR-ADN et plus efficace qu'une stratégie TIR-PAP-ADN, avec ou sans rattrapage à J21. L'incertitude sur le coût du test de la sueur est telle que la stratégie TIR-PAP pourrait ne pas être la stratégie la moins coûteuse, au moins en comparaison de la stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage à J21. De plus, l'incertitude sur les performances diagnostiques ne permet pas d'écartier un risque de perte de chance avec les stratégies TIR-PAP-ADN, avec ou sans rattrapage, par rapport aux stratégies TIR-PAP et TIR-ADN.

Dans l'analyse de sensibilité probabiliste, les résultats en termes de nombre de cas de forme classique dépistés ne permettent pas de conclure à une différence d'efficacité entre les stratégies. En revanche, les stratégies TIR-PAP et TIR-PAP-ADN sans rattrapage à J21 restent les stratégies les moins coûteuses, et non différentes entre elles sur le critère de coût.

Au-delà des critères de jugement principaux, le choix d'une stratégie a un impact sur d'autres critères de jugement qui ne sont pas les objectifs du dépistage. L'analyse éthique a été réalisée pour documenter plus particulièrement cette dimension.

La synthèse des résultats de la modélisation sur ces critères de jugement secondaires est présentée dans le

Tableau 24 (page 71), puis ces résultats sont confrontés à l'analyse éthique.

Tableau 24. Synthèse des résultats sur les critères de jugement secondaires

Critères	TIR-ADN	TIR-PAP	TIR-PAP-ADN avec rattrapage	TIR-PAP-ADN sans rattrapage
Cas de forme frontière détectés	17 [8-28]	7 [2-15]	7 [2-15]	7 [2-15]
Nouveau-nés convoqués pour un test de la sueur (TS) finalement négatif (faux-positifs, dont hétérozygotes identifiés)	331 [292-375]	1 165 [1 082-1 244]	208 [175-245]	119 [95-146]
Nouveau-nés convoqués pour un test de la TIR à J21 finalement négatif	522 [471-578]	—	518 [465-572]	—
Total des nouveau-nés re-convoqués pour un test (TS ou TIR J21) finalement négatif	854 [786-930]	1 165 [1 082-1 244]	726 [659-792]	119 [95-146]
Hétérozygotes identifiés	240 [205-280]	—	119 [94-147]	119 [95-146]

Le tableau rapporte le résultat de l'analyse de référence et l'intervalle contenant 95% des résultats de l'analyse probabiliste, soit du 2,5ème percentile au 97,5ème percentile.

Concernant le nombre de cas de forme frontière dépistés :

Toutes les stratégies conduisent à identifier des nouveau-nés atteints de forme frontière de la maladie, dans des proportions différentes dans l'analyse de référence ; la différence existant en analyse de référence entre la stratégie TIR-ADN (n=17) et les autres stratégies (n=7) d'une part n'est pas significative dans l'analyse de sensibilité probabiliste, et d'autre part s'estompera probablement suite au retrait de la mutation R117h du kit de détection, un tiers des cas de formes frontières étant porteur de cette mutation ;

L'enjeu éthique est lié à la mise en regard du bénéfice et des risques attendus du dépistage néonatal pour les nouveau-nés atteints de forme frontière de la maladie ;

Si les formes frontières non dépistées sont asymptomatiques, les stratégies TIR-PAP et TIR-PAP-ADN, avec ou sans rattrapage, présentent un avantage éthique sur la stratégie TIR-ADN, dans la mesure où les bénéfices d'une prise en charge ne peuvent pas compenser les risques qu'elle représente pour le nouveau-né ;

A l'inverse, si des symptômes apparaissent chez les nouveau-nés non dépistés, il existe un désaccord raisonnable au sujet de la bienfaisance et de la non-malfaisance du dépistage des formes frontières ; aucune conclusion n'est possible.

Concernant le nombre de nouveau-nés convoqués au cours du dépistage pour aboutir à un diagnostic négatif :

Toutes les stratégies conduisent à convoquer des nouveau-nés au cours du dépistage pour aboutir à un diagnostic négatif, mais dans des proportions différentes et à des étapes différentes du dépistage (dosage de la TIR à J21 ou test de la sueur)¹⁴ ; ces différences entre les stratégies persistent dans l'analyse de sensibilité probabiliste pour le nombre de nouveau-nés convoqués à un test de la sueur et pour le nombre de nouveau-nés convoqués à J21 entre, d'une part, les stratégies TIR-ADN et TIR-PAP-ADN avec rattrapage à J21 (non différentes entre elles), et, d'autre part, les stra-

¹⁴ D'après les membres du groupe de lecture, l'impact nettement plus important d'une convocation pour un test de la sueur par rapport au dosage de la TIR à J21 justifie de dissocier les motifs de convocation des nouveau-nés dans la présentation des résultats.

tégies TIR-PAP et TIR-PAP-ADN sans rattrapage à J21 (non différentes entre elles) ; lorsque l'on considère l'ensemble des nouveau-nés convoqués, la différence entre les stratégies persiste entre les stratégies, à l'exception des stratégies TIR-ADN et TIR-PAP-ADN avec rattrapage à J21 ;

L'enjeu éthique est lié à l'anxiété suscitée par un rappel du nouveau-né, quel que soit l'algorithme. La stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage à J21 présente un avantage éthique, puisque moins de personnes sont concernées par ces convocations.

Concernant le nombre de nouveau-nés hétérozygotes (porteurs sains) identifiés :

La stratégie TIR-PAP conduit à n'identifier aucun nouveau-né hétérozygote. Les autres stratégies conduisent à identifier des nouveau-nés hétérozygotes, mais dans des proportions différentes, qui persistent dans l'analyse de sensibilité probabiliste (à l'exception des stratégies TIR-PAP-ADN avec ou sans rattrapage qui ne se distinguent pas sur ce critère) ;

La stratégie TIR-PAP réduit la tension éthique liée à l'identification des hétérozygotes ;

Les désaccords éthiques persistent quelle que soit la stratégie choisie parmi les stratégies avec un test ADN, puisque ces stratégies conduisent nécessairement à la détection de sujets hétérozygotes.

Lors du groupe de lecture, l'association Vaincre la mucoviscidose a fait part de son attachement à la stratégie actuelle de dépistage, et en particulier à l'identification incidente de nouveau-nés hétérozygotes (dont une très petite part est détectée lors du dépistage néonatal), et à l'identification des nouveau-nés atteints de forme frontière de la maladie (dont le nombre n'est pas statistiquement différent entre les quatre stratégies évaluées). Enfin, elle conteste l'analyse éthique réalisée, jugée orientée.

En définitive, le passage à une stratégie TIR-PAP lève la tension éthique liée à l'identification des hétérozygotes. En revanche, elle n'élimine pas l'ensemble des enjeux éthiques soulevés par le dépistage, notamment à l'égard de l'identification des formes frontières et des faux-positifs.

Concernant les formes frontières, dont la portée est amoindrie par les résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste, un avantage des algorithmes TIR-PAP et TIR-PAP-ADN avec ou sans rattrapage n'est pas exclu si les cas de forme frontière non dépistés s'avèrent asymptomatiques.

Par ailleurs, le principal enjeu éthique du rappel des nouveau-nés non porteurs de la maladie est lié à l'anxiété que cela provoque chez les parents à un moment clé de la construction de la relation avec leur enfant. Sur ce point, la stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage présente un avantage en réduisant le nombre de nouveau-nés convoqués, en particulier pour le test de la sueur ; à l'inverse, la stratégie TIR-PAP augmente significativement le nombre de nouveau-nés convoqués « à tort » pour réaliser un test de la sueur. Par ailleurs, l'analyse éthique a mis en évidence que l'information des parents, en amont et au cours des étapes du dépistage, et la réduction des délais entre les tests et la divulgation pouvaient permettre de réduire l'anxiété et d'en limiter les impacts négatifs.

Enfin, la stratégie TIR-PAP-ADN, avec ou sans rattrapage à J21, n'a pas de spécificité par rapport aux deux autres à l'égard des enjeux éthiques ; seul le nombre de cas concernés par les différentes questions éthiques est modifié.

Par ailleurs, le choix d'un changement de stratégie de dépistage peut modifier l'organisation du dépistage et l'activité des professionnels concernés. Ce choix peut en effet conduire, d'une part, à modifier voire supprimer le recours aux tests ADN, et, d'autre part, à augmenter le nombre de tests de la sueur à réaliser dans les CRCM. Cette dimension n'est pas documentée dans cette évaluation faute de données précises sur l'organisation des laboratoires, mais devrait être analysée en cas de changement de stratégie. Les éléments dont nous disposons sur cette question d'organisation du dépistage proviennent de l'étude de faisabilité réalisée en amont de l'étude de Sarles et al. (18) et de l'avis des professionnels s'étant exprimés dans le cadre du groupe de lecture. L'étude de faisabilité, menée en France dans 11 CRCM sur une période de quatre mois, a montré qu'il n'y avait pas de problèmes techniques et organisationnels liés à la mise en pratique de la technique de dosage de la PAP par les techniciens en charge dans les laboratoires de dépistage néonatal participants (données non publiées).

En revanche, il ressort de la consultation du groupe de lecture que le choix d'une stratégie TIR-PAP aurait des conséquences non négligeables sur l'organisation des CRCM du fait du nombre plus important de tests de la sueur à réaliser par rapport à la stratégie actuelle : 1 271 tests de la sueur, dont 1 164 tests de la sueur négatifs, seraient réalisés dans les 49 centres, soit environ 24 tests négatifs par centre par an et 2 tests négatifs par mois et par centre en moyenne versus 448 tests de la sueur, dont 333 tests négatifs avec la stratégie actuelle, soit environ 7 tests négatifs par centre et par an et moins d'un test par mois par centre en moyenne pour une cohorte de 800 000 nouveau-nés. La réalisation du test de la sueur nécessite de prévoir un temps d'accueil des familles d'environ deux heures, de sorte à disposer du temps nécessaire pour informer la famille sur la maladie, faire le test et délivrer les résultats, ce qui représenterait environ une journée équivalent temps-plein supplémentaire par mois et par centre en moyenne en passant à la stratégie TIR-PAP (pour environ 36 tests supplémentaires par centre et par an). En cas d'échec du recueil de la sueur, un autre test devra être conduit au cours de la semaine suivante. Le choix de la stratégie TIR-PAP nécessiterait donc de faire une étude des moyens à mettre en place en termes d'organisation dans les CRCM pour que ceux-ci soient en capacité de réaliser un nombre plus important de tests de la sueur.

6.2 Recommandations

6.2.1 Choix des stratégies sur les critères principaux

Il ressort de la modélisation économique, en tenant compte de l'incertitude estimée, que, parmi les quatre stratégies évaluées, deux stratégies sont dominées sur les critères principaux de jugement et ne sont donc pas efficaces : la stratégie actuelle, TIR-ADN, et la stratégie TIR-PAP-ADN avec rattrapage.

Les deux autres stratégies, TIR-PAP et TIR-PAP-ADN sans rattrapage, ne peuvent être distinguées sur les critères principaux de jugement que sont le coût total de la stratégie et le nombre de cas de formes classiques dépistés. Il est à noter cependant que le coût de la stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage est moins sensible à l'incertitude sur le coût du test de la sueur que celui de la stratégie TIR-PAP. Cependant, il existe une incertitude sur le risque de perte de chance associé à la stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage. Cette stratégie ne peut être considérée équivalente à la stratégie actuelle qu'au risque de ne pas dépister, au maximum, 9 cas de forme classique par an en France.

Ces deux stratégies se distinguent par ailleurs sur les critères de jugement secondaires.

6.2.2 Choix des stratégies sur les critères secondaires

Le choix de la stratégie TIR-PAP lèverait la tension éthique liée à l'identification des hétérozygotes. En revanche, elle nécessiterait de réaliser un nombre significativement plus important de tests de la sueur finalement négatifs ($n=1\ 164$) par rapport à la stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage ($n=118$) et par rapport à la stratégie actuelle ($n=333$).

Le choix de la stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage réduirait significativement le nombre de tests de la sueur négatifs, qui représente un enjeu à la fois éthique et organisationnel, mais ne lèverait pas la tension éthique liée à l'identification des hétérozygotes, quand bien même le nombre d'hétérozygotes détectés est significativement moins élevé qu'avec la stratégie actuelle. Il serait dans ce cas consenti à la production non voulue d'une information sur le statut génétique de nouveau-nés non malades ($n=118$), uniquement dans le but d'éviter de générer une anxiété dans les familles en convoquant « à tort » un nombre plus important de nouveau-nés non malades à un test de la sueur ($n=1\ 164$).

6.2.3 Accompagnement de la stratégie choisie

► Stratégie TIR-PAP

Compte tenu de l'anxiété générée par la réalisation d'un test à la sueur chez un nouveau-né et du nombre de nouveau-nés convoqués qui s'avèreront non malades, l'information des parents devrait être renforcée sur l'éventualité que leur enfant soit convoqué à un test de la sueur qui se révélera négatif pour la plupart des enfants concernés. L'objectif de cette information sera de diminuer l'anxiété que ressentiraient les parents en leur présentant le test de la sueur comme faisant partie intégrante du processus de dépistage et non comme le signal d'un diagnostic imminent de mucoviscidose.

► Stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage

Une stratégie incluant un test génétique et donc susceptible de conduire à l'identification de nouveau-nés porteurs sains (hétérozygotes) devrait s'accompagner de mesures permettant une meilleure information des familles sur l'éventualité de révéler une hétérozygotie chez leur enfant lors du recueil du consentement au test génétique.

Une surveillance de l'impact de ce choix sur le nombre de cas de nouveau-nés atteints de forme classique dépistés est recommandée. S'il s'avère que cette stratégie entraîne une perte de chance, alors une règle de réorientation de la stratégie de dépistage vers la stratégie TIR-PAP devrait être définie. Cette règle devrait tenir compte de l'impact clinique sur les nouveau-nés d'un éventuel retard au diagnostic.

6.2.4 Recommandations

Compte tenu des résultats de l'analyse économique, et notamment du risque de perte de chance associé à la stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage, et de l'analyse des enjeux éthiques liés aux modalités de dépistage, la HAS recommande l'abandon de la stratégie actuelle TIR-ADN au profit d'une stratégie TIR-PAP.

Compte tenu de l'anxiété générée par la réalisation d'un test à la sueur chez un nouveau-né et du nombre de nouveau-nés convoqués qui s'avèreront non malades, l'information des parents devrait être renforcée sur l'éventualité que leur enfant soit convoqué à un test de la sueur qui se révélera négatif pour la plupart des enfants concernés. Cette information vise à présenter le test de la sueur comme faisant partie intégrante du processus de dépistage afin, le cas échéant, de limiter autant que possible l'anxiété des parents en évitant qu'ils perçoivent ce test comme le signal d'un diagnostic imminent de mucoviscidose.

Par ailleurs, la recommandation suivante de 2009 de la HAS est réitérée : « 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 ».

Concernant le dernier critère de jugement secondaire, c'est-à-dire l'identification des nouveau-nés atteints de forme frontière, les recommandations suivantes de 2009 de la HAS sont réitérées :

« La HAS recommande de préciser les critères diagnostiques qui doivent conduire à organiser un suivi régulier en CRGM pour un nouveau-né et ceux qui ne doivent pas conduire à un suivi en CRGM.

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. »

Listes des tableaux et figures

Tableau 1. Résultats de la stratégie de dépistage en France de 2002 à 2009, d'après Audrézet et al.	9
Tableau 2. Informations disponibles sur les programmes de dépistage à l'étranger incluant un dosage de la PAP	16
Tableau 3. Résultats de l'étude de Sarles et al. (n= 552 915)	18
Tableau 4. Résultats de l'étude de Vernooij-van Langen et al. (n=145 499)	19
Tableau 5. Résultats de l'étude de Krulisova et al. (n=106 522).....	20
Tableau 6. Résultats de l'étude de Sommerburg et al. (n=73 759).....	21
Tableau 7. Caractéristiques méthodologiques et principaux résultats des études économiques.....	25
Tableau 8. Probabilités des arbres de décision de l'analyse de référence	31
Tableau 9. Coûts unitaires de la modélisation	32
Tableau 10. Niveaux de coûts du dosage de la PAP.....	33
Tableau 11. Résultats de la stratégie TIR-ADN	34
Tableau 12. Résultats de la stratégie TIR-PAP.....	34
Tableau 13. Résultats de la stratégie TIR-PAP-ADN avec rattrapage à J21	35
Tableau 14. Résultats de la stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage à J21	35
Tableau 15. Résultat de l'analyse économique avant exclusion des stratégies dominées	36
Tableau 16. Résultat de l'analyse économique après exclusion des stratégies dominées	36
Tableau 17. Résultat de l'analyse économique après exclusion des stratégies dominées	36
Tableau 18. Synthèse des résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur le coût de la PAP (31,69 €).....	38
Tableau 19. Analyse des situations de dominance dans l'analyse de sensibilité déterministe sur le coût de la PAP (31,69 €)	38
Tableau 20. Analyse des situations de dominance dans l'analyse de sensibilité déterministe sur le coût de la PAP (31,69 €)	38
Tableau 21. Analyse des situations de dominance dans l'analyse de sensibilité déterministe sur le coût de la PAP (31,69 €)	39
Tableau 22. Synthèse des résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur la cohorte annuelle de nouveau-nés	41
Tableau 23. Rappel des résultats sur les critères principaux de jugement.....	70
Tableau 24. Synthèse des résultats sur les critères de jugement secondaires	71
Tableau 25. Stratégie de recherche dans la base de données Medline	82
Figure 1. Algorithme du dépistage (d'après le rapport HAS 2009)	7
Figure 2. Diagramme de flux du dépistage en 2012 (d'après L. Gerbaud, source des données : AFDPHE, 2012)	8
Figure 3. La stratégie de référence TIR-ADN.....	28
Figure 4. La stratégie TIR-PAP	28
Figure 5. La stratégie TIR-PAP-ADN sans procédure de rattrapage	29
Figure 6. La stratégie TIR-PAP-ADN avec procédure de rattrapage	29
Figure 7. Présentation graphique de l'analyse de référence.....	37
Figure 8. Résultat de l'analyse de sensibilité sur le coût du test de la sueur (valorisé à 23 € selon le tarif de l'Assurance maladie)	39
Figure 9. Résultat de l'analyse de sensibilité sur le coût du test de la sueur, pour un coût du dosage de la PAP à 31,69 €.....	40
Figure 10. Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste	42

Abréviations

ABM	Agence de biomédecine
AFDPHE	Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant
CCNE	Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé
CEESP ..	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CNAMTS	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
CRCM ...	Centres de Ressources et de Compétences sur la Mucoviscidose
FN	Faux-négatif
FP	Faux-positif
HAS	Haute Autorité de Santé
HCN	Health Council of the Netherlands
HSE	Health Service Executive
IC95% ...	Intervalle de confiance à 95%
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
KCE	Centre fédéral d'expertise des soins de santé
PAP	Protéine associée à la pancréatite
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
RFM	Registre français de la mucoviscidose
TIR	Trypsine immunoréactive
TS	Test de la sueur
VP	Vrai-positif
VPP	Valeur prédictive positive

Bibliographie

1. Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant. Bilan d'activité 2012. Paris: AFDPE; 2012.
http://www.afdphe.org/sites/default/files/bilan_activite_2012.pdf
2. Castellani C, Cuppens H, Macek M, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, *et al.* Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros* 2008;7(3):179-96.
3. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL, *et al.* Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009;155(6 Suppl):S73-93.
4. Audrézet MP, Munck A, Scotet V, Claustres M, Roussey M, Delmas D, *et al.* Comprehensive *CFTR* gene analysis of the French cystic fibrosis screened newborn cohort: implications for diagnosis, genetic counseling, and mutation-specific therapy. *Genet Med* 2014.
5. Sermet-Gaudelus I, Munck A, Rota M, Roussey M, Feldmann D. Recommandations françaises pour la réalisation et l'interprétation du test de la sueur dans le cadre du dépistage néonatal de la mucoviscidose. *Arch Pediatr* 2010;17(9):1349-58.
6. Mayell SJ, Munck A, Craig JV, Sermet I, Brownlee KG, Schwarz MJ, *et al.* A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2009;8(1):71-8.
7. Haute Autorité de Santé. Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France : État des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_765713/fr/le-depistage-neonatal-systematique-de-la-mucoviscidose-en-france-etat-des-lieux-et-perspectives-apres-5-ans-de-fonctionnement
8. Haute Autorité de Santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
9. Haute Autorité de Santé. Le guide méthodologique l'évaluation des aspects éthiques à la HAS. St-Denis La Plaine: HAS; 2013.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1525743/fr/levaluation-des-aspects-ethiques-a-la-haute-autorite-de-sante
10. Institut national de santé publique du Québec, Makni H, Blancquaert IR, Laberge A. Enjeux liés au diagnostic et à la prise en charge initiale des enfants atteints de la fibrose kystique au Québec. Forum délibératif sur la fibrose kystique : Synthèse des connaissances. Montréal: INSPQ; 2012.
11. Centre fédéral d'expertise des soins de santé, Proesmans M, Cuppens H, Vincent MF, Palem A, De Boeck K. Faut-il un dépistage néonatal de la mucoviscidose en Belgique? Bruxelles: KCE; 2010.
12. Health Council of the Netherlands. Neonatal screening for cystic fibrosis. The Hague: HCN; 2010.
13. Health Service Executive. National Newborn Bloodspot Screening Programme. Report 2012. Kildare: HSE; 2013.
14. Agencias de Evaluación de Tecnologías, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, Paz Valiña L. Cribado neonatal de la fibrosis quística. Eficacia/efectividad y protocolos de implementación. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2013.
15. Vernooij-van Langen AM, Loeber JG, Elvers B, Triepels RH, Gille JJP, Van der Ploeg CP, *et al.* Novel strategies in newborn screening for cystic fibrosis: a prospective controlled study. *Thorax* 2012;67(4):289-95.
16. Sommerburg O, Lindner M, Muckenthaler M, Kohlmüller D, Leible S, Feneberg R, *et al.* Initial evaluation of a biochemical cystic fibrosis newborn screening by sequential analysis of immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein (IRT/PAP) as a strategy that does not involve DNA testing in a Northern European population. *J Inher Metab Dis* 2010;33(Suppl 2):S263-71.
17. Sommerburg O, Hammermann J, Lindner M, Stahl M, Muckenthaler M, Kohlmüller D, *et al.* Five years of experience with biochemical cystic fibrosis newborn screening based on IRT/PAP in Germany. In press 2014.
18. Sarles J, Giorgi R, Berthézène P, Munck A, Cheillan D, Dagorn JC, *et al.* Neonatal screening for cystic fibrosis: Comparing the performances of IRT/DNA and IRT/PAP. *J Cystic Fibrosis* 2014.
19. 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.
20. Krulisova V, Balascakova M, Skalicka V, Piskackova T, Holubova A, Paderova J, *et al.* Prospective and parallel assessments of cystic fibrosis newborn screening protocols in the Czech Republic: IRT/DNA/IRT versus IRT/PAP and IRT/PAP/DNA. *Eur J Pediatr* 2012;171(8):1223-9.

21. Sommerburg O, Krulisova V, Hammermann J, Lindner M, Stahl M, Muckenthaler M, *et al.* Comparison of different IRT-PAP protocols to screen newborns for cystic fibrosis in three central European populations. *J Cyst Fibros* 2013.
22. Nshimyumukiza L, Bois A, Daigneault P, Lands L, Laberge AM, Fournier D, *et al.* Cost effectiveness of newborn screening for cystic fibrosis: A simulation study. *J Cyst Fibros* 2013.
23. van der Ploeg CP, van den Akker-van Marle ME, Vernooij-van Langen AM, Elvers LH, Gille JJ, Verkerk PH, *et al.* Cost-effectiveness of newborn screening for cystic fibrosis determined with real-life data. *J Cyst Fibros* 2015;14(2).
24. Seror V, Berthézène P, Roussey M, Munck A, Cheillan D, Dagorn JC, *et al.* Neonatal screening of cystic fibrosis : Cost-effectiveness of programs involving pap assays. In press 2014.
25. Sarles J, Berthézène P, Le Louarn C, Somma C, Perini JM, Catheline M. Dosage combiné de la trypsine-immunoréactive et de la pancréatite-associated protein : une stratégie de dépistage néonatal de la mucoviscidose permettant d'éviter l'analyse en biologie moléculaire. *Rev Méd Assurance Mal* 2006;4-6(2):93-8.
26. Briggs A, Claxton K, Sculper M. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford: University Press; 2008.
27. Briggs AH, Ades AE, Price MJ. Probabilistic sensitivity analysis for decision trees with multiple branches: Use of the dirichlet distribution in a Bayesian framework. *Med Decis Making* 2003;23:341-50.
28. Beauchamps TL. Les principes de l'éthique biomédicale. Paris: Les Belles Lettres; 2008.
29. Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. Question 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.
30. Kai J, Ulph F, Cullinan T, Qureshi N. Communication of carrier status information following universal newborn screening for sickle cell disorders and cystic fibrosis: qualitative study of experience and practice. *Health Technol Assess* 2009;13(57).
31. Oliver S, Dezateux C, Kavanagh J, Lempert T, Stewart R. Disclosing to parents newborn carrier status identified by routine blood spot screening (Review). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004;4:CD003859.
32. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Tests génétiques. Questions scientifiques, médicales et sociétales. Paris: Inserm Expertise Collective; 2008.
33. 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.
34. Ulph F, Cullinan T, Qureshi N, Kai J. Informing children of their newborn screening carrier result for sickle cell or cystic fibrosis: qualitative study of parents' intentions, views and support needs. *J Genet Couns* 2014;23(3):409-20.
35. Lang CW, McColley SA, Lester LA, Ross LF. Parental understanding of newborn screening for cystic fibrosis after a negative sweat-test. *Pediatrics* 2011;127(2):276-83.
36. Cavanagh L, Compton CJ, Tluczek A, Brown RL, Farrell PM. Long-term evaluation of genetic counseling following false-positive newborn screen for cystic fibrosis. *J Genet Couns* 2010;19(2):199-210.
37. 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; 2003.
38. Beucher J, Leray E, Deneuve E, Roblin M, Pin I, Bremont F, *et al.* Psychological effects of false-positive results in cystic fibrosis newborn screening: a two-year follow-up. *J Pediatr* 2010;156(5):771-6.e1.
39. 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.
40. Vernooij-van Langen AM, Reijntjens S, van der Pal SM, Loeber JG, Dompeling E, Dankert-Roelse JE. To know or not to know, disclosure of a newborn carrier screening test result for cystic fibrosis. *Eur J Med Genet* 2013;56(4):192-6.
41. de Monestrol I, Brucefors AB, Sjöberg B, Hjelte L. Parental support for newborn screening for cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 2011;100(2):209-15.
42. Munck A, Roussey M. Le dépistage néonatal de la mucoviscidose : stratégie et résultats nationaux. *Arch Pediatr* 2008;15 (Suppl 1):S1-6.
43. Massie J, Gillam L. Uncertain diagnosis after newborn screening for cystic fibrosis: An ethics-based approach to a clinical dilemma. *Pediatr Pulmonol* 2013;49(1):1-7.
44. Roussey M, Le Bihannic A, Audrezet MP, Blayau M, Dagorne M, Deneuve E, *et al.* Dépistage néonatal de la mucoviscidose: problèmes diagnostiques et aspects éthiques des formes frontalières. *Arch Pediatr* 2005;12(6):650-3.
45. Perobelli S, Zanolla L, Tamanini A, Rizzotti P, Maurice Assael B, Castellani C. Inconclusive cystic fibrosis neonatal screening results: long-term psychosocial effects on parents. *Acta Paediatr* 2009;98(12):1927-34.

46. Plass AMC, van El CG, Pieters T, Cornel MC. Neonatal screening for treatable and untreatable disorders: prospective parents' opinions. *Pediatrics* 2010;125(1):e99-106.
47. 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.
48. Tluczek A, Clark R, McKechnie AC, Orland KM, Brown RL. Task-oriented and bottle feeding adversely affect the quality of mother-infant interactions after abnormal newborn screens. *J Dev Behav Pediatr* 2010;31(5):414-26.
49. Rowland E, Metcalfe A. Communicating inherited genetic risk between parent and child: a meta-thematic synthesis. *Int J Nurs Stud* 2013;50(6):870-80.
50. La Pean A, Farrell MH. Initially misleading communication of carrier results after newborn genetic screening. *Pediatrics* 2005;116(6):1499-505.
51. Castellani C, Picci L, Tamanini A, Girardi P, Rizzotti P, Assael BM. Association between carrier screening and incidence of cystic fibrosis. *JAMA* 2009;302(23):2573-9.
52. Société Suisse de pneumologie pédiatrique. Dépistage néonatal de la mucoviscidose une histoire à succès. *Forum Méd Suisse* 2013;13(49):1010-2.
53. Southern KW. Determining the optimal newborn screening protocol for cystic fibrosis. *Thorax* 2012;67(4):281-2.
54. Roussey M, Munck A. Questions soulevées et réponses apportées depuis la généralisation du dépistage néonatal de la mucoviscidose en France. *Arch Pediatr* 2009;16(6):540-2.
55. Ministère des affaires étrangères, Hervé C, Knoppers BM, Molinari PA, Grimaud MA. Système de santé et circulation de l'information : encadrement éthique et juridique. Paris: Dalloz; 2007.
56. Gaillard D, Clavel C, Bessaci-Kabouya K, Abely M. Les formes atténuées de la mucoviscidose : génétique - suivi prolongé nécessaire. *Arch Pediatr* 2009;16(4):387-90.
57. Vailly J. The expansion of abnormality and the biomedical norm: neonatal screening, prenatal diagnosis and cystic fibrosis in France. *Soc Sci Med* 2008;66(12):2532-43.
58. 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.
59. Bellon G. A propos de l'avis n° 97 : Question éthique posée par la délivrance de l'information génétique néonatale à l'occasion du dépistage de maladies génétiques (exemples de la mucoviscidose et de la drépanocytose). *Cahiers du C.C.N.E.* 2007;53:13-4.
60. Agence de biomédecine. Projet de règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales. Saint-Denis la plaine: AB; 2012.
61. Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. Question éthique associées au développement des tests génétique foetaux sur sang maternel. Avis n°120. Paris: CCNE; 2013.
62. German Ethics Council. The future of genetic diagnosis from research to clinical practice. Berlin: Deutscher Ethikrat; 2013.
63. Bochud M, Fellmann F, Vader JP, Grosse S, Paccaud F, Guessous I. Mucoviscidose : illustration de la complexité du dépistage génétique. *Rev Méd Suisse* 2010;6:1395-9.
64. Roussey M. Réflexions à propos de l'avis n° 97. *Cahiers du C.C.N.E.* 2007;(52):27-31.
65. Modra LJ, Massie RJ, Delatycki MB. Ethical considerations in choosing a model for population-based cystic fibrosis carrier screening. *Med J Aust* 2010;193(3):157-60.
66. Aymé S. Commentaires sur l'avis n° 83 du CCNE à propos du dépistage prénatal généralisé de la mucoviscidose. *Cahiers du C.C.N.E.* 2004;41:49-51.
67. Sicard D. Dépistage de la mucoviscidose : faut-il révéler l'hétérozygotie d'un enfant ? *Concours Méd* 2009;25-26:801-3.

Recherche documentaire

► Stratégie de recherche documentaire

La recherche bibliographique a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec les chefs de projet et a été limitée aux publications en langue anglaise et française.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : la base de données Medline ;
- pour la littérature francophone : la Banque de Données en Santé Publique ;
- la Cochrane Library ;
- les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.
- les sites internet des associations de patients ;
- les sources spécialisées en sociologie et psychologie ;
- les sources spécialisées en éthique (par exemple, EthXWeb, EticsWeb).

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études. Le Tableau 25 présente la stratégie de recherche dans la base de données Medline. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types de d'études.

La recherche a été complétée par les références citées dans les documents analysés et par la bibliographie des experts consultés. Une veille a été réalisée jusqu'en mai 2014.

► Sites consultés :

Adelaide Health Technology Assessment - AHTA
Advisory Committee on Genetic Testing - ACGT
Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé - AETMIS
Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ
Alberta Heritage Foundation for Medical Research - AHFMR
Alberta Medical Association
American College of Physicians - ACP
American Society of Human Genetics - ASHG
Australian Health Ethics Committee - AHEC
Bibliothèque médicale Lemanissier
Bibliothèque Interuniversitaire de Médecine - BIUM
BMJ Clinical Evidence - BMJ CE
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH
Canadian Task Force on Preventive Health Care - CTFPHC
Centers for Disease Control and Prevention - CDC
Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE
Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMeF
Clinical Practice Guidelines Portal
Canadian Medical Association - CMA Infobase

Center for Review and Dissemination - CRD database
Comité consultatif de Bioéthique de Belgique
Comité Consultatif National d'Ethique - CCNE
Comité de España de Bioética
Comité International de Bioéthique de l'UNESCO - CIB
Commission de l'éthique de la science et de la technologie
Commission nationale d'éthique dans le domaine de la médecine humaine
Comité Directeur pour la Bioéthique du conseil de l'Europe - CDBI
Conseil Supérieur de la Santé (Belgique) - CSS
Danish Council of Ethics
Department of Health - DH
Deutscher Ethikrat
ETSAD (l'évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision)
European cystic fibrosis society - ECFS
Euroscan
Expertise collective de l'INSERM - INSERM
Federal Chancellery
GIN (Guidelines International Network)
Guidelines and Protocols Advisory Committee - GPAC
Haut Conseil de la santé publique - HCSP-i
Haute Autorité de Santé - HAS
Health Council of the Netherlands - GR
Health Economics Resource Centre - University of York - HERC
Human Genetics Society of Australasia - HGSA
IDEAS Economics and Finance Research - Base REPEC - REPEC
International Network of Agencies for Health Technology Assessment - INAHTA
Institut de recherche en santé publique de l'Université de Montréal - IRSPUM
Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI
Institute for Health Economics Alberta - IHE
International Society for Neonatal Screening
National Coordinating Centre for Health Technology Assessment - NCCHTA
National Health and Medical Research Council - NHMRC
National Health Services – NHS
National Health Services Evidence NHS Evidence
National Health Services Scotland - NHS Scotland
National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE
National Institutes of Health - NIH

New Zealand Guidelines Group - NZGG
 New Zealand Health and Disability Ethics Committees
 National Guideline Clearinghouse - NGC
 National Institute for Health and Clinical Excellence Costing tools - NICE Costing tools
 Orphanet
 Prodigy
 Public Health Agency of Canada - Diseases Prevention and Control Guidelines - PHAC
 Réseau d'évaluation en économie de la santé - REES
 Santé Canada
 Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN
 Société Française de Médecine Générale - SFMG
 The Cystic Fibrosis Registry of Ireland - CFRI
 The Netherlands Centre for Ethics and Health
 Tripdatabase
 U.S. Preventive Services Task Force - USPSTF
 UK Newborn Screening Programme Centre
 WHO Ethics and Health

Tableau 25. Stratégie de recherche dans la base de données Medline

Type d'étude / sujet		Période	Nombre de références
	Termes utilisés		
Medline -: Dépistage néonatal mucoviscidose : recommandations & conférences de consensus		01/01/08 – 30/04/14	28
Etape 1	((Genetic Testing OR Mass Screening OR Heterozygote Detection)/de OR (genetic OR screen* OR test OR tests OR testing OR detection* OR diagnos*)/ti OR (Neonatal screening OR newborn infant screening OR Newborn screening)/ti,ab) AND (Cystic Fibrosis/de OR Cystic Fibrosis/ti,ab)) OR (Cystic Fibrosis/genetics OR Cystic Fibrosis/Diagnosis)/de		
ET			
Etape 2	(recommendation* OR guideline* OR statement* OR consensus OR position paper//ti OR health planning guidelines/de OR (practice guideline OR guideline OR Consensus Development Conference OR Consensus Development Conference, NIH)/pt		
Medline	Depistage neonatal mucoviscidose et dosage PAP	Pas de limite - 27/05/14	33
Etape 3	(Cystic Fibrosis/de Cystic Fibrosis/ti,ab)		
ET			
Etape 4	(Pancreatitis associated protein/All fields OR PAP/ti,ab OR pancreati-		

Type d'étude / sujet		Période	Nombre de références
	Termes utilisés		
	tis-associated protein/Supplementary Concept)		
Medline – Informations données par les médecins		01/01/04 30/04/14	- 27
Etape 1			
ET			
Etape 3	(inform* OR counsel* OR advice* OR advis* OR communicat* OR explain*)/ti OR (Communication OR Comprehension OR Physician-Patient Relations OR Counseling OR Directive Counseling OR Professional-Family Relations OR Professional-Patient Relations OR Consumer Health Information OR Nurse-Patient Relations)/de		
Medline –Aspects éthiques		01/01/04 30/04/14	- 117
Etape 1			
ET			
Etape 4	Ethics/de OR (ethic* OR moral* OR deontologic* OR deontology)/ti,ab OR ethics/subheading OR bioethics/subset		
Medline – Croyance		01/01/04 30/04/14	- 17
Etape 1			
ET			
Etape 5	(belief* OR believe* OR faith OR religion OR religious OR doctrine* OR tradition* OR legend* OR myth* OR custom* OR conviction* OR dogma*)/ti OR (Attitude to Health OR Health Knowledge, Attitudes, Practice OR Religion OR Culture OR Public Opinion)/de		
Medline – Conseil génétique		01/01/04 30/04/14	- 131
Etape 1			
ET			
Etape 6	Genetic Counseling/de OR genetic counseling/ti,ab OR geneticist*/ti		

► Résultats

- Nombre de références identifiées : 537 références
- Nombres de références analysées : 87 références
- Nombre de références retenues : references

Annexe 1. Participants

► Les sociétés savantes et associations professionnelles suivantes ont été sollicitées pour l'élaboration de ces recommandations

Association des Épidémiologistes de Langue française

Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE)

Association Nationale des Puéricultrices Diplômées et des Étudiantes (ANPDE)

Collège des Économistes de la Santé

Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF)

Collège National des Sages-Femmes

Conseil National de l'Ordre des Sages-femmes

Société Française de la Mucoviscidose : Fédération Française des Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM)

Fédération Française de Génétique Humaine

Fédération Nationale des Infirmiers

Fédération Nationale des pédiatres néonatalogistes

Société Française de Biochimie et Biologie Moléculaire (SFBBM)

Société Française de Biologie Clinique

Société Française de Dépistage Néonatal (SFDN)

Société Française de Médecine Périnatale

Société Française de Néonatalogie

Société Française de Pédiatrie (SFP)

Société Française de Santé Publique (SFSP)

Vaincre la Mucoviscidose

► Réunion de cadrage

Dr Dominique LESSELIER, adjointe au département Information et prévention, CNAMTS

Mme Leslie PIBOULEAU, HAS

Pr Michel ROUSSEY, président de l'AFDPHE

Mme Véronique RAIMOND, HAS

Pr Jacques SARLES, vice-président de l'AFDPHE

Dr Olivier SCÉMAMA, HAS

► Groupe de Lecture Éthique

- Mme Karine BREHAUX, Espace de réflexion éthique de Champagne-Ardenne (ERECA), Reims
- M. Jean-Marc MOUILLIE, Faculté de médecine, Angers
- M. Lin DAUBECH, Espace de réflexion éthique d'Aquitaine, Bordeaux
- M. Paul-Loup WEIL-DUBUC, Espace de réflexion éthique Ile-de-France, Paris
- Mme Marine GABORIAU, Faculté de droit, Aix-en-Provence

► Groupe de lecture

- Mme Linda AKLOUL, conseillère en génétique, RENNES
- M. Jean LAFOND, Vaincre la Mucoviscidose, PARIS
- Pr Gabriel BELLON, pneumopédiatrie, LYON
- Dr Anne MUNCK, pédiatrie, PARIS
- M. Steve BENARD, économie de la santé, OUL-LINS
- Pr Jean NAVARRO, pédiatrie / Vaincre la Mucoviscidose, PARIS
- Pr François BREMONT, pédiatrie, TOULOUSE
- Dr Elsa PAROT-SCHINKEL, santé publique / épidémiologie, ANGERS
- Dr David CHEILLAN, biologie, BRON
- Dr Gilles RAULT, pédiatrie, ROSCOFF
- Dr Virginie COLOMB-JUNG, pédiatrie / Vaincre la Mucoviscidose, PARIS
- Pr Isabelle SERMET, pédiatrie, PARIS
- Pr Laurent GERBAUD, santé publique, CLERMONT-FERRAND
- Dr Sandrine TOUZET, santé publique / épidémiologie, LYON
- Pr Frédéric HUET, pédiatrie, DIJON
- Dr Laure VALERIO, santé publique, DRAGUIGNAN

Annexe 2. Principaux résultats des études diagnostiques comparatives des stratégies TIR-PAP vs. TIR-ADN

Seules sont prises en compte dans ce tableau les études ayant comparé les résultats des stratégies obtenus dans un échantillon issu de la même population (15, 16, 18, 20).

Auteur	Lieu de l'étude Période Echantillon (n)	Stratégies étudiées	Résultats																																													
Sarles et al. 2014 (18)	France 2010 n=552 915	TIR-PAP TIR1 \geq 50 et PAP \geq 1,8 TIR1 \geq 100 et PAP \geq 0,6 TIR-ADN TIR1 (J3) \geq 55 et TIR _{moy} (J3) \geq 65 et 1 ou 2 mutations Rattrapage : TIR \geq 100 et 0 mutation et TIR J21 \geq 40 <i>Kit du test ADN : 30 mutations</i>	Nombre de cas de mucoviscidose détectés (24 mois de suivi) : 83 (dont 9 iléus méconiaux) ⇒ Prévalence : 1 / 5 950																																													
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Nombre de cas (%)</th> <th>TIR-ADN</th> <th>TIR-PAP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vrai-positifs</td> <td>68/74</td> <td>69/74</td> </tr> <tr> <td>Faux-négatifs</td> <td>6</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Faux-positifs*</td> <td>228</td> <td>869</td> </tr> <tr> <td>Formes frontières</td> <td>12</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Hétérozygotes</td> <td>166</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Sensibilité [IC95%]</td> <td>91,9% [83,2% - 97,0%]</td> <td>93,2% [84,9% - 97,8%]</td> </tr> <tr> <td>VPP [IC95%]</td> <td>27,1% [22,3% - 32,3%]</td> <td>8,6% [6,9% - 10,6%]</td> </tr> <tr> <td>Nombre de tests (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Tests de la sueur</td> <td>313</td> <td>951</td> </tr> <tr> <td>Tests de la sueur négatifs</td> <td>228</td> <td>869</td> </tr> <tr> <td>Tests TIRJ21</td> <td>425</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Tests TIR J21 négatifs</td> <td>361</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Tests PAP</td> <td>—</td> <td>8 487</td> </tr> <tr> <td>Tests ADN</td> <td>2 435</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table>	Nombre de cas (%)	TIR-ADN	TIR-PAP	Vrai-positifs	68/74	69/74	Faux-négatifs	6	5	Faux-positifs*	228	869	Formes frontières	12	5	Hétérozygotes	166	0	Sensibilité [IC95%]	91,9% [83,2% - 97,0%]	93,2% [84,9% - 97,8%]	VPP [IC95%]	27,1% [22,3% - 32,3%]	8,6% [6,9% - 10,6%]	Nombre de tests (%)			Tests de la sueur	313	951	Tests de la sueur négatifs	228	869	Tests TIRJ21	425	—	Tests TIR J21 négatifs	361	—	Tests PAP	—	8 487	Tests ADN	2 435	—
			Nombre de cas (%)	TIR-ADN	TIR-PAP																																											
			Vrai-positifs	68/74	69/74																																											
			Faux-négatifs	6	5																																											
			Faux-positifs*	228	869																																											
			Formes frontières	12	5																																											
			Hétérozygotes	166	0																																											
			Sensibilité [IC95%]	91,9% [83,2% - 97,0%]	93,2% [84,9% - 97,8%]																																											
			VPP [IC95%]	27,1% [22,3% - 32,3%]	8,6% [6,9% - 10,6%]																																											
			Nombre de tests (%)																																													
			Tests de la sueur	313	951																																											
			Tests de la sueur négatifs	228	869																																											
			Tests TIRJ21	425	—																																											
Tests TIR J21 négatifs	361	—																																														
Tests PAP	—	8 487																																														
Tests ADN	2 435	—																																														
<i>Notes. * Nouveau-nés avec un résultat négatif au test de la sueur, c'est-à-dire qui ne présentaient ni de forme classique, ni de forme frontière, ni d'iléus</i>																																																
Vernooij-van Langen et al. 2012.	Pays-Bas 2008 et 2009	TIR-PAP TIR1 \geq 60 et PAP \geq 3,0 TIR1 \geq 100 et PAP \geq 1,6	Nombre de cas de mucoviscidose détectés (16 mois de suivi) : 24 (dont 4 iléus méconiaux) ⇒ Prévalence : 1 / 6 062																																													
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Nombre de cas (%)</th> <th>TIR-ADN-</th> <th>TIR-PAP</th> <th>TIR-PAP-ADN-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Nombre de cas (%)	TIR-ADN-	TIR-PAP	TIR-PAP-ADN-																																									
			Nombre de cas (%)	TIR-ADN-	TIR-PAP	TIR-PAP-ADN-																																										
<i>Notes. * Nouveau-nés avec un résultat négatif au test de la sueur, c'est-à-dire qui ne présentaient ni de forme classique, ni de forme frontière, ni d'iléus</i>																																																

Auteur	Lieu de l'étude Période Echantillon (n)	Stratégies étudiées	Résultats			
(15)	n=145 499	<p>TIR-ADN-séquençage TIR1 ≥ 60 et 2 mutations</p> <p>TIR-PAP-ADN-séquençage TIR1 ≥ 60 et PAP ≥ 3,0 et 2 mutations TIR1 ≥ 100 et PAP ≥ 1,6 et 2 mutations</p> <p><i>Kit du test ADN : 36 mutations</i> <i>Réalisation d'un séquençage du gène si une seule mutation est détectée</i></p>		séquençage		séquençage
			Vrai-positifs	20	19	19
			Faux-négatifs	0	1	1
			Faux-positifs	0	146	0
			Formes frontières	13	4	3
			Hétérozygotes	67	0	8
			Sensibilité [IC95%]	100% [80,0% - 100%]	95,0% [73,1% - 99,7%]	95,0% [73,1% - 99,7%]
			VPP [IC95%]	64,9% [47,4% - 79,3%]	12,3% [7,9% - 8,4%]	97,5% [66,5% - 96,7%]
			Nombre de tests (%)			
			Tests de la sueur	37	171	24
			Tests PAP	—	1 493	1 493
			Tests ADN	1 493	—	171
			Séquençage	72	—	13
Krulisova et al. 2012 (20)	République Tchèque 08/2009 – 01/2011 n=106 522	<p>TIR-PAP TIR ≥ 50 et PAP ≥ 1,8 TIR ≥ 100 et PAP ≥ 1</p> <p>TIR-ADN TIR1 ≥ 65 et 1 ou 2 mutations Rattrapage : TIR1 ≥ 200 et 0 mutation et TIR2 (J≤42) ≥ 50 ou TIR2 (J>42) ≥ 30</p> <p>TIR-PAP-ADN TIR ≥ 50 et PAP ≥ 1,8 et 1 ou 2 mutations TIR ≥ 100 et PAP ≥ 1 et 1 ou 2 mutations</p> <p><i>Kit du test ADN : 32/50 mutations</i></p>	Nombre de cas de mucoviscidose détectés (suivi : NR) : 21 (nombre d'iléus méconiaux : NR) ⇒ Prévalence : 1 / 5 072			
			Nombre de cas	TIR-ADN	TIR-PAP	TIR-PAP-ADN
			Vrai-positifs*	19/21	16/21	15/21
			Faux-négatifs	2	5	6
			Faux-positifs	99 **	188	8
			Formes frontières	2	0	0
			Hétérozygotes	55	0	0
			Sensibilité [IC95%]	90,48% [NR]	76,19% [NR]	71,42% [NR]
			VPP [IC95%]	16,10% [NR]	7,84% [NR]	62,50% [NR]
			Nombre de tests			
			Tests de la sueur (réalisés/indiqués***)	72/77	204/260	24/27
			Tests répétés de la TIR	47	0	0
			Tests PAP	—	3 155	3 155

Auteur	Lieu de l'étude Période Echantillon (n)	Stratégies étudiées	Résultats				
			Tests ADN	1 158	—	260	
Sommerburg et al. 2010 (16)	Allemagne Région sud-ouest (centre de Heidelberg) n=73 759 20 mois d'inclusion à partir de 2008	<p>TIR-PAP TIR1 ≥ 99^{ème} percentile (≈ 60-70) et PAP ≥ 1,0 Rattrapage : TIR1 ≥ 99,9^{ème} centile</p> <p>TIR-ADN TIR1 ≥ 99^{ème} percentile (≈ 60-70) et 1 ou 2 mutations Rattrapage : TIR1 ≥ 99,9^{ème} centile Kit du test ADN : 4 mutations</p> <p>TIR-PAP (seuil défini a posteriori) TIR1 ≥ 99^{ème} percentile (≈ 60-70) et PAP ≥ 0,9 Rattrapage : TIR1 ≥ 99,9^{ème} centile</p>	Notes. * les auteurs incluent dans le calcul du nombre de faux-positifs, les nouveau-nés ayant eu un dosage répété de la TIR et pour lesquels le test de la sueur était négatif, ** dont 76 après un test ADN ayant identifié 1 ou 2 mutations et 1 après un test répété de la TIR, NR : non rapporté, ***patients décédés ou ne s'étant pas présentés au test				
			Nombre de cas de mucoviscidose détectés (suivi : NR) : 14 (nombre d'iléus méconiaux : NR) ⇒ Prévalence : 1 / 2 500 (forte imprécision de l'estimation)				
			Nombre de cas (%)	TIR-ADN	TIR-PAP	TIR-PAP (seuil défini a posteriori)	
			Vrai-positifs	10/14	12/14	13/14	
			Faux-négatifs	4	2	1	
			Faux-positifs	46	86	99	
			Formes frontières	NR	NR	NR	
			Hétérozygotes	35 (0,05%)	0	0	
			Sensibilité [IC95%]	71,4% [47,8% - 95,1%]	85,7% [67,4% - 99,9%]	92,8% [79,4% - 99,9%]	
			VPP [IC95%]	17,9% [7,8% - 27,8%]	12,2% [5,8% - 18,7%]	11,6% [5,7% - 17,5%]	
Nombre de tests (%)							
Tests de la sueur	56	98	112				
Tests PAP	—	632	632				
Tests ADN	632	—	—				

Notes : Dosages PAP et TIR exprimés en µg/l Résultats rapportés hors iléus et formes frontières, VPP : Valeur prédictive positive, IC95% : Intervalle de confiance à 95%, NR : Non rapporté

Annexe 3. Analyse complémentaire des performances de la stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage par rapport à la stratégie actuelle TIR-ADN

Au regard du nombre de cas de formes classiques (FC) dépistés, y a-t-il une perte de chance avec la stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage par rapport à la stratégie TIR-ADN actuelle ?

D'après l'étude de Sarles et al., la stratégie TIR-ADN détecte 68/74 cas de FC ; IC¹⁵ [54-84].

La stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage détecte 65/74 cas de FC ; IC [50-82].

La question est de savoir dans quelle mesure la différence observée de 3 cas de FC sur 5 890 tests de la TIR à J3 positifs (TIR₁>55 µg/l), qui est donc soumise à des fluctuations d'échantillonnage, permet de conclure à une différence « significative ».

Deux approches sont explorées :

TIR-ADN est-elle supérieure à TIR-PAP-ADN sans rattrapage ? [test de supériorité]

TIR-PAP-ADN sans rattrapage est-elle non-inférieure à TIR-ADN ? [test de non-infériorité]

1) Peut-on dire que TIR-ADN est meilleure que TIR-PAP-ADN sans rattrapage ?

Le tableau de contingence entre les deux stratégies est le suivant :

		TIR-ADN		
		FC	autre	Total
TIR-PAP-ADN sans rattrapage	FC	a	b	65
	autre	c	d	5825
	Total	68	5822	5890

b : nombre de cas de FC dépistés par TIR-PAP-ADN sans rattrapage non dépistés par TIR-ADN

c : nombre de cas de FC dépistés par TIR-ADN non dépistés par TIR-PAP-ADN sans rattrapage

Dans ce cas, le test à réaliser pour décider s'il y a une différence « significative » entre les deux stratégies est un test de McNemar qui nécessite de calculer la statistique $(b-c)/2(b+c)$. Cette statistique suit une loi du Chi-deux à 1 degré de liberté sous l'hypothèse nulle d'égalité de performances des deux stratégies. La valeur de la statistique sera donc comparée à la valeur seuil de 3,84.

Les données utilisées dans l'analyse ne permettent pas de calculer exactement les valeurs de b et c pour faire le test. On regarde simplement s'il y a des valeurs de b, c conformes à cette table et qui mènent à rejeter l'hypothèse de mêmes performances. D'après les données, la différence entre b et c doit toujours être de 3 (dans le sens $c=b+3$), donc la statistique de McNemar vaut $9/(2b+3)$. Cette statistique est donc toujours inférieure ou égale à 3. Il n'y a donc aucune confirmation pour laquelle cette différence serait jugée « significative ».

Conclusion : au vu des données, il n'y a pas possibilité de dire que la stratégie TIR-ADN est meilleure que la stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage (i.e. on ne rejette pas l'hypothèse nulle que les performances sont égales).

¹⁵ IC : Intervalle d'incertitude à 95% construit à partir des résultats des simulations de l'analyse probabiliste

2) Peut-on dire que la stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage est non inférieure à TIR-ADN ?

La seconde approche consiste à procéder en « non-infériorité » : quelle perte (Δ) serait-on prêt à concéder en disant cependant que la stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage est non inférieure à la stratégie actuelle ? Ceci peut se juger en calculant l'intervalle de confiance de la différence de performance qui doit être inférieure à Δ (en valeur absolue).

Idéalement, la valeur de Δ doit être choisie a priori. Ici, on se contentera de montrer à partir de quelle différence consentie on aurait conclu à la non-infériorité de la nouvelle stratégie.

D'après Tango et al. (Stat Med 1998 ; 17 :891-908), l'intervalle de confiance à 95% non conditionnel a de bonnes propriétés de couverture dans ce cas de figure. Il se calcule suivant la formule suivante :

$$\frac{b - c}{n} + / - \frac{1.96}{n} \sqrt{b + c - \frac{(b - c)^2}{n}}$$

La borne inférieure de l'intervalle de confiance est toujours inférieure à 0 et la borne supérieure toujours supérieure à 0. Plus la corrélation est faible entre les deux stratégies (i.e. ce ne sont pas les mêmes nouveau-nés qui sont classés FC par les deux stratégies), plus cet intervalle est large.

Dans la situation la plus favorable à TIR-PAP-ADN sans rattrapage ($b=0$ et $c=3$) – celle où la différence est la plus faible –, l'intervalle de confiance à 95% de la différence TIR-PAD-ADN sans rattrapage et TIR-ADN est

[-0,07% ; 0,109%]. Il est centré sur une valeur de 0,05%.

Si la borne Δ est inférieure à 0,109%, c'est-à-dire si l'on veut manquer moins d'une FC sur 917 personnes TIR1 positifs à J3 entre les deux stratégies, alors il n'aurait jamais été possible, au vu des données, de dire que la stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage est « non inférieure » à la stratégie actuelle.

Dans l'étude de Sarles et al., la probabilité d'avoir un test de la TIR à J3 positif était de 5 890 sur 552 915 nouveau-nés dépistés au total, soit 1,07%. Rapporté au nombre de naissances annuel en France ($n=800\ 000$), le nombre de tests de la TIR à J3 positifs est donc de l'ordre de 8 500.

Ceci correspond donc à manquer 9 cas de FC par an ($8\ 500 / 917$).

En conclusion :

A partir des données rapportées dans l'étude de Sarles et al., qui a servi de base à ce travail de comparaison des stratégies :

- Il n'est pas possible de montrer que la stratégie TIR-ADN est meilleure que la stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage (test pour la différence non significatif).
- La stratégie TIR-PAP-ADN sans rattrapage n'est jamais non inférieure à la stratégie TIR-ADN si la perte de chance maximum consentie est de 9 cas de forme classique de mucoviscidose par an.

Annexe 4. Synthèse des arguments éthiques : grille d'analyse

Thème	Principe	Acteurs	Valeur de référence	Arguments	Impact du passage à TIR/PAP
Recours à un test génétique	Autonomie	Parents	Consentement	Consentement informé difficile à obtenir : En général dès qu'il s'agit d'un dépistage de masse. D'autant dans le cadre du dépistage de la mucoviscidose car très peu de nouveau-nés subiront effectivement un test génétique et que la demande intervient juste après la naissance.	Le passage à TIR/PAP lève l'obligation légale du recueil du consentement, mais une démarche consistant à ne plus informer les parents contreviendrait au principe d'autonomie. D'un point de vue éthique, l'importance d'informer les parents et les problèmes que cela soulève persistent.
	Justice	Nouveau-né	Inégalité sociale	Choix des mutations pourrait être inéquitable vis-à-vis de certaines sous-populations en fonction de leur origine ethnique.	Le passage à TIR/PAP réduit le risque d'inégalité sociale.
Identification d'hétérozygotes	Bienfaisance	Nouveau-né	Bénéfice	A long terme, l'information peut lui être utile, mais absence de preuve que l'enfant ait l'information et qu'il la considère comme utile.	Le passage à TIR/PAP ne donne plus accès à l'information sur le statut génétique pouvant être utilisée par l'enfant plus tard, par les parents et la famille élargie. Le passage à TIR/PAP pourrait représenter une perte de chance pour un parent dont l'orientation diagnostique aurait pu être facilitée par la révélation de la présence d'une mutation dans la famille (cas rares).
		Ses parents	Bénéfice	Cette information donne aux parents accès au conseil génétique → perçu positivement ; une partie d'entre eux font effectivement un dépistage en vue de la conception d'un futur enfant.	
		Sa famille	Bénéfice	Eventuellement, une information utile dans le cadre de projets parentaux. Perception des familles non documentée et les données montrent que l'accès au conseil génétique n'est pas systématique. Orientation diagnostique pour certains membres de la famille (cas très rares).	
	Non-Malfaisance	Nouveau-né	Vulnérabilité, estime de soi, bien-être et qualité des relations	A court terme, risques de stigmatisation, d'instrumentalisation et d'impact sur la relation parents-enfant évoqués → les études ne semblaient pas confirmer leur survenue sans toutefois qu'ils puissent être totalement exclus (cf. qualité des études). A long terme, risques évoqués d'impact sur la relation parents-enfant, l'estime de soi, la réalisation de soi et en termes d'anxiété → aucune étude ne permet d'évaluer ces risques	Le passage à TIR/PAP est neutre du point de vue de la non-malfaisance si l'information n'a pas d'impact négatif sur l'enfant et positif si l'information a un impact négatif pour l'enfant.

Thème	Principe	Acteurs	Valeur de référence	Arguments	Impact du passage à TIR/PAP
Autonomie		Ses parents	Bien-être psychologique, Qualité des relations.	Anxiété liée à l'état de santé de l'enfant. Anxiété liée à la transmission de l'information et impact potentiellement négatif sur les relations familiales. Anxiété liée aux choix reproductifs futurs. → Risques psychologiques mal évalués et dépendant de l'accompagnement et de la qualité de l'information proposés aux parents.	Le passage à TIR/PAP limite le risque d'impact psychologique négatif suscité par la connaissance du statut d'hétérozygote de leur enfant.
		Sa famille	Bien-être psychologique, Qualité des relations.	Position de la famille au sens large non représentée dans la littérature. Par extension, les arguments relatifs l'anxiété peuvent être appliqués à l'ensemble de la famille, mais à un moindre degré.	Le passage à TIR/PAP est neutre du point de la non-malfaisance si l'information n'a pas d'impact négatif sur la famille et positif si elle en a.
		Nouveau-né	Autodétermination informationnelle, dignité, liberté de choix	Le nouveau-né est, dans une certaine mesure, instrumentalisé. Devenu adulte, il peut recevoir une information à laquelle il n'a pas consenti. Cette information lui offre une plus grande liberté de choix dans le cadre de ses projets de reproduction.	Le passage à TIR/PAP préserve l'enfant d'une potentielle instrumentalisation. Le passage à TIR/PAP préserve l'autodétermination future de l'enfant et le droit de ne pas savoir de la famille.
		Ses parents	Consentement, responsabilité, liberté de choix	Non-respect de l'autonomie des parents : ils ne peuvent pas faire valoir leur droit de ne pas savoir et double consentement complexe à mettre en œuvre. Inciter les parents à être testés dans cette situation particulière tout en limitant l'accès au dépistage prénatal par ailleurs ne favorise pas la liberté de choix des familles en général. Les parents se retrouvent face à la lourde responsabilité de transmettre l'information à leur enfant et à leurs proches. L'information obtenue sur leur propre statut génétique offre une plus grande liberté de choix aux parents dans le cadre d'un futur projet parental.	Le passage à TIR/PAP n'impose pas de donner d'information sur la découverte d'une éventuelle hétérozygotie en amont du dépistage. Le passage à TIR/PAP lève la responsabilité des parents en matière de transmission de l'information génétique à l'enfant et à la famille. Le passage à TIR/PAP réduit la liberté de choix sur un futur projet parental puisqu'il ne donne pas accès au conseil génétique.
		Sa famille	Consentement, liberté de choix	Aucune garantie que les membres de la famille puissent faire valoir un droit à ne pas savoir. L'information obtenue sur leur propre statut génétique offre une plus grande liberté de choix dans le cadre d'un futur projet parental.	Le passage à TIR/PAP lève une ambiguïté sociale qui incite certains à être testés tout en limitant l'accès aux autres, ce qui pourrait ne pas favoriser la liberté de choix en général.

Thème	Principe	Acteurs	Valeur de référence	Arguments	Impact du passage à TIR/PAP
	Justice	Société	Equité, accessibilité aux soins	Inéquité en termes d'accès aux soins entre les dépistés hétérozygotes et les autres. Inéquité dans l'allocation des ressources financières et humaines par rapport aux couples présentant un risque identique ou supérieur.	TIR/PAP plus équitables en termes : d'accessibilité à l'information ; d'allocation des ressources en conseil génétique et financière.
Faux positifs (hors hétérozygotes simples)	Non-malfaisance	Parents du nouveau-né	Bien-être psychologique	Anxiété très forte pendant la réalisation des tests	Le passage à TIR/PAP pourrait augmenter le nombre de faux-positifs = désavantage éthique par rapport à TIR/ADN → appel à la vigilance éthique : améliorer l'accompagnement et l'information.
		Nouveau-né	Qualité des relations	Selon la durée et l'intensité de l'anxiété ressentie par les parents, la relation avec l'enfant pourrait être affectée.	
Identification des formes frontières et diagnostics incertains	Bientaisance	Nouveau-né	Bénéfice	Permet une prise en charge précoce en cas de survenue de symptôme, mais un suivi qui pose question.	Le passage à TIR/PAP présente un inconvénient si les cas non identifiés se révèlent présenter des symptômes ou évoluer vers une forme classique ; il présente un avantage dans le cas inverse.
		Ses parents	Bénéfice	Eviter l'anxiété liée à l'errance diagnostique en cas de survenue de symptômes.	
	Non-Malfaisance	Nouveau-né	Vulnérabilité, Qualité des relations	La prise en charge médicale potentiellement lourde et les incertitudes sur l'évolution de la maladie pourraient affecter la perception de l'enfant et de son entourage sur son état de santé. + question des choix parentaux futurs (cf. hétérozygotie)	
		Ses parents	Bien-être psychologique	L'incertitude pourrait être une source d'anxiété importante et pourrait également affecter les choix concernant la venue d'autres enfants.	
	Autonomie	Parents	Consentement, Liberté de choix	Favoriser l'autonomie des parents en expliquant la possibilité de diagnostics incertains lors du recueil du consentement et en offrant le choix entre plusieurs modes de prise en charge.	Le passage à TIR/PAP ne remet pas en cause l'intérêt de définir les procédures qui favorisent l'autonomie de choix des enfants et de leurs parents.
		Nouveau-né	Liberté de choix	Favoriser l'implication de l'enfant dans le choix de sa prise en charge.	
	Justice	Nouveau-né	Equité	Allouer des ressources à la prise en charge d'enfants ne présentant pas de symptôme est injuste vis-à-vis des enfants malades.	Le passage à TIR/PAP est plus équitable dans la répartition des moyens → Argument à confirmer en fonction du nombre de dépistages évités.

Annexe 5. Fiche descriptive

Évaluation en santé publique	Évaluation de la pertinence d'intégrer le dosage de la PAP dans le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose
Méthode de travail	Évaluation en santé publique
Date de mise en ligne	
Date d'édition	/
Objectif(s)	
Professionnel(s) concerné(s)	
Demandeur	CNAMTs et AFDPHE
Promoteur	
Pilotage du projet	
Participants	
Recherche documentaire	
Auteurs de l'argumentaire	Leslie Pibouleau, Véronique Raimond, Cléa Sambuc
Validation	Février 2015
Autres formats	
Documents d'accompagnement	

~



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