

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(*)



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Note de cadrage - mars 2014

I - SAISINE

A) Demandeur et intitulé de la demande

La Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) et l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (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.

B) Origine de la demande

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 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 permet d'envisager la présente évaluation.

C) Enjeux de la demande

Les enjeux de la demande sont multiples et comprennent :

➤ Des enjeux éthiques

Ce sont les principaux enjeux de la demande. En effet, le recours à la biologie moléculaire dans la stratégie de dépistage actuelle conduit à l'identification d'une part, de porteurs sains hétérozygotes pour la maladie et d'autre part, de nouveau-nés porteurs de formes frontalières dont les manifestations cliniques apparaîtront éventuellement plus tardivement. L'identification de ces enfants n'est pas l'objectif principal du programme de dépistage et ses conséquences sont mal évaluées.

De plus, le recours à la biologie moléculaire soulève la question du choix des mutations recherchées. En effet, plus de 1 000 mutations du gène CFTR sont actuellement connues, et le type ainsi que la fréquence des mutations possibles de ce gène varient selon l'origine géographique des sujets (1). Le kit utilisé en France permet de couvrir aujourd'hui 80 à 85 % des mutations présentes dans le pays (2). Néanmoins, en fonction de l'évolution des origines géographiques de la population française, il peut y avoir un risque d'inadéquation du panel de mutations du kit aux caractéristiques génétiques de la population, d'où un enjeu d'équité au regard de la sensibilité de la stratégie dans différents sous-groupes de la population.

➤ Des enjeux professionnels

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

(*) Nous remercions la Haute Autorité de Santé de nous avoir autorisés à reproduire ce texte. Ce document est consultable sur le site www.has-sante.fr rubrique *Évaluation & recommandation*.

➤ Des enjeux financiers

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

➤ Enjeux d'organisation des soins

Ils sont liés à l'implication des laboratoires spécialisés en biologie moléculaire ainsi qu'à la nécessité de recueillir un consentement écrit des deux parents dans le cas d'un test génétique.

D) Impact attendu de la demande

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

II - CONTEXTE

A) La mucoviscidose

La mucoviscidose est une maladie génétique à transmission autosomique récessive, perturbant le 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 (3).

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'ils soient homozygotes (porteur de la même mutation sur les deux allèles du gène CFTR) ou hétérozygotes (porteur de deux mutations différentes). Chez les sujets atteints, la carence en protéine CFTR fonctionnelles 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. Les cas les plus graves 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 classiques¹, d'une part et les formes dites atypiques, modérées ou frontalières (4, 5)², d'autre part.

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 phé-

notype est complexe et fait encore l'objet de nombreuses recherches. La caractérisation génotypique des patients n'a aujourd'hui que peu d'incidence sur les traitements proposés, ceux-ci étant encore essentiellement ciblés sur les conséquences cliniques de la maladie.

B) Traitement et survie

Il n'existe pas en 2013 de traitement curatif de la mucoviscidose. Les traitements actuels sont symptomatiques et ciblent principalement les atteintes bronchopulmonaires 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 forme classique de la maladie, et d'autre part de la prise en compte, dans le calcul de cette espérance de vie, de formes modérées de la mucoviscidose plus fréquemment diagnostiquées à l'âge adulte.

Le dépistage permet de diagnostiquer précocement la maladie et d'assurer la prise en charge précoce des enfants atteints dans les centres cliniques spécialisés (les CRCM : Centres de Ressources et de Compétences sur la Mucoviscidose). Cet intérêt est particulièrement important pour les malades atteints de forme classique.

C) Le dépistage de la mucoviscidose

1) Les tests de diagnostic et de dépistage

Les patients atteints de mucoviscidose présentant une teneur accrue en sodium et en chlore dans leur sueur, un « test de la sueur » est utilisé pour diagnostiquer la mucoviscidose. Ce test est réalisé pour tous les nouveau-nés avec un iléus méconial.

¹ Mucoviscidose « forme classique » : définie chez un nouveau-né hypertrypsinémique ayant un test de la sueur élevé (≥ 60 mmol/L de chlorures) et/ou l'identification de 2 mutations CFTR sévères.

² Mucoviscidose « formes atypiques/frontière/atypique » : définie chez un nouveau-né hypertrypsinémique ayant un test de la sueur < 60 mmol/L de chlorures avec 2 mutations du gène CFTR, dont au moins une ne figure pas dans le panel des mutations sévères.

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
 - Un test de détection de la trypsine immunoréactive (TIR), un marqueur sanguin d'une atteinte pancréatique. Son dosage, qui se fait à partir de gouttes de sang séché recueillies lors des premiers jours de vie, fournit une information sur le risque de mucoviscidose, mais l'augmentation 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 % (3).
 - Un test de détection 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 prélevée à la naissance.
- ◆ Un test génétique de recherche des mutations du gène CFTR. Le nombre et la nature des mutations recherchées sont variables selon les tests disponibles.

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 dosage de la TIR est effectué en première intention.

2) Le dépistage de la mucoviscidose en France

Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose a été instauré en France en avril 2002. L'AFDPHE est en charge 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 repose sur une séquence de trois tests : un test biologique de dosage de la TIR, un test génétique de recherche des mutations du gène CFTR et un test de la sueur ; ce dernier test permettant de confirmer le diagnostic de mucoviscidose. Sont considérés atteints de la mucoviscidose les nouveau-nés ayant deux mutations du gène CFTR et ceux ayant un test de la sueur positif (quel que soit le nombre de mutations).

L'algorithme détaillé est le suivant (Figure 1) : dans un premier temps a lieu le dosage de la TIR au 3^{ème} jour de vie. Si ce premier dosage révèle une valeur supérieure à un seuil de 65 µg/l, une recherche des mutations du gène CFTR est effectuée. La recherche s'effectue sur les 23 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, les nouveau-nés ayant

un dosage de la TIR au 3^{ème} jour supérieur à 100 µg/l, mais pour lesquels l'analyse génétique n'a pas repéré de mutation ou n'a pas pu être réalisée faute de consentement, sont re-convoqués pour un nouveau dosage de la TIR à 21 jours. Si ce dosage est supérieur à 40 µg/l, alors, un test de la sueur est réalisé.

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 du est par conséquent à l'étude (3).

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 %).

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 (87,0 %) (respectivement 138 et 86,0 % en moyenne annuelle) et 18 formes frontières (12,9 %) (respectivement 22 et 12,9 % en moyenne annuelle) (3).

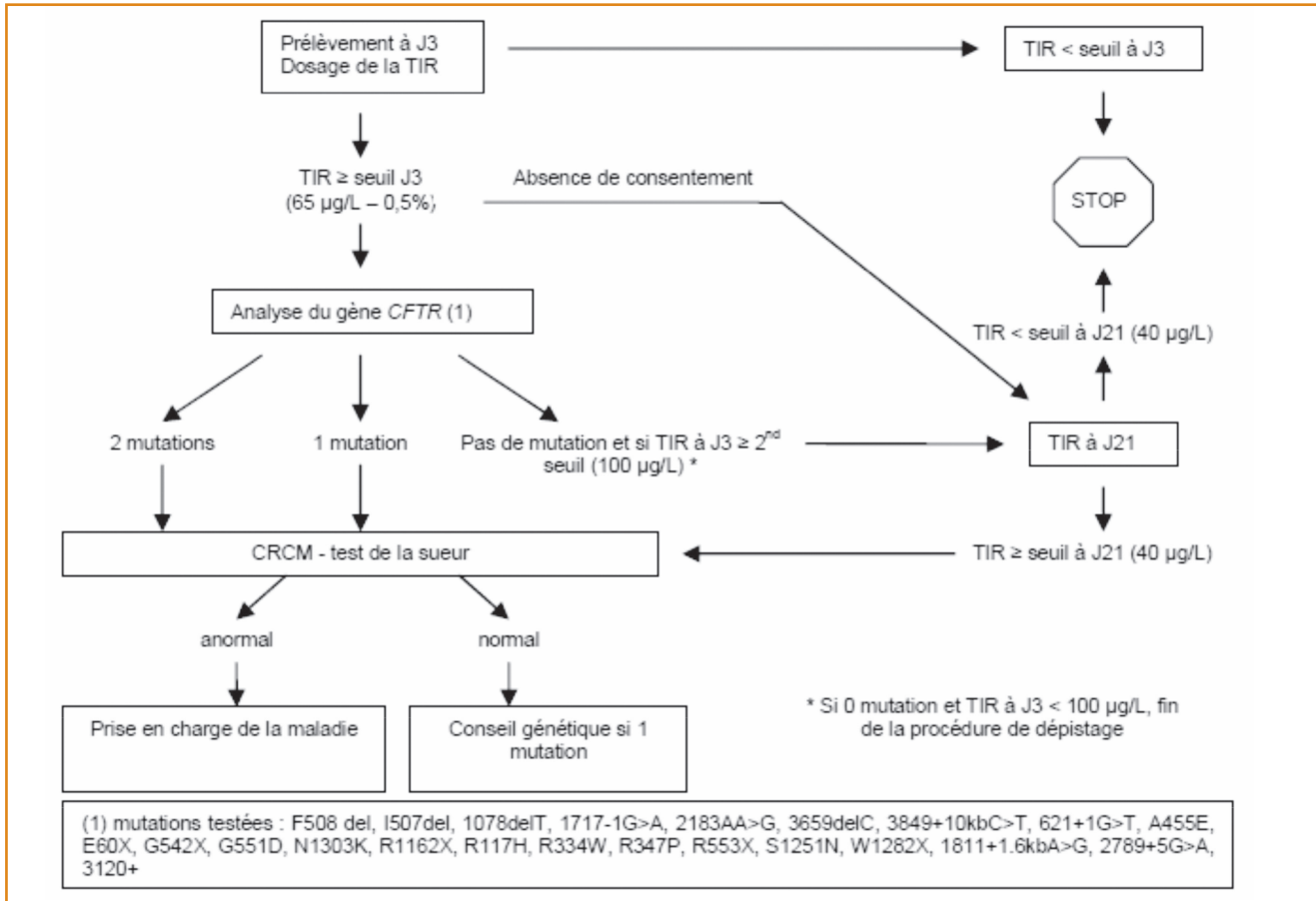
La valeur prédictive positive de la stratégie de dépistage est de 29 % (soit 140 malades sur 479 tests de la sueur).

En ce qui concerne le nombre de faux-négatifs, ce calcul nécessite un certain recul par rapport à l'année de naissance des enfants. 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 % (22/657) sur la période 2002-2005 avec un âge médian au diagnostic de 10,5 mois.

3) Les programmes de dépistage à l'étranger

Dans l'état des lieux publié en 2009 par la HAS, tous les programmes comprenaient une mesure de la TIR comme première étape, avec un seuil de TIR variant d'un programme à l'autre. La différence entre les programmes venait ensuite, de l'intégration ou non d'une recherche de mutations génétiques. Pour un premier groupe, majoritaire, de programmes, celle-ci était une composante majeure de la stratégie ; le choix des mutations recherchées variant d'un programme à l'autre. La recherche de

Fig.1 - Algorithme du dépistage en 2008 (issu du rapport HAS 2009).



mutation intervenait le plus fréquemment après la première mesure de la TIR. Dans certains cas, une seconde mesure de la TIR était réalisée avant la recherche de mutations (Espagne, certaines régions d'Italie). Un deuxième groupe de programmes n'incluait pas de recherche ADN dans la démarche de dépistage. La recherche de la maladie était alors fondée sur une seconde mesure de la TIR (certains états des États-Unis, Autriche, certaines régions d'Italie), une analyse du méconium (certaines régions d'Italie), un test de la sueur directement réalisé après le premier dosage de la TIR (Sardaigne). L'association TIR et PAP était à l'étude aux Pays-Bas.

D) Les problèmes connexes au recours au test génétique

La stratégie actuelle de dépistage couplant un test de dosage de la TIR à un test génétique de recherche des mutations a montré son efficacité, mais pose certains problèmes d'ordre éthique.

◆ **L'identification de nouveau-nés porteurs sains**, c'est-à-dire de sujets porteurs d'une seule mutation (hétérozygotes), qui ne développeront jamais la maladie. Cette information incidente conduit à une multiplication des besoins en conseil génétique. Du fait de l'incertitude qu'elle génère et de sa difficulté de compréhension, elle peut être la source d'une inquiétude et être à l'origine d'une recherche de mutations dans la famille, dépassant alors

les objectifs actuels du dépistage systématique. Les questions qui se posent sont celles du bénéfice du dépistage pour les enfants concernés, de l'équité vis-à-vis des hétérozygotes non dépistés, et de l'information fournie aux parents.

• Bilan AFDPHE 2012 : n = 255

◆ **L'identification de nouveau-nés porteurs de formes frontalières** de la maladie, c'est-à-dire d'enfants asymptomatiques, porteurs de deux mutations dont une n'ayant qu'un faible effet délétère, avec un test négatif à la sueur et pour lesquels le développement de la maladie est incertain. Le rapport bénéfice/effets délétères du dépistage néonatal pour ces enfants est incertain, compte tenu de la lourdeur du protocole de prise en charge d'une mucoviscidose classique et d'une éventuelle stigmatisation des enfants concernés³.

³ Bilan AFDPHE 2012 : « il reste pour l'instant difficile de donner un avis définitif sur l'utilité de repérer les formes frontalières/atypiques ; ce sujet fait toujours actuellement débat dans la littérature, car la plupart des nouveau-nés resteront peu ou pas symptomatiques, mais certains repérés par le dépistage ont pu évoluer vers des formes classiques ultérieurement. »

Rapport HAS 2009 : « D'après le groupe de travail, les nouveau-nés atteints de forme frontalière de la mucoviscidose ne tirent aucun bénéfice du dépistage néonatal. Dès lors, il apparaît que l'identification de nouveau-nés porteurs d'une forme modérée de la maladie est un effet négatif du dépistage. Les effets éventuels délétères du dépistage de ces enfants (stigmatisation, prise en charge thérapeutique lourde dès les premières années de vie notamment), ne sont pas évalués. »

- Bilan AFDPHE 2012 : n = 18

La décision de suppression de la mutation R117H du kit, rapportée par l'AFDPHE dans son dernier bilan éviterait la détection de 6 (33 %) de ces 18 nouveau-nés porteurs de formes frontalières.

◆ **La re-convocation à 21 jours des nouveau-nés ayant eu un dosage de la TIR à 3 jours très élevé**, mais pour lesquels le test génétique a été négatif (n = 634/3 866) ou n'a pas pu être réalisé faute de consentement des parents (n = 85/3 951, soit 2,2 % des enfants avec un dosage de TIR élevé).

- Bilan AFDPHE 2012 : n = 664 dont 3 avec un test positif de la sueur

Dans la mesure où la plupart des problèmes connexes au dépistage sont liés au test génétique, il soulève la question de l'opportunité d'une stratégie de dépistage sans biologie moléculaire. En effet, l'association du dosage de la PAP au dosage de la TIR, si elle s'avère performante, permettrait de répondre en partie aux questions éthiques liées à la recherche de mutations chez de nombreux nouveau-nés.

III - ANALYSE DE LA DEMANDE

A) Pertinence de l'évaluation

La pertinence du sujet de la demande avait été relevé par la HAS dans son rapport de 2009, qui dressait un état des lieux du programme de dépistage : « la HAS recommande d'évaluer l'intégration d'une stratégie de dépistage incluant la mesure couplée de la PAP et de la TIR dans le programme de dépistage néonatal dès que les résultats de l'étude mesurant simultanément la TIR et la PAP à J3 et prévue sur l'ensemble des nouveau-nés sur une année de dépistage en France seront disponibles. »

B) Faisabilité de l'évaluation

1) Stratégies de la recherche documentaire

La recherche documentaire a été focalisée sur les documents relatifs au test de PAP, sans limite de temps.

La recherche MEDLINE a été effectuée le 23/10/2013 avec les mots clés : Pancreatitis associated protein[All fields] OR PAP[title/abstract] OR "pancreatitis-associated protein" [Supplementary Concept] AND "Cystic Fibrosis" [Mesh] OR "Cystic Fibrosis"[title/abstract].

Cette recherche a été complétée par une recherche de la littérature grise et par une consultation des sites internet institutionnels.

2) Résultats de la recherche documentaire

Les études disponibles sur la stratégie TIR-PAP incluent :

- ◆ 10 études cliniques
 - 5 études comparant les performances des stratégies TIR-PAP vs. TIR-ADN (dont l'étude française de Giorgi R. 2012, étude non publiée) (6-9) ;

- 1 analyse rétrospective, réalisée à partir des données de 2 des études pré-citées, comparant les performances de différentes stratégies TIR-PAP (10) ;
- 1 étude non-comparative évaluant la stratégie PAP-TIR (11) ;
- 3 études sur le marqueur PAP (12-14).

◆ 2 études coûts-efficacité

- 1 étude menée en France (Seror V. 2012, étude non publiée) ;
- 1 étude au Québec (15).

Au total, la recherche documentaire a permis d'identifier 7 nouvelles études par rapport au rapport de la HAS de 2009, dont 2 études médico-économiques.

Les informations disponibles sur les programmes de dépistage néonatal de la mucoviscidose incluent :

◆ 5 rapports d'évaluation

- Rapport de la Belgique (2010) : « Faut-il un dépistage néonatal de la mucoviscidose en Belgique ? » (16) ;
- Rapport des Pays-Bas (2010) : « Neonatal screening for cystic fibrosis » (17) ;
- Rapport du Québec (2012) : « Enjeux liés au diagnostic et à la prise en charge initiale des enfants atteints de la fibrose kystique au Québec », par l'institut national de santé publique du Québec (18) ;
- Rapport de l'Espagne (2012) : « Cribado neonatal de la fibrosis quística » comprenant un résumé en anglais (19) ;
- Évaluation rapide (2012) de l'agence canadienne Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (20).

◆ Bilan d'activité 2012 de l'AFDPHE

- ◆ Rapport 2012 du programme de dépistage en Irlande : *National Newborn Bloodspot Screening Programme*
- ◆ Bulletin de la *European Cystic Fibrosis Society* (ECFS), Oct 2013 : compte-rendu de la réunion annuelle du groupe de travail « Neonatal screening »
- ◆ 1 article décrivant le programme de dépistage en Suisse (21)
- ◆ 1 article rapportant le programme mis en place aux Pays-Bas (22)
- ◆ 1 article de revue des différents programmes (23)

IV - OBJECTIFS DE L'ÉVALUATION

A) Questions d'évaluation

La question principale est celle de la pertinence de l'introduction du dosage de la PAP dans le programme de dépistage.

Nous proposons d'aborder cet objectif général à travers deux questions :

- ◆ Quels seuils doivent être retenus pour les dosages de la PAP et de la TIR ?

- ◆ Quel est l'algorithme (réalisation successive des différents tests) le plus pertinent ?

La question posée porte uniquement sur le dosage de la PAP. À ce titre, trois séquences peuvent être envisagées : TIR-ADN (stratégie actuelle), TIR-PAP et TIR-PAP-ADN.

B) Questions hors champ

- ◆ La justification du dépistage néonatal
- ◆ L'évaluation d'algorithmes n'intégrant pas le dosage de la PAP
- ◆ Le choix des mutations

Concernant la dimension éthique, l'évaluation ne prévoit pas *a priori* une documentation exhaustive des questions éthiques soulevées par le dépistage actuel. L'évaluation se limitera à analyser si l'introduction du dosage de la PAP modifierait la façon dont sont posées les questions éthiques qui avaient été identifiées lors de l'évaluation réalisée en 2009.

V - PLAN DE RÉALISATION PROPOSÉ

A) Intitulé proposé

Pertinence de l'introduction du dosage de la PAP dans le dépistage néonatal de la mucoviscidose.

B) Méthodologie envisagée

1) Modalités de réalisation

À partir des données disponibles de l'étude prospective française de R. Giorgi et V. Seror, les résultats en termes de performance diagnostique et de coûts de différents algorithmes seront simulés.

Les algorithmes envisagés sont les suivants :

- ◆ TIR puis ADN (stratégie actuelle) ;
- ◆ TIR puis PAP ;
- ◆ TIR puis PAP puis ADN.

Dans l'ensemble des stratégies, le second test est réalisé lorsque le premier est positif ; différents seuils de positivités des tests TIR et PAP seront testés ; dans la mesure des données disponibles, chaque algorithme intégrant la PAP sera évalué avec et sans dosage de la TIR à J21 en rattrapage.

Nous partons du principe que la stratégie actuelle est acceptable en termes de performances diagnostiques et de coûts. À partir de ce constat, les stratégies évaluées seront chacune comparées à la stratégie actuelle en termes de coûts et d'efficacité.

Les critères d'efficacité seront exprimés, comme suggéré par Schatzkin *et al.* (24), sous forme de rapports de performance des stratégies à détecter les patients atteints de mucoviscidose (forme classique) :

- ◆ le rapport des taux de vrais positifs (RVP), qui correspond au rapport des sensibilités des stratégies,
- ◆ le rapport des taux de faux positifs (RFP), qui correspond au rapport de [1-spécificité].

Les intervalles de confiance à 95 % seront calculés selon la formule proposée par Cheng *et al.* (25). Les taux de vrais positifs et de faux positifs des deux stratégies seront comparés et une stratégie sera considérée plus efficace si elle a à la fois un taux de vrais positifs supérieur et un taux de faux positifs inférieur à ceux de la stratégie de référence. Dans tous les autres cas, comme suggéré par Chock *et al.* (26), le critère de performance considéré sera le rapport des différences de faux positifs et de faux négatifs, qui estime le nombre de faux positifs supplémentaires associé à la détection d'un vrai positif supplémentaire (FP:VP).

Le nombre de cas de forme frontière et le nombre d'hétérozygotes (porteurs sains) identifiés dans chaque stratégie sera mentionné à titre indicatif.

Les stratégies seront 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, le coût incrémental par cas dépisté (forme classique de la maladie) sera calculé.

Le coût de la stratégie sera estimé à partir des données de l'AFDPHE et de l'étude française.

2) Calendrier prévisionnel de réalisation

Décembre 2013, janvier 2014 : validation de la note de cadrage.

Mai 2014 : consultation des experts.

Juin, juillet 2014 : validation du rapport final.

3) Experts consultés

Les experts seront sollicités à travers un questionnaire Graal.

➤ Professionnels de santé

- ◆ Société française de néonatalogie
- ◆ Fédération nationale des pédiatres néonatalogistes (FNPN)
- ◆ Conseil national de la pédiatrie
- ◆ Collège National des Sages-Femmes
- ◆ Société française de Médecine Périnatale
- ◆ Association nationale des Infirmières de santé publique
- ◆ Fédération nationale des Infirmiers
- ◆ Conseil national de l'Ordre des Sages-Femmes
- ◆ Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF)
- ◆ Société française de mucoviscidose
- ◆ Société française de dépistage néonatal
- ◆ Société française de biologie clinique
- ◆ Société française de biochimie et biologie moléculaire
- ◆ Fédération française de génétique humaine
- ◆ Association nationale des puéricultrices diplômées d'État (ANPDE)

➤ **Associations de patients**

- ◆ Vaincre la mucoviscidose
- ◆ Association française contre les myopathies

➤ **Méthodologistes**

- ◆ Société Française de Santé Publique
- ◆ Association des Épidémiologistes de Langue Française
- ◆ Collège des économistes de la santé

VI - PARTICIPANTS

A) L'équipe

La note de cadrage a été rédigée par Leslie Pibouleau et Véronique Raimond, chefs de projet au service évaluation économique et santé publique, sous la responsabilité

de Mme Catherine Rumeau-Pichon, adjoint au directeur de l'évaluation médicale, économique et de santé publique et du Dr. Olivier Scemama, adjoint au chef de service évaluation économique et santé publique.

La recherche documentaire a été effectuée par Mme Marie Georget, documentaliste, avec l'aide de Mme Laurence Frigère, sous la responsabilité de Mme Christine Devaud, adjointe au chef de service, et de Mme Frédérique Pagès, chef de service.

L'organisation logistique et le travail de secrétariat ont été réalisés par Mme Sabrina Missouri.

B) Réunion de cadrage

Une réunion a été organisée avec les demandeurs afin de discuter le champ et la méthode de l'évaluation. Le compte rendu est annexé à la note de cadrage.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, *et al.* Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 2008 ; **153** (2) : S4-S14.
- (2) 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
- (3) Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant. Bilan d'activité 2012. Paris : AFDPHE ; 2012.
http://www.afdphe.org/sites/default/files/bilan_activite_2012.pdf
- (4) Castellani C, Cuppens H, Macek M, Jr., 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.
- (5) 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.
- (6) 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.
- (7) Vernooij-van Langen AM, Loeber JG, Elvers B, Triepels RH, Gille JJ, Van der Ploeg CP, *et al.* Novel strategies in newborn screening for cystic fibrosis: a prospective controlled study. *Thorax* 2012 ; **67** (4) : 289-95.
- (8) 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 Inherit Metab Dis* 2010 ; **33** (Suppl 2) : S263-71.
- (9) Sarles J, Berthéze 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.
- (10) 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.
- (11) Barthelémy S, Maurin N, Roussey M, Férec C, Murolo S, Berthéze P, *et al.* Évaluation sur 47 213 enfants d'une stratégie de dépistage néonatal de la mucoviscidose associant les dosages de *pancreatis-associated protein* et de trypsinogène immunoréactive. *Arch Pediatr* 2001 ; **8** (3) : 275-81.
- (12) Vernooij-van Langen AM, Loeber JG, Elvers B, Triepels RH, Roefs J, Gille JJ, *et al.* The influence of sex, gestational age, birth weight, blood transfusion, and timing of the heel prick on the pancreatitis-associated protein concentration in newborn screening for cystic fibrosis. *J Inherit Metab Dis* 2013 ; **36** (1) : 147-54.
- (13) Sarles J, Barthelémy S, Férec C, Iovanna J, Roussey M, Farriaux JP, *et al.* Blood concentrations of pancreatitis associated protein in neonates: relevance to neonatal screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999 ; **80** (2) : F118-22.
- (14) Iovanna JL, Férec C, Sarles J, Dagorn JC. La protéine associée à la pancréatite (PAP) pourrait permettre le dépistage néonatal de la mucoviscidose. *C R Acad Sci III Sci Vie* 1994 ; **317** (6) : 561-4.
- (15) 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.
- (16) 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.
- (17) Health Council of the Netherlands. Neonatal screening for cystic fibrosis. The Hague: HCN ; 2010.
- (18) Institut national de santé publique du Québec, Makni H. 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.
- (19) 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.
- (20) Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Newborn screening for cystic fibrosis: a review of the clinical and cost-effectiveness. Ottawa: CADTH ; 2012.
- (21) Rueegg C, Kuehni C, Gallati S, Baumgartner M, Torresani T, Barben J. Dépistage néonatal de la mucoviscidose évaluation après une année. *Paediatrica* 2013 ; **24** (2) : 7-11.
- (22) Cornel MC, Gille JJ, Loeber JG, Vernooijvan Langen AM, Dankert-Roelse J, Bolhuis PA. Improving test properties for neonatal cystic fibrosis screening in the Netherlands before the nationwide start by May 1st 2011. *J Inherit Metab Dis* 2012 ; **35** (4) : 635-40.
- (23) Southern KW. Determining the optimal newborn screening protocol for cystic fibrosis. *Thorax* 2012 ; **67** (4) : 281-2.
- (24) Schatzkin A, Connor RJ, Taylor PR, Bunnag B. Comparing new and old screening tests when a reference procedure cannot be performed on all screenees. Example of automated cytometry for early detection of cervical cancer. *Am J Epidemiol* 1987 ; **125** (4) : 672-8.
- (25) Cheng H, Macaluso M. Comparison of the accuracy of two tests with a confirmatory procedure limited to positive results. *Epidemiology* 1997 ; **8** (1) : 104-6.
- (26) Chock C, Irwig L, Berry G, Glasziou P. Comparing dichotomous screening tests when individuals negative on both tests are not verified. *J Clin Epidemiol* 1997 ; **50** (11) : 1211-7.