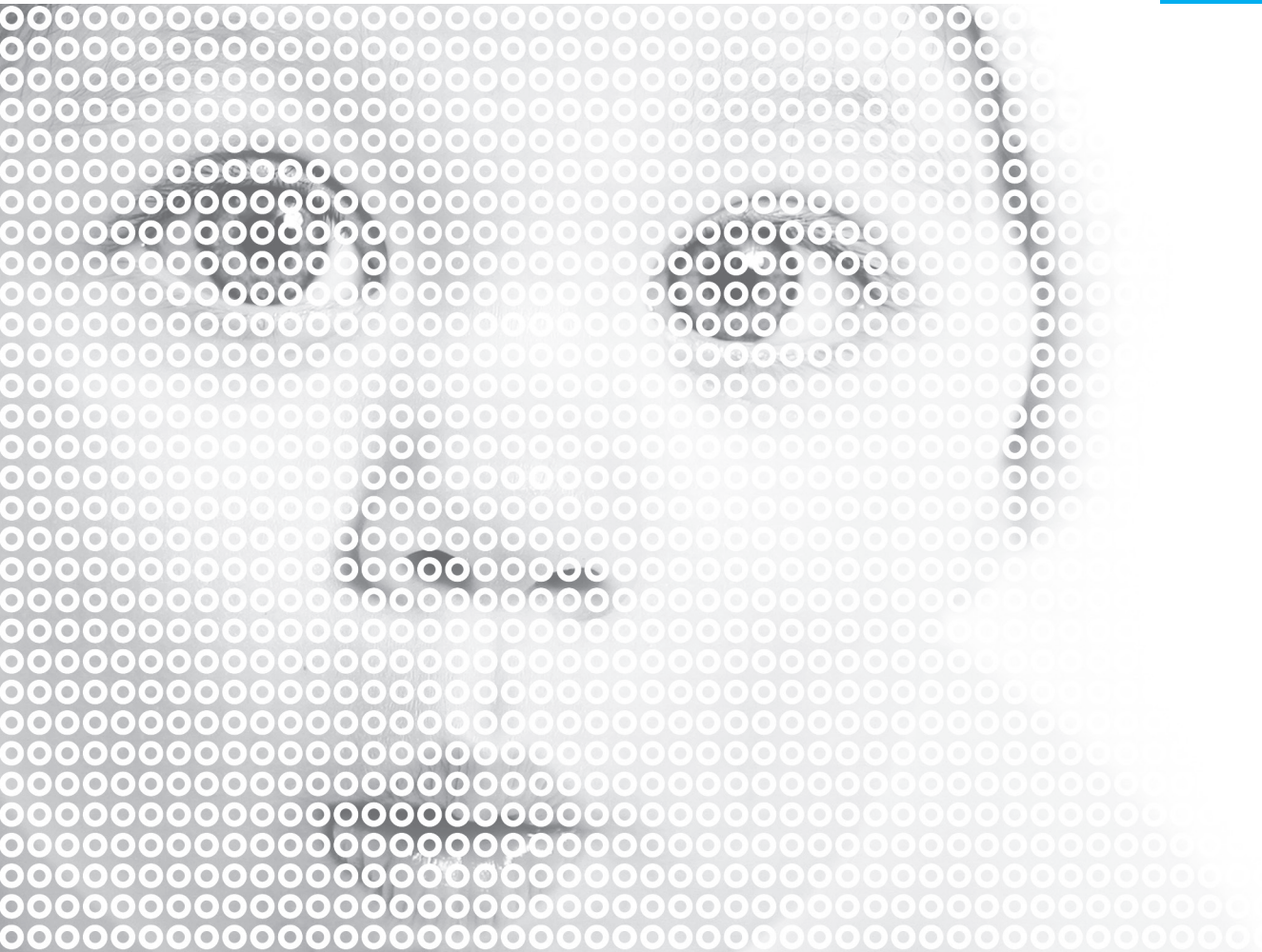


ENJEUX LIÉS AU DIAGNOSTIC ET À LA PRISE EN CHARGE INITIALE DES ENFANTS ATTEINTS DE LA FIBROSE KYSTIQUE AU QUÉBEC

FORUM DÉLIBÉRATIF SUR LA FIBROSE KYSTIQUE : SYNTHÈSE DES CONNAISSANCES

AOÛT 2012



Institut national de santé publique du Québec

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

AOÛT 2012

Direction de l'analyse et de l'évaluation des systèmes de soins et services
Unité Analyse des politiques de dépistage et de lutte contre les maladies chroniques

*Institut national
de santé publique*

Québec 

AUTEURS

Héla Makni, M.D., M. Sc.

Unité Analyse des politiques de dépistage et de lutte contre les maladies chroniques

Direction de l'analyse et de l'évaluation des systèmes de soins et services, Institut national de santé publique du Québec

Ingeborg Rose Blancquaert, M.D., Ph. D.

Unité Analyse des politiques de dépistage et de lutte contre les maladies chroniques

Direction de l'analyse et de l'évaluation des systèmes de soins et services, Institut national de santé publique du Québec

Anne-Marie Laberge, M.D., MPH, Ph. D.

Professeur adjoint de clinique, Département de pédiatrie, Université de Montréal

Médecin généticien, Service de génétique médicale, CHU Sainte-Justine

COMITÉ ORGANISATEUR

Ingeborg Rose Blancquaert, M.D., Ph. D.

Unité Analyse des politiques de dépistage et de lutte contre les maladies chroniques

Direction de l'analyse et de l'évaluation des systèmes de soins et services, Institut national de santé publique du Québec

Wilber Deck, M.D., M. Sc., médecin-conseil

Agence de la santé et des services sociaux de la Gaspésie–Îles-de-la-Madeleine/Direction de santé publique

Patrick Dufort, MPA

Unité Analyse des politiques de dépistage et de lutte contre les maladies chroniques

Direction de l'analyse et de l'évaluation des systèmes de soins et services, Institut national de santé publique du Québec

François-Pierre Gauvin, Ph. D.

Centre de collaboration nationale sur les politiques publiques et la santé

Vice-présidence aux affaires scientifiques, Institut national de santé publique du Québec

Anne-Marie Laberge, M.D., MPH, Ph. D.

Professeur adjoint de clinique, Département de pédiatrie, Université de Montréal

Médecin généticien, Service de génétique médicale, CHU Sainte-Justine

Héla Makni, M.D., M. Sc.

Unité Analyse des politiques de dépistage et de lutte contre les maladies chroniques

Direction de l'analyse et de l'évaluation des systèmes de soins et services, Institut national de santé publique du Québec

Léo-Roch Poirier, M. Sc.

Unité Évaluation de l'organisation des soins et services

Direction de l'analyse et de l'évaluation des systèmes de soins et services, Institut national de santé publique du Québec

Jean Rousseau, Ph. D., chef d'unité scientifique

Unité Analyse des politiques de dépistage et de lutte contre les maladies chroniques

Direction de l'analyse et de l'évaluation des systèmes de soins et services, Institut national de santé publique du Québec

CHARGÉ DE PROJET

Patrick Dufort, MPA

Unité Analyse des politiques de dépistage et de lutte contre les maladies chroniques

Direction de l'analyse et de l'évaluation des systèmes de soins et services, Institut national de santé publique du Québec

COORDINATION

Jean Rousseau, Ph. D., chef d'unité scientifique

Unité Analyse des politiques de dépistage et de lutte contre les maladies chroniques

Direction de l'analyse et de l'évaluation des systèmes de soins et services, Institut national de santé publique du Québec

RÉVISEURS EXTERNES

Scott Grosse, Ph. D., économiste de la santé senior
National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities

Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta

Marijke J. Proesmans, M.D., Ph. D.

Centre de référence pour la fibrose kystique (section enfants)

Département de pédiatrie, Hôpital universitaire de Leuven – Gasthuisberg, Belgique

Pranesh Chakraborty, M.D., FRCPC, FCCMG

Généticien métabolique clinique, Département de génétique, Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario

Codirecteur du laboratoire, Programme de dépistage des maladies chez les nouveau-nés de l'Ontario

Professeur adjoint de pédiatrie, de pathologie et de médecine de laboratoire, Université d'Ottawa

Pour citer ce document : Makni H, Blancquaert IR, Laberge AM. 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. 2012. Rapport de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). N° de publication : 1560. 316 pages.

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

DÉPÔT LÉGAL – 4^e TRIMESTRE 2012

BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC

BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA

ISBN : 978-2-550-66170-2 (VERSION IMPRIMÉE)

ISBN : 978-2-550-66171-9 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2012)

REMERCIEMENTS

À tous les responsables et coordonnateurs de cliniques de fibrose kystique qui ont répondu au questionnaire portant sur les cliniques de fibrose kystique; aux responsables de laboratoire qui ont répondu au questionnaire concernant leurs pratiques; à Fibrose Kystique Canada qui a partagé ses informations sur le fichier des patients atteints de fibrose kystique; à toutes les personnes qui nous ont accordé des entrevues; aux directeurs des programmes de dépistage néonatal de l'Ontario, du Manitoba et de la Colombie Britannique qui ont bien voulu partager avec nous les informations concernant les protocoles et les résultats du dépistage de la fibrose kystique dans ces provinces. Remerciements également pour le service de secrétariat : à Jacinthe Clusiau et Sylvie Muller, (INSPQ); pour son travail d'enquête auprès des cliniques de fibrose kystique, des laboratoires et pour la rédaction du chapitre 10 : à Léo Roch Poirier (INSPQ); pour avoir contribué à la rédaction et révision de la Synthèse : au D^r Wilber Deck, (Direction de santé publique, Gaspésie–Îles-de-la-Madeleine); et pour avoir réalisé les stratégies de recherche documentaire : à Stéphane Ratté.

AVANT-PROPOS

L'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) s'est vu confier par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) le mandat « d'évaluer les enjeux liés au diagnostic et à la prise en charge initiale des enfants atteints de la fibrose kystique au Québec ».

La fibrose kystique (FK) est une maladie héréditaire grave et mortelle. La synthèse des connaissances, réalisée dans le cadre du mandat, recense de nombreux enjeux en lien avec cette maladie, son dépistage, son diagnostic et sa prise en charge, et décrit les programmes de dépistage néonatal de la FK implantés dans plusieurs pays et provinces. La synthèse est basée sur une analyse de revues de littérature publiées sur le sujet, d'entrevues avec des acteurs clés québécois et de questionnaires complétés par les responsables de cliniques pédiatriques de FK ainsi que par des responsables de deux laboratoires qui effectuent des tests diagnostiques de la FK.

La synthèse établit un portrait préliminaire de la situation de la FK au Québec pour les nouveau-nés et les jeunes enfants. Elle propose également des options potentielles devant les enjeux recensés. Cette synthèse a été produite pour servir de base aux échanges qui ont eu lieu pendant le Forum délibératif sur la FK, les 1^{er} et 2 novembre 2011 à Montréal.

Les résultats de ce Forum sont rapportés dans un second document intitulé « Résumé des dialogues ».

Jean Rousseau
Chef d'unité, Analyse des politiques de dépistage et de lutte contre les maladies chroniques
Boursier FORCES

MESSAGES CLÉS

- La fibrose kystique (FK) est parmi les maladies héréditaires les plus fréquentes au Québec avec une prévalence de près de 4 cas/10 000 naissances. Elle est causée par des mutations du gène CFTR et est caractérisée par un large spectre de formes cliniques de gravité variable. Le pronostic est généralement difficile à prédire. Les formes classiques sont dominées par une atteinte pulmonaire, une insuffisance pancréatique et une malabsorption pouvant être à l'origine d'un retard de croissance. Les formes atypiques, pour lesquelles il peut être difficile d'établir le diagnostic et le plan thérapeutique, sont moins sévères.
- La variabilité et la non-spécificité des symptômes peuvent compliquer le cheminement du patient avant la confirmation diagnostique (errance diagnostique). Le test de la sueur (TS) est l'examen diagnostique de référence. Toutefois, une analyse génétique et, occasionnellement, d'autres investigations peuvent s'avérer nécessaires. Au Québec, l'âge médian au diagnostic est demeuré relativement stable à 6 mois environ. En 2009, près de 31 % des patients ont été diagnostiqués après l'âge de 1 an.
- Une fois la maladie suspectée ou confirmée, l'enfant est référé dans l'un des sept centres pédiatriques spécialisés afin de maintenir un état nutritionnel et une fonction respiratoire optimaux. Aucun traitement curatif n'est encore disponible. Le fardeau thérapeutique est important, y compris pour les parents qui devraient bénéficier d'un enseignement, d'un conseil génétique et d'un soutien psychologique. Des avancées thérapeutiques ont amélioré les issues nutritionnelles et pulmonaires ainsi que la survie. Au Québec, l'âge moyen au décès est passé de 18 à 34 ans entre 1984 et 2009.
- Les principales stratégies pour améliorer le diagnostic sont : 1) l'amélioration des connaissances des professionnels de la santé et de la population générale pour réduire l'errance diagnostique; 2) la standardisation et l'encadrement de la pratique du TS pour en améliorer la qualité; et 3) la réduction des délais de la démarche diagnostique. Pour la prise en charge, les besoins exprimés concernent le remboursement de certaines thérapies et une plus grande disponibilité de certaines ressources humaines.
- Cinq provinces et deux territoires canadiens ainsi que plusieurs pays ont instauré un programme de dépistage néonatal (DN). Le DN améliorerait la croissance et la survie dans certains groupes de patients, mais son impact sur la fonction pulmonaire reste incertain. La qualité de la preuve est toutefois limitée en raison des lacunes dans les études primaires et de l'interprétation variable de leur qualité et de leurs résultats.
- En raison des enjeux techniques, psychosociaux et organisationnels soulevés par le DN, liés entre autres au dépistage des formes atypiques, des cas équivoques et des porteurs, une évaluation contextuelle plus complète des bénéfices et des risques doit être effectuée. Le cas échéant, une planification rigoureuse du programme de DN est recommandée, ainsi que le respect strict de critères de qualité concernant : la formation des professionnels; l'information à transmettre aux parents; le consentement parental; les choix techniques; les protocoles de transmission des résultats, de confirmation diagnostique et de prise en charge; les critères d'assurance qualité du programme et son financement.

RÉSUMÉ

Mandat, contexte et objectifs de la synthèse des connaissances

L'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) s'est vu confier le mandat « d'évaluer les enjeux liés au diagnostic et à la prise en charge initiale des enfants atteints de la fibrose kystique (FK) au Québec » par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). La présente synthèse des connaissances vise à recenser les enjeux en lien avec le dépistage, le diagnostic et le traitement initial des patients qui sont cités dans la littérature et à décrire le contexte dans le but de proposer des pistes de solution adaptées aux réalités et aux enjeux québécois. Cette synthèse a été le document de référence employé lors du Forum délibératif sur la FK qui s'est tenu les 1^{er} et 2 novembre 2011.

Méthodologie employée

La synthèse repose sur une revue de revues internationales ainsi que d'études primaires québécoises publiées depuis 1995 sur le dépistage, le diagnostic et le traitement précoces de la FK. Des données contextuelles québécoises ont également été obtenues auprès d'intervenants clés, des centres spécialisés en FK et de deux laboratoires. Des données additionnelles ont été fournies par Fibrose Kystique Canada (FKC). La synthèse a été revue par trois réviseurs externes et a été soumise à une révision en ligne. Tous les auteurs, membres du comité organisateur et réviseurs externes déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

En quoi la fibrose kystique est-elle un problème de santé?

La FK est une maladie autosomique récessive mortelle. Elle est causée par des mutations du gène CFTR qui sont à l'origine de sécrétions visqueuses nuisant au fonctionnement de certains organes, principalement les poumons, le pancréas, le tractus digestif et les glandes sudoripares. La FK est caractérisée par un large spectre de formes cliniques de gravité variable allant des formes les plus classiques avec une atteinte pulmonaire, une insuffisance pancréatique et une malnutrition, aux formes atypiques avec des manifestations moins sévères, parfois limitées à un seul organe. Le nombre de mutations CFTR connues s'accroît, mais il est difficile de prédire le pronostic et d'établir le plan thérapeutique sur la base du génotype. La mutation $\Delta F508$ est la plus fréquente, y compris au Québec, mais des disparités régionales dans les profils génétiques sont observées et sont amplifiées par l'immigration.

La FK est particulièrement fréquente parmi les populations d'origine caucasienne, ce qui explique sa prévalence au Québec, de l'ordre de 4 cas/10 000 naissances (1989). La prévalence est plus élevée au Saguenay–Lac-Saint-Jean (SLSJ), avec près de 11 cas/10 000 naissances entre 1975 et 1995, en raison d'un effet fondateur. Les données de FKC recensaient 1 136 patients québécois en 2009, dont 36 nouvellement diagnostiqués durant l'année, et indiquaient que l'âge moyen au décès est passé de 18 à 34 ans entre 1984 et 2009.

Quels sont les enjeux associés au diagnostic?

La non-spécificité des symptômes initiaux de la FK est souvent source d'errance diagnostique et, conséquemment, de coûts et d'anxiété parentale. Le test de sudation (TS) est l'examen diagnostique de référence. Toutefois, dans les cas ambigus (symptômes atypiques et/ou résultats du TS intermédiaires), une analyse moléculaire et, parfois, d'autres investigations peuvent s'avérer nécessaires. La pratique et l'interprétation du TS, ainsi que les protocoles diagnostiques à suivre dans les différents cas de figure, ont fait l'objet de guides de pratiques. Selon les données de 2009 de FKC, l'âge médian au diagnostic de la FK au Québec demeure relativement stable à 6 mois tandis que la moyenne d'âge au diagnostic a augmenté au fil du temps avec 31 % des patients diagnostiqués après un an. Cette évolution peut être liée à la détection de plus de formes atypiques et/ou à l'organisation des services. En effet, outre l'errance diagnostique, les données contextuelles révèlent l'existence de délais significatifs pour l'accès aux tests diagnostiques, l'obtention des résultats et, dans certains cas, la prise en charge par une clinique spécialisée. De plus, les protocoles diagnostiques sont variables parmi les centres spécialisés. Le TS est réalisé dans plusieurs laboratoires, sans standardisation des pratiques et de l'interprétation. Les analyses moléculaires réalisées dans le cadre d'un bilan diagnostique sont principalement effectuées dans un laboratoire, seul le séquençage complet du gène étant effectué hors Québec lorsqu'il est requis. Un autre laboratoire procède à la recherche d'un nombre limité de mutations fréquentes au Québec.

Quels sont les enjeux associés à la prise en charge initiale?

Le fardeau thérapeutique de la FK est lourd de la naissance au décès, aussi bien pour les patients que pour leurs parents et le système de santé. Bien qu'il n'y ait pas de traitement curatif, l'évolution des modalités thérapeutiques a permis d'améliorer les issues nutritionnelles et pulmonaires ainsi que la survie. Toutefois, la mise en évidence de plus en plus fréquente de formes atypiques contribue probablement à ce profil changeant. Le but du traitement est de : compenser l'insuffisance pancréatique et maintenir un état nutritionnel optimal; améliorer la fonction respiratoire et ralentir sa dégradation, notamment par le traitement précoce des infections bronchopulmonaires et la prévention des surinfections chroniques; et enfin, prévenir d'autres complications associées à la FK. La prise en charge comprend des services destinés à la famille, dont la formation pour prodiguer les soins à l'enfant, le conseil génétique, le dépistage en cascade, s'il est souhaité, et le soutien psychologique. Elle doit se faire dans un centre de soins spécialisé offrant une approche multidisciplinaire et un contrôle adéquat des infections croisées. La conformité aux lignes directrices est souhaitable tant pour les pratiques que pour l'organisation des services. La prise en charge est toutefois mieux établie pour les formes classiques qu'atypiques.

Au Québec, la majorité des enfants diagnostiqués sont pris en charge dans un des sept centres spécialisés pédiatriques qui suivaient chacun entre 9 et 203 patients en 2011. Les enjeux associés à l'organisation des services comportent : l'éloignement d'un centre de soins spécialisé en FK pour certaines régions; de possibles lacunes de la standardisation et de la conformité aux lignes directrices; l'absence de programme reconnu d'assurance qualité; l'absence de couverture par les assurances de certaines thérapies et la non-disponibilité de certaines ressources humaines dans les centres spécialisés ou à domicile.

Comment améliorer le diagnostic et la prise en charge initiale?

En l'absence d'un programme de dépistage néonatal (DN), même s'il existe un éventail de voies d'amélioration possibles, les deux avenues prioritaires pour le Québec sont de réduire les délais de la démarche diagnostique et d'améliorer les pratiques du TS. L'amélioration des connaissances des professionnels de la santé, surtout ceux de première ligne, et de celles de la population générale par rapport aux symptômes suggestifs de la FK pourrait réduire l'errance diagnostique. Pour le TS, il semble nécessaire de réduire les délais de réalisation et d'interprétation, et de standardiser les protocoles analytiques, voire même de limiter le nombre de laboratoires accrédités pour effectuer ce test.

Quels seraient les avantages potentiels du dépistage néonatal de la fibrose kystique?

Cinq provinces et deux territoires canadiens ainsi que plusieurs pays ont instauré un programme de DN de la FK. Toutefois, les bases de cette décision sont très variables et ne sont pas toujours transparentes. Rares sont les autorités qui ont évalué formellement l'utilité clinique du DN et, à notre connaissance, aucune n'a estimé a priori sa faisabilité et son acceptabilité. Les avantages du DN de la FK mis de l'avant incluent la réduction de l'errance diagnostique et la possibilité de commencer rapidement une prise en charge de l'état nutritionnel et pulmonaire ainsi que d'offrir aux parents un conseil génétique.

L'évidence appuyant les bénéfices du DN est limitée en raison de lacunes existantes dans les études primaires. Les rapports révisés dans le cadre du présent travail ont interprété de manière variable la qualité et les résultats de ces études. Des bénéfices du DN pour certaines issues cliniques, surtout la croissance et la survie, dans certains groupes de patients ont été recensés. La preuve directe soutenant un bénéfice du DN sur la fonction pulmonaire est très faible, sans doute en raison des paramètres disponibles pour la mesurer, surtout en bas âge. Les arguments en faveur d'une prise en charge pulmonaire précoce et préventive reposent essentiellement sur des preuves indirectes de nature physiopathologique, dont la qualité n'a pas été évaluée dans les revues systématiques.

De nombreux enjeux techniques, psychosociaux et organisationnels sont à considérer avant de prendre une décision quant à l'implantation d'un programme de DN. Les enjeux techniques résultent de la grande variabilité des protocoles (choix de tests biochimiques et/ou moléculaires, nombre d'étapes, valeurs seuils, panel de mutations recherchées, tests complémentaires) et de l'absence de consensus quant au meilleur protocole. Les protocoles avec analyses moléculaires augmentent le nombre de cas atypiques et équivoques repérés et détectent invariablement un certain nombre de porteurs, ce qui a des répercussions organisationnelles et psychosociales. Parmi les enjeux cliniques et psychosociaux figurent la prise en charge lourde et peut-être superflue des cas atypiques ou équivoques et l'anxiété induite par ces résultats ou les résultats FP. La confirmation diagnostique chez des enfants ayant eu des résultats faux négatifs au DN peut être compromise. Le dépistage d'enfants porteurs semble avoir des effets psychologiques qui, pour être minimisés, imposent une planification minutieuse des modalités de communication de l'information aux parents. Le consentement parental pour le DN est aussi débattu, surtout pour la divulgation du statut de porteur qui soulève des questions d'ordre éthique et juridique.

Quels seraient les critères de qualité et de succès d'un programme de DN?

Parmi les critères de qualité et de succès d'un programme de DN figure une planification minutieuse de toutes les étapes, avec identification en amont des acteurs et de leurs responsabilités en ce qui a trait à : l'information et la formation des professionnels de la santé; l'information à transmettre aux parents et le processus de consentement; les divers choix techniques en lien avec l'algorithme de DN; les protocoles de transmission des résultats, de confirmation diagnostique et de prise en charge des patients et des familles; les critères d'assurance qualité du programme de DN et son financement. Il faut réaliser, *a priori*, une estimation de la charge de travail et des coûts liés aux procédures diagnostiques et à leur standardisation, au suivi clinique, au conseil génétique et à l'assistance psychologique pour les familles, entre autres pour les FP, les cas atypiques et équivoques, et les porteurs. La standardisation de la communication de l'information et des procédures de diagnostic et de prise en charge dans les centres spécialisés, ainsi que leur conformité aux guides de pratiques et leur contrôle par des programmes d'assurance qualité font aussi partie des gages de succès du DN. Le respect des critères de succès n'offre cependant pas une garantie que les bénéfices du DN vont l'emporter sur ses risques, et un monitoring serré demeure requis. Rappelons que le travail effectué est de l'ordre d'un « scoping review » et qu'une revue plus spécifique de la performance des protocoles de DN et des enjeux psychosociaux mériterait d'être effectuée afin de compléter la réflexion sur la pertinence du DN de la FK au Québec.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX	XVII
LISTE DES FIGURES	XIX
GLOSSAIRE	XXI
LISTE DES ABRÉVIATIONS	XXXI
1 INTRODUCTION.....	1
1.1 Mandat.....	1
1.2 Contexte	2
1.3 Conflits d'intérêts potentiels	3
2 MÉTHODOLOGIE.....	5
2.1 Méthodes de revue de la littérature	5
2.1.1 Stratégies de recherche bibliographique	5
2.1.2 Sélection des références bibliographiques	5
2.1.3 Extraction et analyse des données de la littérature.....	6
2.1.4 Révision scientifique.....	7
2.1.5 Résultats de la recherche bibliographique	7
2.2 Méthodes de collecte de données contextuelles	7
3 PRÉVALENCE DE LA FK : DONNÉES INTERNATIONALES, CANADIENNES ET QUÉBÉCOISES	9
4 ASPECTS CLINIQUES ET MORBIDITÉ	15
4.1 Atteinte des voies aériennes supérieures et pulmonaires.....	15
4.2 Atteinte du tube digestif et organes annexes.....	17
4.3 Altération de l'état nutritionnel	18
4.4 Autres manifestations.....	19
5 ASPECTS GÉNÉTIQUES.....	21
5.1 Généralités.....	21
5.2 Corrélation génotype-phénotype	22
5.3 Profil des mutations au Québec	22
6 GRAVITÉ, PRONOSTIC ET MORTALITÉ	25
6.1 Données internationales.....	25
6.2 Données québécoises.....	26
7 DIAGNOSTIC DE LA FK	29
7.1 Marqueurs biologiques et moléculaires de la FK	29
7.1.1 La trypsine immunoréactive.....	29
7.1.2 Analyse du gène CFTR	29
7.1.3 Test de la sueur.....	30
7.1.4 Protéine associée à la pancréatite.....	32
7.1.5 Dosage des protéines dans le méconium	32

7.2	Diagnostic positif.....	33
7.2.1	Après un DN positif	33
7.2.2	Diagnostic sur symptômes	36
7.2.3	Diagnostics des formes atypiques de la FK.....	38
7.2.4	Diagnostics équivoques	39
8	PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENTS	41
8.1	Prise en charge du patient	42
8.1.1	Prise en charge de l'atteinte pulmonaire	43
8.1.2	Prise en charge de l'état nutritionnel	45
8.1.3	Prise en charge et suivi des formes atypiques (ou CRMS).....	47
8.1.4	Prise en charge et suivi des cas équivoques.....	48
8.1.5	Éducation thérapeutique	48
8.2	Prise en charge familiale.....	49
9	DÉPISTAGE NÉONATAL DE LA FK	51
9.1	Recommandations et pratiques nationales et internationales.....	51
9.2	Protocoles de DN et leur performance	57
9.2.1	Le dosage de la TIR.....	59
9.2.2	Les analyses moléculaires	59
9.2.3	Le dosage de la PAP	61
9.2.4	Les données de performance.....	63
9.3	Bénéfices du DN.....	65
9.3.1	Origine et qualité des données.....	66
9.3.1.1	La revue des revues	66
9.3.1.2	Les études primaires recensées dans les revues	67
9.3.2	Résultats sur les bénéfices du DN	68
9.3.2.1	Impact du DN sur la morbidité et la mortalité des patients	68
9.3.2.2	Impact sur la prise en charge des patients.....	78
9.3.2.3	Bénéfices du DN pour la famille.....	82
9.3.3	Conclusions des revues par rapport aux bénéfices du DN	82
9.3.3.1	Conclusions pour chaque issue	82
9.3.3.2	Conclusions globales.....	85
10	CONTEXTE ACTUEL DU DIAGNOSTIC ET DE LA PRISE EN CHARGE INITIALE DES ENFANTS ATTEINTS DE LA FIBROSE KYSTIQUE AU QUÉBEC	87
10.1	Méthodologie	87
10.2	Organisation générale des laboratoires et des cliniques	89
10.2.1	Affiliation	89
10.2.2	Agréments	89
10.2.3	Financement	89
10.2.4	Dotation en ressources et formation.....	90
10.2.4.1	Cliniques.....	90
10.2.4.2	Laboratoire	91

10.3	Le diagnostic de la FK au Québec	91
10.3.1	Démarches diagnostiques : étapes, acteurs concernés, délais et communication des résultats	91
10.3.2	Tests	92
10.3.2.1	Le dosage de la TIR.....	92
10.3.2.2	Les tests d'ADN	93
10.3.2.3	Le Test de sudation	97
10.4	Prise en charge de la FK au Québec.....	99
10.4.1	Démarches de prise en charge : étapes, acteurs concernés et délais dans la prise en charge des enfants atteints	99
10.4.2	Couverture des traitements	100
10.4.3	Prévention et contrôle des infections dans les cliniques spécialisées ...	100
10.4.4	Assurance qualité.....	101
10.4.5	Rôle des parents et observance des traitements	101
10.4.6	Services et information offerts aux parents.....	101
10.5	La gestion de l'information	102
10.6	Enjeux relevés par les répondants	103
10.6.1	Ressources humaines	103
10.6.2	Ressources matérielles	104
10.6.3	Procédures de diagnostic et prise en charge.....	104
11	ENJEUX ASSOCIÉS À L'OFFRE DE SERVICE POUR LE DÉPISTAGE, LE DIAGNOSTIC ET LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS DE LA FK ET DE LEURS PARENTS.....	107
11.1	Enjeux associés au diagnostic de la fibrose kystique	107
11.1.1	L'errance diagnostique	107
11.1.2	Le bilan et les protocoles diagnostiques	108
11.1.3	Les tests de confirmation diagnostique.....	109
11.1.3.1	Le test de la sueur	109
11.1.3.2	Les tests ADN.....	110
11.2	Enjeux associés à la prise en charge des patients et des parents.....	111
11.2.1	La nécessité de la prise en charge dans un centre spécialisé	111
11.2.2	Enjeux cliniques de prise en charge	111
11.2.2.1	Modalités de prise en charge dans les centres de soins spécialisés	111
11.2.2.2	La prévention de la contamination croisée et les risques d'infection précoce au Pa.....	113
11.2.2.3	Conseil génétique et autres services offerts aux parents	114
11.2.3	Impact familial et rôle des parents	115
11.2.3.1	Impact social du diagnostic de la FK.....	115
11.2.3.2	L'observance des traitements et rôle des parents	115
11.2.3.3	Disponibilité des traitements, services à domicile et couverture des traitements et services.....	115

11.3	Enjeux associés au dépistage néonatal	116
11.3.1	Les enjeux techniques	116
11.3.1.1	La qualité et la nature des données sur la performance du dépistage néonatal	116
11.3.1.2	Le dosage de la TIR	118
11.3.1.3	Le nombre de mutations recherchées.....	118
11.3.1.4	Autres avenues : PAP et séquençage	121
11.3.1.5	Les paramètres influant sur le choix du protocole de dépistage.....	122
11.3.2	Enjeux en lien avec le bilan diagnostique et la prise en charge	123
11.3.3	Les enjeux cliniques et psychosociaux.....	124
11.3.3.1	Pour les vrais positifs.....	125
11.3.3.2	Pour les formes atypiques et les cas équivoques	127
11.3.3.3	Pour les faux positifs	128
11.3.3.4	Pour les faux négatifs	129
11.3.3.5	Pour les porteurs identifiés par le DN et leur famille	130
11.3.4	Enjeux communs à tous les programmes de dépistage néonatal.....	135
11.3.4.1	Les enjeux décisionnels.....	135
11.3.4.2	Les enjeux éthiques et légaux	136
12	DISCUSSIONS ET OPTIONS.....	141
12.1	Contexte, objectifs et limites du présent travail	141
12.2	Les enjeux inhérents à la maladie et aux limites des connaissances s'y rattachant	142
12.3	Les aspects épidémiologiques, génétiques et cliniques de la population québécoise atteinte de la FK	144
12.4	Principaux problèmes et enjeux recensés pour le diagnostic et la prise en charge précoce des patients québécois et pistes d'amélioration envisageables.....	146
12.4.1	Amélioration de l'organisation du diagnostic et de la prise en charge initiale des patients sans programme de DN	148
12.4.2	Amélioration de l'organisation du diagnostic et de la prise en charge initiale des patients avec instauration d'un programme de DN	152
13	CONCLUSIONS	161
	RÉFÉRENCES	163
ANNEXE 1	STRATÉGIES DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE ET LISTE DES SITES INTERNET EXPLORÉS POUR LA RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE GRISE	169
ANNEXE 2	CLASSIFICATION DES PLUS FRÉQUENTES MUTATIONS DU GÈNE CFTR	179
ANNEXE 3	SCHÉMAS DE CORRÉLATION GÉNOTYPE-PHÉNOTYPE	183
ANNEXE 4	PROFIL DE MUTATIONS AU QUÉBEC.....	187
ANNEXE 5	LISTE DES GUIDES DE PRATIQUES CLINIQUES RÉVISÉS	191

ANNEXE 6	DONNÉES DE LA LITTÉRATURE CONCERNANT L'IMPACT DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS DE FK DANS DES CENTRES DE SOINS SPÉCIALISÉS	197
ANNEXE 7	DONNÉES DE LA LITTÉRATURE CONCERNANT LES BÉNÉFICES ET RISQUES D'UN TRAITEMENT ANTI-PA POUR LES ENFANTS ASYMPTOMATIQUES AVEC CULTURE POSITIVE	203
ANNEXE 8	PRATIQUES INTERNATIONALES ET NATIONALES DE DN POUR LA FK	207
ANNEXE 9	DONNÉES DE LA LITTÉRATURE SUR LA COMPARAISON QUALITATIVE DES DIVERS PROTOCOLES DE DN DE LA FK	223
ANNEXE 10	CARACTÉRISTIQUES DES RAPPORTS RETENUS POUR L'ANALYSE DES BÉNÉFICES DU DN.....	229
ANNEXE 11	DESCRIPTION DES ÉTUDES PRIMAIRES CONSIDÉRÉES PAR LES RAPPORTS RETENUS POUR L'ANALYSE DES BÉNÉFICES DU DN	239
ANNEXE 12	LISTE DES ÉTUDES PRIMAIRES CONSIDÉRÉES DANS LES RAPPORTS RETENUS POUR L'ANALYSE DES BÉNÉFICES DU DN	249
ANNEXE 13	DONNÉES COLLIGÉES AUPRÈS DE CLINIQUES SPÉCIALISÉES EN FK ET DE LABORATOIRES DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE AU QUÉBEC	261
ANNEXE 14	FACTEURS DE SUCCÈS D'UN PROGRAMME DE DN	269

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Résultats de la recherche bibliographique	8
Tableau 2	Prévalence de la FK	10
Tableau 3	Profil épidémiologique des patients québécois atteints de la FK entre 1984 et 2009 (données de FKC).....	12
Tableau 4	Distribution des patients québécois atteints de FK en 2009 selon l'âge au diagnostic (données de FKC).....	13
Tableau 5	Distribution des patients canadiens atteints de FK en 2009 selon l'âge et la région (données de FKC)	14
Tableau 6	Indicateurs liés à la survie obtenus pour le Québec (données de FKC)	26
Tableau 7	Recommandations pour la pratique et l'interprétation du test de la sueur	32
Tableau 8	Performance des divers protocoles de DN.....	64
Tableau 9	Volume de clientèle dans les cliniques spécialisées en FK au Québec pour l'année 2011	88
Tableau 10	Valeurs seuils pour le TS appliquées dans les cliniques spécialisées en FK au Québec	97
Tableau 11	Fréquence des suivis et durée moyenne des visites pour les formes classiques dans les cliniques spécialisées du Québec, selon l'âge de l'enfant.....	99
Tableau 12	Fréquence des suivis et durée moyenne des visites pour les formes atypiques dans les cliniques spécialisées du Québec, selon l'âge de l'enfant.....	100
Tableau 13	Perceptions de parents ayant obtenu des résultats faux positifs : résultats de l'essai du Wisconsin	129

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Protocole Diagnostique après DN positif.....	34
Figure 2	Protocole Diagnostique sur symptômes.....	37
Figure 3	Protocoles de DN	58

GLOSSAIRE^a

Allèles :

Variantes d'un gène qui diffèrent par leur séquence nucléotidique.

Amplification en chaîne par polymérase (*Polymerase Chain Reaction*) :

Technique permettant de multiplier de manière sélective le nombre de copies d'un fragment d'ADN contenu dans un prélèvement. La séquence d'ADN amplifiée peut par la suite être analysée ou comparée à une séquence connue pour mettre en évidence une mutation, par exemple.

Analyse en intention de traiter (*Intention-to-treat analysis*) :

Méthode utilisée dans la tenue et l'analyse d'essais cliniques randomisés. Tous les patients répartis dans chaque groupe du régime thérapeutique sont analysés ensemble comme représentant ce groupe, qu'ils aient ou non reçu ou poursuivi le traitement jusqu'à la fin. Le fait de ne pas suivre cette étape va à l'encontre de la raison d'être de la répartition aléatoire des sujets.

Analyse multivariée :

Méthode d'analyse statistique qui permet d'étudier simultanément la relation pouvant exister entre plusieurs variables. En général, l'analyse permettra d'examiner la relation entre une maladie (ou une autre issue à l'étude) et un facteur de risque particulier tout en ajustant pour d'autres variables d'intérêt.

Analyse transversale :

Analyse examinant la relation entre une maladie (ou une autre issue) et d'autres variables d'intérêt telles qu'elles existent dans une population définie à un moment donné. Ce type d'analyse ne permet pas nécessairement de déterminer la séquence temporelle entre différentes variables et donc de conclure à une relation de cause à effet.

Analyse univariée :

Méthode d'analyse statistique qui permet d'étudier la relation pouvant exister entre deux variables, en général la maladie (ou une autre issue) et un facteur de risque d'intérêt.

Assurance qualité :

L'assurance qualité des procédures de laboratoire comprend des méthodes, contrôles, audits et correctifs ayant pour objet de garantir que la recherche, les tests, le suivi, l'échantillonnage, l'analyse et d'autres activités techniques et de présentation des résultats sont de la meilleure qualité possible. L'assurance qualité d'un programme de dépistage néonatal comprend des mécanismes visant l'atteinte des objectifs de ce programme et l'amélioration de la qualité du programme en évaluant sa structure, ses processus et ses résultats.

^a Les définitions sont principalement inspirées des sources suivantes : ^[1-8].

Biais de sélection :

Erreur due à des différences systématiques dans les caractéristiques des personnes qui sont incluses dans une étude ou en sont exclues pouvant en invalider les résultats.

Biais :

Écart des résultats ou des inférences par rapport à la réalité, ou processus menant à un tel écart. Tout phénomène dans la collecte, l'analyse, l'interprétation, la publication ou l'examen des données qui peut mener à des conclusions systématiquement différentes de la réalité.

Centile :

Chacune des valeurs d'un caractère quantitatif qui partagent l'étendue des valeurs en 100 sous-ensembles égaux. On utilise les centiles, par exemple, pour suivre la courbe de croissance des enfants. Ainsi, un enfant qui se situe au-dessus du 90^e centile a une valeur supérieure, pour la taille ou le poids, à 90 % de tous les enfants faisant partie de la série.

Clapping :

Technique de physiothérapie respiratoire visant à mobiliser les sécrétions bronchiques par des percussions du tronc avec la paume de la main.

Conseil génétique :

Le conseil génétique consiste à fournir des renseignements à l'égard des maladies génétiques aux personnes qui en sont touchées et à apporter du soutien pour leur permettre de prendre des décisions personnelles au sujet de leur santé, de la santé de leurs enfants ou de leur grossesse. Le conseil génétique peut aussi aider les personnes intéressées à obtenir plus de renseignements au sujet : de leur risque d'être atteintes ou de développer une maladie génétique; des antécédents familiaux ou personnels d'une maladie pouvant être héréditaire; des risques d'avoir un enfant atteint d'une maladie génétique; du dépistage prénatal ainsi que du diagnostic prénatal, lorsque c'est indiqué.

Consentement éclairé :

Processus à l'issue duquel une personne accepte volontairement de participer à une étude, à une intervention ou à un programme après avoir été dûment informée de la démarche proposée et des conséquences possibles, ainsi que des risques et avantages de sa participation et du degré d'incertitude entourant ceux-ci.

Corrélation génotype-phénotype :

Association entre la présence d'une certaine mutation ou de certaines mutations (génotype) et leurs expressions (phénotype).

Délétion :

Il s'agit d'un type de mutation résultant de la perte de matériel génétique, en quantité variable, allant d'une seule paire de base d'ADN à une partie d'un chromosome.

Dépistage anténatal :

Dépistage effectué chez de futurs parents entre le moment de la conception d'un enfant et sa naissance visant à identifier les parents susceptibles de transmettre une maladie à leur enfant. Si le couple est trouvé à risque, il peut décider de recourir au diagnostic prénatal, qui est destiné à établir s'il y a eu ou non transmission à l'enfant.

Dépistage familial en cascade :

Stratégie de dépistage génétique ciblant la famille et procédant en cascade à partir d'un sujet atteint afin d'informer les apparentés à risque de leur statut de porteur et de leur permettre de faire des choix reproductifs éclairés.

Dépistage néonatal :

Dépistage effectué en période néonatale visant à identifier les nouveau-nés à risque de développer une maladie pour laquelle une prévention ou un traitement précoce peuvent être instaurés afin de changer le cours de la maladie. Un résultat positif au dépistage n'est cependant pas un diagnostic de la maladie : des investigations supplémentaires sont souvent nécessaires avant de confirmer un diagnostic de cette maladie.

Différence du potentiel dans l'épithélium du côlon :

Technique électrophysiologique permettant de mettre en évidence le défaut de transport ionique au niveau du côlon à la suite d'une biopsie rectale.

Différence du potentiel nasal :

Technique électrophysiologique permettant de mettre en évidence le défaut de transport ionique par l'examen du transport du chlore sous le cornet inférieur du nez.

Écart type :

Mesure de la dispersion ou de la variation d'une distribution. L'écart type est la racine carrée positive de la variance. La moyenne indique où se situe le centre des valeurs d'un groupe, et l'écart type est un indicateur de l'ampleur de la dispersion des valeurs autour de ce centre.

Effet fondateur :

Fréquence élevée d'une ou de plusieurs mutations chez les descendants d'un petit groupe d'ancêtres communs en raison d'un isolement géographique ou ethnique.

Enzyme :

Substance de nature protéinique élaborée par un être vivant et capable, par ses propriétés catalytiques, d'activer une réaction chimique définie.

Équilibre (loi) de Hardy-Weinberg :

Selon cette loi, la fréquence des gènes et des génotypes demeurera constante dans une population de grande taille en l'absence de mutation, de migration, de sélection et d'accouplement non aléatoire. Si p est la fréquence d'un allèle A, q celle d'un allèle a et $p + q = 1$, alors p^2 est la fréquence des homozygotes AA, q^2 est celle des homozygotes aa et pq celle des hétérozygotes Aa.

Espérance de vie :

Mesure théorique et indicateur de l'état de santé et de la mortalité d'une population à un moment donné. L'espérance de vie à un âge donné est le nombre moyen d'années additionnelles de vie d'une personne ayant atteint cet âge si les taux de mortalité se maintiennent. Elle est calculée d'après les taux de mortalité selon l'âge pour une année donnée.

Essai clinique (comparatif) randomisé :

Étude épidémiologique expérimentale dans laquelle les sujets faisant partie d'une population sont répartis de façon aléatoire dans des groupes, appelés groupe expérimental et groupe témoin, qui feront ou non l'objet d'une intervention. On évalue les résultats en procédant à une comparaison rigoureuse des taux de maladie, de décès, de rétablissement ou de tout autre résultat approprié dans le groupe expérimental et dans le groupe témoin. Ce type d'étude épidémiologique est considéré généralement comme la méthode la plus scientifiquement rigoureuse de vérification d'une hypothèse.

Étude de cohorte :

Étude observationnelle dans laquelle l'évolution de l'état de santé d'un groupe de personnes ayant reçu une intervention (ou ayant été exposées à un facteur de risque ou à un facteur protecteur) est comparée à celle d'un groupe témoin ayant des caractéristiques de base communes.

Étude prospective :

Un plan d'étude est dit prospectif si un groupe de personnes est ~~suivi~~ ^{suivi} et/ou pour détecter l'apparition d'une maladie ou d'autres issues d'intérêt.

Étude rétrospective :

Un plan d'étude est dit rétrospectif si une partie des données colligées pour l'analyse, qu'il s'agisse de facteurs d'exposition ou des issues d'intérêt, concerne des événements antérieurs au début de l'étude.

Fibrose :

Transformation fibreuse de certaines formations tissulaires.

Gène :

Unité physique et fonctionnelle de l'hérédité constituée d'une séquence de nucléotides située à un locus spécifique sur un chromosome donné et codant généralement pour une protéine ayant une fonction spécifique.

Génotype :

Constitution génétique d'un individu ou, par extension, de un ou plusieurs locus spécifiques.

Groupe témoin ou de comparaison :

Groupe de sujets observés au cours d'une étude servant de base de comparaison pour l'évaluation des effets d'une exposition ou d'une intervention.

Hétérozygote composé :

Génotype ou, par extension, individu ayant deux allèles mutés différents au même locus.

Hétérozygote :

Génotype ou, par extension, individu ayant deux allèles différents au même locus, soit deux allèles mutés dans le cas d'hétérozygotes composés, soit un allèle muté et un allèle non muté.

Homozygote :

Génotype ou, par extension, individu ayant deux allèles identiques (mutés ou non) au même locus.

Iléus méconial :

Occlusion intestinale du nouveau-né due à l'arrêt du méconium dans le jéjunum; il s'agit d'une présentation précoce et sévère de la fibrose kystique.

Incidence :

Mesure du nombre de nouveaux cas d'une maladie ou d'un problème de santé apparaissant dans une population donnée au cours d'une période d'observation donnée.

Insertion :

Il s'agit d'un type de mutation résultant de l'ajout de matériel génétique en quantité variable, allant d'une seule paire de base d'ADN à une partie d'un chromosome.

Intervalle de confiance :

Intervalle numérique à l'intérieur duquel se situe le véritable paramètre (moyenne, proportion ou taux) selon un niveau de probabilité prédéterminé (par exemple 95 %).

Médiane :

Valeur qui divise un ensemble de mesures en deux parties contenant le même nombre d'observations, soit la moitié supérieure et la moitié inférieure.

Méta-analyse :

Méthode statistique utilisée pour combiner les résultats de différentes études afin d'obtenir une estimation quantitative de l'effet d'une même exposition ou intervention sur une issue donnée.

Mode de transmission autosomique dominant vs récessif :

Il s'agit de modes de transmission de maladies génétiques. Le terme « autosomique » signifie que le gène en question est localisé sur un des chromosomes somatiques ou autosomes (qui n'interviennent pas dans la détermination du sexe). Le terme « dominant » signifie qu'une seule copie de la mutation causant la maladie est suffisante pour que celle-ci se manifeste. À l'opposé, « récessif » signifie que deux copies de la mutation sont nécessaires pour causer la maladie.

Moyenne (arithmétique) :

La moyenne de plusieurs observations est le quotient de la somme des valeurs observées par le nombre d'observations.

Mutation :

Tout changement dans la séquence d'ADN par rapport à la séquence normale. Ce terme est cependant parfois utilisé dans un sens plus restreint pour signifier seulement les changements dans la séquence d'ADN pouvant entraîner des manifestations pathologiques (mutation pathogène), par opposition à des changements dans la séquence d'ADN sans conséquence sur le phénotype (mutation non pathogène).

Pénétrance :

Pourcentage d'individus porteurs d'un génotype déterminé chez qui l'expression phénotypique qui y est associée se manifeste.

Phénotype :

Manifestation apparente de la constitution du génome sous la forme d'un trait morphologique, d'un syndrome clinique ou de caractéristiques physiologiques.

Prévalence à la naissance :

Proportion du nombre d'enfants nés au cours d'une année ou d'une période donnée présentant une maladie ou un problème de santé donné.

Prévalence :

Mesure du nombre de personnes affectées par une maladie ou un problème de santé à un moment donné dans une population donnée.

Programme de dépistage :

Programme de santé publique où les membres d'une population définie se voient offrir un test de dépistage dans le but de leur fournir de l'information, une estimation de risque ou un diagnostic, des mesures préventives ou thérapeutiques. La mise en œuvre d'un tel programme nécessite le déploiement d'un système coordonné d'activités d'information, de laboratoire, de suivi et de prise en charge clinique, et de gestion.

Puissance :

Capacité d'une étude à montrer l'existence d'une association, si tant est qu'une telle association existe effectivement. La puissance d'une étude est déterminée par plusieurs facteurs, dont la fréquence de l'issue étudiée, l'ampleur de l'effet, le plan d'étude et la taille de l'échantillon. Elle reflète la probabilité que le test d'hypothèse statistique rejette l'hypothèse nulle si celle-ci est effectivement fausse.

Randomisation :

Répartition au hasard d'individus dans des groupes, par exemple des groupes expérimentaux et témoins, pour les rendre semblables au début d'une étude, surtout par rapport aux variables potentiellement confondantes. La répartition aléatoire implique que le

jugement personnel et les préjugés de l'investigateur de l'étude n'influent pas sur la répartition.

Rapport coût-efficacité :

Rapport entre les coûts d'une intervention en santé et ses effets sur la santé exprimés en unités non monétaires (nombre d'années de vie gagnées, nombre de cas évités, nombre de décès évités...).

Rapport de cotes (*Odds ratio*) :

Mesure d'association entre une maladie d'intérêt (ou une autre issue à l'étude) et un facteur de risque ou de protection calculée de différentes manières selon le plan d'étude. Dans le cas d'une étude de cohorte ou d'un essai clinique randomisé, il s'obtient en divisant la cote de survenue de la maladie en présence d'une exposition à un facteur de risque d'intérêt par la cote de survenue de la maladie en l'absence d'exposition. La cote correspond dans ce contexte à la proportion des sujets présentant la maladie divisée par la proportion des sujets ne la présentant pas.

Résultat faux négatif :

Résultat négatif au test de dépistage qui est par la suite infirmé par le test de confirmation diagnostique.

Résultat faux positif :

Résultat positif au test de dépistage qui est par la suite infirmé par le test de confirmation diagnostique.

Risque cumulatif :

Probabilité de survenue d'une maladie (ou une autre issue) d'intérêt dans une population donnée au cours d'une période donnée ou avant un certain âge.

Risque relatif :

Mesure d'association entre une maladie d'intérêt et un facteur de risque ou de protection, calculée comme le rapport de risque de survenue de la maladie chez les personnes exposées au facteur sur le risque de la maladie chez les personnes non exposées au même facteur.

Score z :

Mesure de l'écart entre une valeur donnée et la moyenne, exprimé en multiples d'écarts types. Elle est utilisée pour comparer des variables continues, par exemple le poids et la taille de deux groupes d'enfants. Ainsi, un score z de -1 pour la taille dans un groupe d'enfants atteints d'une maladie indique que la taille moyenne de ce groupe est inférieure de un écart type à la moyenne dans un groupe d'enfants non atteints de même âge.

Sensibilité :

Critère de performance d'un test diagnostique ou de dépistage qui mesure sa capacité à détecter les personnes réellement atteintes d'une maladie (ou présentant un facteur de risque ou un problème de santé). La sensibilité d'un test se mesure par la proportion de personnes réellement atteintes qui ont un résultat positif.

Séquençage :

Détermination de l'ordre linéaire des composants de l'ADN.

Spécificité :

Critère de performance d'un test diagnostique ou de dépistage qui mesure sa capacité à détecter correctement les personnes qui n'ont pas la maladie ciblée (ou ne présentant pas le facteur de risque ou le problème de santé ciblés). La spécificité d'un test se mesure par la proportion de personnes qui n'ont pas la maladie et qui ont un résultat négatif.

Spirométrie :

Méthode de mesure des volumes d'air mobilisés par les mouvements respiratoires et des débits ventilatoires, permettant d'apprécier la fonction pulmonaire.

Stéatorrhée ou Stéarrhée :

Surabondance de matières grasses excrétées avec les fèces.

Test de confirmation diagnostique :

Test destiné à confirmer ou infirmer la présence d'une maladie.

Test de dépistage :

Test visant à identifier les personnes qui ont une maladie ou sont à risque de la développer alors qu'elles n'ont pas sollicité d'avis médical en rapport avec cette maladie. Lorsque deux tests sont utilisés en séquence à des fins de dépistage, on parle de test de première intention et de test de seconde intention. Un test de dépistage ne conduit généralement pas à l'établissement d'un diagnostic de certitude, de sorte qu'un test de confirmation diagnostique peut être nécessaire par la suite.

Test de référence (Étalon-or ou *Gold standard*) :

Méthode, procédé ou mesure que l'on considère généralement comme représentant l'approche idéale (pour confirmer un diagnostic, par exemple) et qui servira, entre autres, à étalonner une nouvelle approche.

Thérapie génique :

Application encore expérimentale des techniques de génie génétique (transfert de gènes) au traitement de certaines maladies, ayant pour but de normaliser le capital génétique altéré du patient.

Utilité clinique :

L'utilité clinique d'un test ou d'un programme reflète l'équilibre des bénéfices et des risques en lien avec l'utilisation d'un test ou l'implantation d'un programme. L'évaluation de l'utilité clinique prend en compte entre autres les issues de santé positives et négatives associées à l'application du test ou du programme.

Valeur p :

Dans un test statistique, la valeur p exprime la probabilité d'obtenir les mêmes résultats, ou des résultats plus extrêmes, si l'hypothèse nulle était vraie. Elle permet d'évaluer si les résultats observés sont le simple fruit du hasard. Si cette valeur est inférieure à un seuil de signification statistique prédéterminé, l'hypothèse nulle est rejetée et le test est dit significatif; si elle est supérieure au seuil, l'hypothèse nulle est retenue et le test est dit non significatif.

Valeur prédictive négative :

Probabilité qu'une personne ayant un résultat négatif n'ait pas la maladie ou ne la développe pas.

Valeur prédictive positive :

Probabilité qu'une personne ayant un résultat positif ait la maladie ou la développe.

Valeur seuil :

Valeur qui sert de limite pour la classification des résultats d'un test diagnostique ou de dépistage en valeurs considérées comme normales *versus* anormales.

Validité externe :

La validité externe d'une étude exprime dans quelle mesure ses résultats peuvent être généralisés à d'autres populations que la population à l'étude.

Validité :

La validité d'un instrument de mesure reflète sa capacité à mesurer ce qu'il devrait mesurer, et la validité d'une étude traduit à quel point elle est exempte de biais.

Variable ou facteur confondant(e) :

Variable liée à la fois à la maladie (ou une autre issue) et au facteur de risque d'intérêt sans être située sur le cheminement causal entre les deux. À moins de procéder à des ajustements pour tenir compte de son effet, une variable confondante peut induire un biais dans l'analyse de l'association entre la maladie et le facteur de risque.

Volume expiratoire maximum seconde :

Volume gazeux rejeté pendant la première seconde d'une expiration forcée.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACMG	American College of Medical Genetics
ADN	Acide désoxyribonucléique
A FDPHE	Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant
Bc	<i>Burkholderia cepacia</i>
BS	<i>Brasfield score</i>
CAHTA	Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research
CAP	College of American Pathologists
CCGM	Collège canadien des généticiens médicaux
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (USA)
CFF	Cystic Fibrosis Foundation (USA)
CFTR	<i>Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>
CHUQ	Centre hospitalier universitaire de Québec
CLIA	<i>Clinical Laboratory Improvement Amendments</i>
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CNS	<i>Chrispin–Norman score</i>
CO	Comité organisateur
CRCM	Centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose
CRMS	<i>CFTR-related metabolic syndrome</i>
CSI	<i>Cognitive Skills Index</i>
DAESSS	Direction de l'analyse et de l'évaluation des systèmes de soins et services (INSPQ)
DN	Dépistage néonatal
DS	<i>Déviati on standard</i>
ECFS	European Cystic Fibrosis Society
EGA	<i>Extended gene analysis</i>
ÉTS	Évaluation des technologies de la santé
ÉU	États-Unis
FKC	Fibrose Kystique Canada
FK	Fibrose kystique
FN	Faux négatif
FP	Faux positif
HAS	Haute Autorité de Santé (France)
HCN	Health Council of the Netherlands (Pays-Bas)

Hi	<i>Haemophilus influenzae</i>
HIPAA	<i>Health Insurance Portability and Accountability Act</i>
HME	Hôpital de Montréal pour enfants
HR	<i>Hazard Ratio</i>
VPH	Virus du papillome humain
IC	Intervalle de confiance
IQR	<i>Interquartile range</i>
IM	Iléus méconial
IMC	Indice de masse corporelle
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
KCE	Centre fédéral d'expertise des soins de santé (Belgique)
MLPA	<i>Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification</i>
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NSC	National Screening Committee
NHS R&D HTA	<i>National Health Service Research and Development Health Technology Assessment</i>
NS	<i>Northern score</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
Pa	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PAP	Protéine associée à la pancréatite
RCDP	Registre canadien de données sur les patients
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
RFM	Registre français de la mucoviscidose
RR	Risque relatif
VSR	Virus syncytial respiratoire
Sa	<i>Staphylococcus aureus</i>
SKS	<i>Shwachman-Kulczycki score</i>
SLSJ	Saguenay–Lac-St-Jean
SORT	<i>Strength of Recommendation Taxonomy</i>
TIR	Trypsine immunoréactive
TS	Test de la sueur
VEMS	Volume expiratoire maximum seconde
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive
WS	<i>Wisconsin score</i>

1 INTRODUCTION

1.1 MANDAT

L'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) s'est vu confier le mandat initial de procéder à « l'analyse de la pertinence et de la faisabilité d'un programme de dépistage néonatal de la fibrose kystique » par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Au terme d'échanges entre l'INSPQ et le MSSS, le mandat a été reformulé dans le but de préciser les enjeux et les options qu'une analyse de pertinence impliquerait. Le mandat final vise à « évaluer les enjeux liés au diagnostic et à la prise en charge initiale des enfants atteints de la fibrose kystique au Québec ». En accord avec les autorités du MSSS, l'INSPQ a mis de l'avant un Forum délibératif pour répondre au mandat.

Le Forum délibératif sur la fibrose kystique (FK) a visé à documenter, examiner et clarifier les enjeux liés au mandat. Le contexte où évoluent ces enjeux tout comme les options pour y répondre ont aussi été abordés lors du Forum. Deux documents sont produits dans le cadre du Forum. Il y a en premier lieu le présent document ou la synthèse des connaissances et, à la suite du Forum, un Résumé des dialogues.

Les objectifs généraux du Forum sont les suivants :

- Cerner les principaux enjeux liés au diagnostic et à la prise en charge initiale des enfants atteints de la FK au Québec.
- Proposer des options permettant de répondre à ces enjeux.
- Recenser les aspects pour lesquels une recherche approfondie est nécessaire.

La synthèse des connaissances est le document de référence qui a été utilisé durant le Forum par les participants^a. Ses objectifs sont de documenter :

- Le contexte actuel du diagnostic et de la prise en charge initiale des enfants atteints de la FK au Québec.
- Les principaux enjeux en lien avec l'état de situation développé précédemment.
- Certaines options (et leurs conditions de mise en œuvre) pour répondre aux enjeux recensés.

Le Résumé des dialogues synthétise les principaux points de vue échangés, aussi bien convergents que divergents, et permet de mettre en évidence d'éventuels enjeux et options associés au contexte non documentés par la synthèse des connaissances et de distinguer des aspects prioritaires et problématiques.

^a Les modalités de fonctionnement du Forum, incluant le mode de sélection des participants, sont précisées dans le document Résumé des dialogues du Forum délibératif sur la FK.

1.2 CONTEXTE

La FK est une maladie héréditaire grave et mortelle. Elle est causée par des mutations du gène *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR) qui code pour une protéine responsable de la régulation de l'équilibre de la concentration des ions chlorure et sodium de part et d'autre de la membrane cellulaire. Des sécrétions plus visqueuses nuisent au fonctionnement des tissus ayant des glandes exocrines, notamment les poumons, le tractus alimentaire, le pancréas et le foie.

La transmission de la FK se fait selon le mode autosomique récessif, c'est-à-dire que, pour être atteint, l'enfant doit hériter d'une mutation de chacun des deux parents, qui sont donc hétérozygotes (porteurs). Dans les pays à forte population caucasienne, environ une personne sur 25 est porteuse d'un gène CFTR muté, un couple sur 625 sera constitué de deux parents porteurs, et un enfant sur 2 500 naîtra avec deux gènes mutés. Ainsi, au Québec, il y a environ 30 nouveaux cas par année (36 en 2009).

Plus de 1 800 mutations du gène CFTR sont répertoriées, dont certaines ont un potentiel pathogène bien établi (par exemple $\Delta F508$) alors que d'autres sont peu ou pas délétères (par exemple R117H). Cette hétérogénéité génétique est en partie responsable d'un large spectre de formes cliniques. Les formes les plus classiques se manifestent dès les premiers mois de la vie, le plus souvent par une obstruction intestinale, une malnutrition, un retard de croissance, une insuffisance pancréatique et des infections bronchopulmonaires à répétition. La colonisation bactérienne pulmonaire peut devenir persistante et entraîner l'insuffisance respiratoire chronique et le décès. Des cas atypiques de la maladie se manifestent plus tard dans la vie, souvent avec des manifestations cliniques moins sévères, ou peuvent rester asymptomatiques.

La nature non spécifique des symptômes initiaux (toux, râles pulmonaires, douleurs abdominales, diarrhée, retard de croissance) rend difficile le diagnostic initial de la FK, et l'errance diagnostique est fréquente. Une fois la FK soupçonnée, le test diagnostique, considéré comme le *gold standard*, est le test de la sueur (TS). La détection de deux mutations aide à confirmer le diagnostic, surtout devant un génotype clairement pathogène (exemple : $\Delta F508/\Delta F508$). Cependant, comme la corrélation génotype-phénotype est encore mal connue, l'estimation de la gravité d'un cas sur la base du génotype est en général déconseillée.

Bien qu'il n'y ait toujours pas de traitement curatif, les traitements symptomatiques et les modalités de suivi des patients se sont beaucoup améliorés au fil du temps, ce qui a permis de prolonger l'espérance de vie, d'après plusieurs auteurs. Cette tendance s'observe au Québec, où l'âge moyen de 1 136 patients recensés en 2009 est de 22 ans et où l'âge moyen au décès est passé de 18 à 34 ans entre 1984 et 2009, selon le registre canadien des patients atteints de la FK. Cette prolongation de l'espérance de vie laisse présager, selon des prédictions non encore validées, que les enfants avec un nouveau diagnostic de FK auront une espérance de vie dépassant les 40 ou 50 ans. Cette prolongation de l'espérance de vie s'accompagne toutefois de l'apparition de nouveaux types de

complications, comme le diabète, l'ostéoporose précoce, les cancers digestifs et les maladies iatrogènes.

Au-delà du progrès des traitements, l'organisation des soins est un facteur qui influence les résultats cliniques. Ainsi, certains pays scandinaves (Suède et Danemark) affichent parmi les meilleurs taux de survie au monde pour les patients atteints de la FK, grâce à une prise en charge thérapeutique hautement spécialisée et intensive. Comme certains auteurs suggèrent qu'un diagnostic et une prise en charge avant l'apparition des symptômes peuvent améliorer le pronostic des patients, plusieurs pays et provinces canadiennes ont instauré des programmes populationnels de dépistage néonatal (DN). De tels programmes nécessitent une analyse détaillée de leur impact sur la morbidité et la mortalité, de même que l'évaluation des bénéfices, risques et coûts qu'ils entraînent.

La présente synthèse des connaissances visera à documenter les aspects cliniques, génétiques et épidémiologiques de la FK, les procédures de diagnostic et de prise en charge des patients, ainsi que les pratiques, protocoles et bénéfices du DN de la maladie. Elle recensera les enjeux en lien avec le dépistage, le diagnostic et le traitement initial des patients qui sont cités dans la littérature, et dressera un profil descriptif du contexte actuel du diagnostic et de la prise en charge initiale des patients québécois. Le but ultime étant de relever les problèmes relatifs au contexte québécois, les options envisageables pour les résoudre et les aspects à prendre en considération pour mettre en œuvre ces options.

1.3 CONFLITS D'INTÉRÊTS POTENTIELS

Les auteurs, les collaborateurs concernés ainsi que les réviseurs externes ne mentionnent aucun conflit d'intérêts potentiel.

2 MÉTHODOLOGIE

2.1 MÉTHODES DE REVUE DE LA LITTÉRATURE

2.1.1 Stratégies de recherche bibliographique

Deux types de recherche bibliographique ont été effectués. Une stratégie générale a croisé des mots clés relatifs à la FK et à la population des nouveau-nés pour ensuite restreindre la recherche aux documents du type revues systématiques de la littérature, rapports d'évaluation des technologies de la santé (ÉTS) ou rapports basés sur les données probantes, consensus, guides de pratiques ou recommandations. La deuxième stratégie visait à recenser toutes références bibliographiques québécoises en lien avec la FK et portant sur les aspects épidémiologiques, génétiques, diagnostiques, thérapeutiques ou de dépistage de la maladie. Les deux stratégies se sont limitées aux références publiées en français ou en anglais depuis 1995. Elles ont exploité trois bases de données bibliographiques automatisées, à savoir Medline, Embase et Cochrane. De plus, pour la recherche de la bibliographie québécoise, la base de données Current Content — Clinical medicine a été explorée. Par ailleurs, une recherche de la littérature grise a été effectuée à partir de sites Internet d'organismes spécialisés en génétique, obstétrique, pédiatrie, DN ou ÉTS, d'associations dédiées à la FK et de sites susceptibles de lister toute référence provenant du Québec. L'annexe 1 décrit les deux stratégies de recherche bibliographique ainsi que la liste des sites de littérature grise exploités. La recherche principale explorant les bases de données automatisées (pour les deux types de stratégies) et la littérature grise a été effectuée en mai 2011. De plus, une mise à jour de la recherche dans les bases de données bibliographiques automatisées a été entreprise en septembre 2011.

2.1.2 Sélection des références bibliographiques

La sélection des références bibliographiques a été réalisée par une seule auteure. Tout d'abord, la liste des titres et des résumés de toutes les références repérées par les deux stratégies de recherche a été scrutée. Le texte complet de toutes les références sélectionnées ou pour lesquelles les informations n'étaient pas suffisantes à cette première étape a été examiné. Ces deux étapes de sélection se sont basées sur des critères d'éligibilité préétablis.

À partir de la littérature recensée par la stratégie générale, ont été sélectionnées toutes les références portant sur les protocoles, les pratiques, les recommandations, les bénéfices, les risques et les enjeux en lien avec le DN de la FK ainsi que celles discutant de recommandations et enjeux en lien avec le diagnostic ou le traitement initial de la maladie. Seuls les documents considérant la population des nouveau-nés ont été inclus. Par contre, nous avons rejeté les références de tout type discutant de diagnostic tardif de la FK ou de traitements ou de stratégies de traitement ou d'intervention non précoces. Les guides de pratiques, consensus ou recommandations portant sur la réalisation des tests génétiques ainsi que les *horizon scan* et les rapports qui ne sont pas du domaine public ont également été exclus.

Pour la littérature québécoise, nous avons retenu les références dont le thème est en lien avec la prévalence ou l'incidence de la FK, le profil génétique ou clinique des patients, la morbidité, la mortalité et la qualité de vie, les bénéfices, risques ou enjeux se rapportant au DN et les recommandations et enjeux ayant un lien avec le diagnostic ou le traitement initial de la maladie. Seules les recherches primaires basées sur des populations provenant en totalité ou en partie du Québec ont été retenues. Les autres types de références (revues de la littérature, énoncés de position, consensus, etc.) ont été examinés si les principaux auteurs sont québécois. Les mêmes critères d'exclusion que pour la littérature générale ont été appliqués. De plus, nous avons exclu les études ou revues portant strictement sur des symptômes tardifs ou de moindre gravité (par exemple : sinusites chroniques, diabète, ostéoporose, atteinte des organes génitaux), et les études de cas et de génétique épidémiologique ou génétique des populations.

À partir des deux stratégies de recherche bibliographique, des revues narratives ont été sélectionnées pour compléter les informations de base sur les aspects cliniques, génétiques, diagnostiques et thérapeutiques de la FK. Les références portant spécifiquement sur la physiopathologie, la corrélation génotype-phénotype, les enjeux psycho-sociaux, éthiques, organisationnels ou économiques du DN et sur tous les aspects du dépistage de porteurs, initialement retenus, n'ont pas pu être examinés faute de temps.

Finalement, devant le grand nombre de guides de pratiques disponibles sur plusieurs aspects de la FK, seuls ont été retenus les documents les plus récents et les plus pertinents qui portent spécifiquement sur les aspects suivants : les enjeux en lien avec le TS; le diagnostic et la prise en charge initiale de patients, y compris ceux spécifiques aux patients obtenant un résultat de DN équivoque; les aspects organisationnels du DN; l'organisation des soins, notamment la prévention des infections pulmonaires; et les guides pour les professionnels de la santé concernés par le DN.

2.1.3 Extraction et analyse des données de la littérature

Une seule auteure a réalisé l'extraction et l'analyse des données, mais les points litigieux ont été discutés avec un conseiller scientifique et, dans certains cas, avec les membres du comité organisateur (CO). Une fois le plan du rapport établi, l'extraction des données a été réalisée pour la grande majorité des sections de façon sommaire, sous forme de résumés ou sous forme de tableaux (données sur la corrélation génotype-phénotype, l'incidence ou la prévalence de la FK, les protocoles et pratiques de DN). À partir de chaque référence sélectionnée, les données relatives à l'une ou l'autre des sections ont été extraites, et la qualité des données a été analysée. Les revues sur les bénéfices du DN ont fait l'objet d'une analyse critique selon les critères méthodologiques classiques reconnus dans le domaine de l'ÉTS, y compris ceux en lien avec l'exhaustivité de la recherche bibliographique, la qualité des stratégies de sélection, d'extraction, d'analyse et d'évaluation de la qualité des données et la qualité de description des études. Par contre, faute de temps, la qualité des guides de pratiques n'a pas pu être évaluée selon les normes reconnues pour ce genre de document. Les études primaires sur lesquelles se sont basés les rapports et les guides de pratiques considérés n'ont pas été consultées, sauf pour éclaircir quelques inconsistances dans les données quantitatives.

2.1.4 Révision scientifique

Ce rapport a été révisé par trois spécialistes œuvrant dans le domaine. De plus, une révision scientifique en ligne a été tenue entre le 3 et le 30 novembre 2011, soit durant le mois suivant le Forum. Pour ce faire, le présent rapport a été rendu publiquement accessible sur le site de l'INSPQ, et des invitations spéciales à commenter le document ont été lancées auprès de certains intervenants et organismes clés^a.

2.1.5 Résultats de la recherche bibliographique

Les résultats de la recherche bibliographique principale et de sa mise à jour sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous. Au total, 44 références ont été retenues à partir des recherches générale et québécoise. De plus, 17 documents pertinents additionnels ont été recommandés dans le cadre de la révision scientifique ou retracés par la méthode « boule de neige ».

2.2 MÉTHODES DE COLLECTE DE DONNÉES CONTEXTUELLES

Les données propres au contexte québécois proviennent de trois sources. Tout d'abord, les plus récentes données (2009) portant sur les aspects démographiques (âge, sexe, race/ethnicité), cliniques (âge au diagnostic, présence d'un iléus méconial (IM), etc.) et génétiques ainsi que le statut (en vie, décédé ou perdu de vue) pour les patients québécois ont été obtenues de Fibrose Kystique Canada (FKC). Ces données dérivent du Registre canadien de données sur les patients (RCDP) atteints de la FK, qui est régi par FKC depuis le début des années 1970 et qui compile ces informations, pour chaque patient canadien atteint de la FK, à partir de données transmises par les 33 centres de soins spécialisés de tout le pays^[9]. Depuis 1985, le registre recense, en plus, des données anthropométriques (poids, taille) et bactériologiques ainsi que des mesures de la fonction pulmonaire (VEMS)^[10]. FKC nous a soumis le dernier rapport annuel, soit celui de 2009^[9], publié pour l'ensemble des patients canadiens et, à notre demande, a extrait une sélection de données spécifiques pour le Québec. Deuxièmement, quelques données contextuelles ainsi que des enjeux propres au diagnostic et à la prise en charge précoce des patients québécois ont pu être obtenus à partir d'entrevues semi-dirigées avec des intervenants clés rencontrés en vue de leur participation au Forum. Finalement, une enquête a été entreprise auprès des cliniques québécoises spécialisées en FK et des deux laboratoires réalisant des analyses de biologie moléculaire pour la FK. Elle se base sur des questionnaires auto-administrés développés sur la base d'enjeux pertinents en lien avec le dépistage, le diagnostic et la prise en charge des patients, documentés à partir de la littérature. La méthodologie de cette enquête et ses résultats sont présentés dans le chapitre 10.

^a Ont été notamment invités à commenter le document : tous les intervenants clés ayant été approchés pour participer au Forum; certaines associations professionnelles (biochimistes, généticiens, pédiatres, etc.) et fédérations de médecins; des groupes ou consortiums scientifiques œuvrant dans le domaine de la génétique; des spécialistes en santé publique; des associations de parents et de patients atteints de la FK (Québec, Canada et France); l'Association québécoise d'établissements de santé et de services sociaux; et certains organismes engagés dans l'ÉTS. Tous ces groupes n'ont toutefois pas répondu à l'invitation.

Enfin, parmi les provinces et territoires canadiens ayant implanté le DN de la FK, seule l'Alberta (dont relève le territoire du Yukon pour le DN de la FK), a publié des données sur les protocoles appliqués et les résultats obtenus. Pour quatre autres programmes canadiens, soit celui de la Colombie-Britannique (dont relève la région de Kitikmeot du Nunavut pour le DN de la FK), du Manitoba, de l'Ontario et de la Saskatchewan, ces données ont été sollicitées auprès des responsables de programmes de DN.

Tableau 1 Résultats de la recherche bibliographique

Recherche principale (mai 2011)		
N articles	Littérature générale	Littérature québécoise
Total initial	n = 335	n = 276
1^{re} sélection		
Rejetés	n = 244	n = 219
Sélectionnés pour exploration	n = 91	n = 57
2^e sélection		
Rejetés	n = 16	n = 22
Retenus	n = 32	n = 11
	Thèmes :	Thèmes :
	• Bénéfices et risques du DN (n = 7) • Pratiques / recommandations internationales et nationales de DN (n = 5) • Résultats DN (Alberta) (n = 1) • Revues narratives sur le DN (n = 2) • Impact de la prise en charge dans des centres spécialisés (n = 1) • Guides de pratiques (n = 16)	• Déterminants de mortalité (n = 1) • Prévalence et profil génétique (n = 5) • Enjeux diagnostiques (n = 3) • Recommandations sur des aspects de prise en charge (n = 1) • Enquête sur les connaissances des médecins, des patients et des familles sur la FK (n = 1)
Retenus, mais non consultés*	n = 43	n = 24
	Thèmes :	Thèmes :
	• Dépistage de porteurs (n = 6) • Énoncés de position sur DN (n = 6) • Enjeux psychosociaux DN (n = 1) • Enjeux organisationnels DN (n = 4) • Enjeux économiques DN (n = 1) • Enjeux éthiques DN (n = 1) • Enquête sur les protocoles de DN en Europe (n = 1) • Guides de pratiques (n = 23)	• Dépistage de porteurs (n = 3) • Corrélation génotype-phénotype (n = 5) • Enjeux psychosociaux et éthiques (n = 3) • Profil clinique (n = 3) • Revues narratives (n = 10)
Mise à jour (septembre 2011)		
Total initial	n = 30	n = 13
Rejetés	n = 29	n = 13
Retenus	n = 1 (guide de pratiques)	n = 0

* Ces références n'ont pas pu être consultées en raison de la limite de temps.

3 PRÉVALENCE DE LA FK : DONNÉES INTERNATIONALES, CANADIENNES ET QUÉBÉCOISES

La FK est la maladie autosomique récessive dont la prévalence à la naissance est la plus élevée dans les populations d'origine caucasienne^[11-13]. Les chiffres globaux fréquemment avancés pour la prévalence à la naissance dans la population caucasienne sont de l'ordre de un enfant atteint sur 2 500 naissances, avec un taux de porteurs de un individu sur 25. Les données rapportées varient selon l'origine géographique, avec des estimations s'échelonnant de 0,25 à 5 pour 10 000 naissances vivantes^[12-14]. Des écarts encore plus grands sont observés si on considère d'autres groupes ethniques, avec des prévalences allant de 1/2 000 chez les Irlandais à 1/500 000 chez les Japonais^[14]. Une autre revue rapporte une incidence de 1/8 400 pour les Hispaniques, 1/15 000 pour les Afro-Américains et 1/89 000 pour les populations asiatiques de Hawaï^[15]. Étant donné la mixité ethnique croissante de nombreuses populations, la FK n'occupe cependant plus le premier rang des maladies récessives dans plusieurs pays. Elle a ainsi été dépassée par les syndromes drépanocytaires majeurs aux États-Unis (ÉU)^[16] et au Royaume-Uni.

Selon un rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS), la plupart des études mesurant la prévalence de la FK et la répartition des mutations datent des années 1990^[11]. Selon les sources de données (extrapolation à partir de séries cliniques, données de registres, programme de dépistage, etc.), les estimations de prévalence peuvent être plus ou moins fondées. Le tableau 2 résume les données recensées dans nos lectures ciblées pour quelques pays européens, les ÉU et certaines régions du Canada. Par ailleurs, avec l'avènement de programmes de dépistage et l'évolution des connaissances sur les formes moins sévères, on peut s'attendre à des variations au fil du temps. Le rapport de la HAS indique également que peu ou pas d'études ont examiné les changements éventuels de la prévalence à la suite de l'instauration de programmes de DN systématique^[11]. Même si l'objectif du DN n'est pas d'influencer la prévalence de la maladie, une baisse de la prévalence pourrait être observée comme conséquence indirecte de l'identification de parents porteurs et du diagnostic prénatal^a. Toutefois, le DN a également tendance à révéler des formes atypiques de la maladie^b, ce qui peut entraîner une hausse de la prévalence de la FK. D'après Murray et collaborateurs (1999), au moins un des premiers programmes britanniques régionaux (1994) de DN a montré une baisse significative dans le nombre de cas de FK sur 10 ans. Les auteurs expliquent que cette baisse pourrait être en lien avec le manque d'identification de certains cas, mais aussi être la conséquence du conseil génétique offert aux parents^{c[18]}.

^a Au Pays-Bas, en l'absence de DN, on a rapporté une baisse considérable de la prévalence de la FK au fil du temps pouvant être attribuée à plusieurs raisons, dont une demande accrue de conseil génétique et de diagnostic prénatal ou préimplantatoire à la suite de l'identification d'un apparenté atteint^[17]. Pour le diagnostic prénatal, la moyenne annuelle observée depuis 1995 est de 25 couples, dont 6 par année en moyenne optent pour une interruption de la grossesse (données dérivant des *Annual Reports of the Prenatal Diagnostics Working Party of NVOG and VKGN*). Le diagnostic préimplantatoire a été demandé par un total de 21 couples depuis 1995 (données dérivant du *Annual Report on PGD in the Netherlands*, 2008)^[17].

^b C'est le cas lorsque le protocole de DN inclut une analyse moléculaire (cet aspect sera détaillé au chapitre 7).

^c Toutefois, il ne semble pas y avoir de consensus entre les experts en ce qui concerne l'impact du DN sur la prévalence de la FK à la naissance (Scott Grosse, communication personnelle, octobre, 2011). Sans une analyse approfondie des données primaires, il n'est pas possible de statuer sur la direction et l'ampleur de l'impact du DN sur la prévalence de la FK à la naissance.

Tableau 2 Prévalence de la FK

Pays ou région	Type de données	Résultats
Belgique ^[12]	Données du registre belge de la FK	Nbre de nouveaux patients en 2007 : 32*
France ^[11]	DN systématique (2002-2006)	- Prévalence moyenne à la naissance[†] : 1/4 366 - Nbre de nouveaux patients en 2006 : 600
Pays-Bas ^[17]	- Données < 2000 : Article publié en 1977 - Données 2000-2006 : Registres de la Dutch Cystic Fibrosis Foundation	Prévalence à la naissance : 1961-1965 : 1/3 600 1974-1994 : 1/4 750 2000-2006 : 1/6 300 (soit 20 à 38 – moyenne de 29 – patients par année)
États-Unis ^[16]	Programmes de DN aux É.-U.	Prévalence à la naissance : - Toutes populations confondues : 1/3 700 - Hispaniques : 1/4 000-10 000 - Non hispaniques noirs : 1/15 000-20 000 - Non hispaniques blancs : 1/2 500-3 500
Canada ^[10]	Nbre patients nés entre 1970-1979 (enregistrés au RCDP) / Nbre naissances vivantes canadiennes pour la même période (Statistique Canada)	Fréquence dans la population canadienne générale : 1/3 002
	Même sources que ci-haut en supposant que 90 % de la population de base est caucasienne et que 4 % des patients de cette cohorte ne sont pas diagnostiqués	Population canadienne d'origine caucasienne : 1/2 646
Canada ^[19]	Données de 2008 de FKC	- Nbre de Canadiens affectés : 3 500 - Incidence : 1/3 600
Canada ^[14]	Données de FKC 1971-2000	Prévalence à la naissance : 1971-1987 : 1/2 714 1998-2000 : 1/3 608
Alberta ^[20]	NM	1/2 500 (soit 16-17 nouveaux cas par année)
Ontario ^[21]	NM	1/3 600
Province du Québec ^[22]	Communication personnelle avec Rima Rozen	Prévalence : 1/2 500
SLSJ ^[23;24]	Données publiées dans deux études primaires québécoises [‡]	Prévalence entre 1975-1988 : 1/902
SLSJ ^[25]	Données publiées dans deux études primaires québécoises [‡] et données non publiées	Prévalence entre 1975-1995 : 1/936

Abréviations : RCDP : Registre canadien de données sur les patients; DN : Dépistage néonatal; É.-U. : États-Unis d'Amérique, FKC : Fibrose Kystique Canada; FK : Fibrose kystique; NM : non mentionné; SLSJ : Saguenay–Lac-Saint-Jean.

* Il y a à peu près 120 000 naissances par année en Belgique.

[†] Prévalence des formes classiques (85 %) et atypiques sur naissances vivantes parmi les enfants dépistés.

[‡] Il s'agit des deux études primaires suivantes qui n'ont pas été consultées dans le cadre de ce travail car elles ont été publiées avant 1995 : (i) Daigneault J, Aubin G, Simard F, et collab. Genetic epidemiology of cystic fibrosis in Saguenay-Lac-St-Jean (Quebec, Canada). Clin Genet. 1991;40(4):298-303; (ii) Daigneault J, Aubin G, Simard F, et collab. Incidence of cystic fibrosis in Saguenay-Lac-St-Jean (Quebec, Canada). Hum Biol. 1992;64(1):115-9.

Au Canada, le RCDP, qui est régi par FKC, constitue une source de données fréquemment citée. Une étude canadienne indique que, entre 1970 et 1989, 98 % des 3 795 patients recensés au registre canadien des patients atteints de FK étaient d'origine caucasienne, ce qui corrobore la prédominance de cette maladie dans les populations d'origine européenne^[10]. Les données de 2009 témoignent d'une lente évolution à cet égard, puisque 93,6 % des 3 782 patients inscrits étaient alors d'origine caucasienne, les autres groupes ethniques représentés comptant chacun pour 0,2 à 0,8 % de l'ensemble du groupe (Données de FKC pour le Canada en 2009). Le tableau 3 montre que les données québécoises provenant de la même source indiquent également une lente diversification de la provenance des patients, la proportion d'origine caucasienne étant passée de 99,2 % à 96,4 % entre 1984 et 2009. Un rapport publié par l'Institut d'économie de la santé de l'Alberta indique que, selon les données de FKC, il n'y a pas eu de changements majeurs dans la prévalence à la naissance au Canada entre 1971 et 1987 avec un enfant atteint sur 2 714. Par contre, une baisse de 25 % dans cette prévalence a été notée pour la période entre 1998 et 2000, avec un enfant atteint sur 3 608 en 2000^{a[14]}.

^a Les raisons de cette baisse ne sont pas discutées dans le rapport albertain qui a extrait ces informations à partir d'une étude canadienne ayant estimé la prévalence de la FK à la naissance à partir des données du RCDP pour la période 1971-2000^[14]. Les résultats de cette étude, publiés en 2005, indiquent une association temporelle entre la découverte du gène CFTR, donc le début de l'utilisation du dépistage de porteur dans les familles à risque de FK, et le début du déclin de la prévalence de la maladie. Les auteurs précisent toutefois que cette association ne constitue pas une preuve de cause à effet, d'autant plus qu'ils n'ont pas documenté les taux d'utilisation des services de dépistage de porteurs et de conseil génétique^[26].

Tableau 3 Profil épidémiologique des patients québécois atteints de la FK entre 1984 et 2009 (données de FKC)

	1984	1989	1994	1999	2004	2009
Nombre de patients	626	807	955	1 019	1 028	1 173
Nombre de nouveaux diagnostics durant l'année*	50	45	48	28	29	36
Âge au diagnostic						
Moyenne (années)	1,8	1,7	2,1	2,2	2,7	3,0
Médiane (mois)	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
% patients de sexe masculin	51,9	51,2	51,6	52,7	53,6	54,0
Origine (%)						
caucasienne	99,2	99,4	98,7	98,7	97,4	96,4
africaine	--	--	--	0,2	0,3	0,3
asiatique	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
amérindienne	0,2	--	0,1	--	0,1	0,2
autre	0,5	0,5	1,0	1,0	1,6	1,9

* Il s'agit du nombre de nouveaux cas diagnostiqués à tout âge durant l'année de référence. Un calcul de la prévalence de la FK à partir de ces données est donc impossible à réaliser puisqu'il nécessiterait le nombre de nouveaux cas diagnostiqués avant l'âge de un an.

Notre stratégie de recherche de la littérature québécoise nous a permis de repérer seulement deux publications du début des années 1990 ayant trait à la prévalence. D'après ces études, les données colligées entre 1975 et 1988 suggéreraient une prévalence à la naissance au Saguenay–Lac-Saint-Jean (SLSJ) de l'ordre de un enfant atteint sur 902 ou 935 enfants. L'existence d'un effet fondateur dans la région du SLSJ est bien connue, et la FK y serait trois fois plus prévalente que dans le reste de la province pour cette raison^[23]. Il est à noter toutefois que la majorité des enfants atteints ne viennent pas nécessairement de cette région, puisque les naissances au SLSJ ne représentent qu'environ 3 % de toutes les naissances dans la province de Québec^a. Selon ces mêmes sources, le taux de porteur serait de un individu sur 15 au SLSJ. Les seules autres données québécoises répertoriées proviennent du registre canadien des patients atteints de FK. S'appuyant sur cette source de données, une étude publiée en 1996 estimait la prévalence de la FK au Québec parmi les

^a En 2009, il y a eu 2 849 naissances au SLSJ et 88 600 naissances dans la province de Québec dans son ensemble (Institut de la Statistique du Québec : www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/demographie/dons_regnl/regional/206.htm).

enfants âgés de 0 à 4 ans à près de 40 pour 100 000 (un enfant sur 2 500) en 1979 et à 33 pour 100 000 (un enfant sur 3 030) en 1989^{a[10]}.

En 2009, 1 173 patients québécois^b étaient inscrits au registre canadien de la FK, dont 36 nouveaux patients diagnostiqués au cours de l'année. Les données reprises dans le tableau 3 pour la période entre 1984 et 2009 indiquent que l'âge médian au diagnostic est resté stable, à 6 mois, au fil du temps, alors que l'âge moyen semble connaître une augmentation. La distribution de l'âge au diagnostic, présentée dans le tableau 4 pour l'ensemble des patients inscrits en 2009, indique que près de 25 % des patients sont diagnostiqués après 3 ans. Ce tableau ne nous renseigne pas, cependant, sur la proportion de patients avec des formes classiques ou atypiques selon la catégorie d'âge au diagnostic.

Tableau 4 Distribution des patients québécois atteints de FK en 2009 selon l'âge au diagnostic (données de FKC)

Catégorie d'âge	Nombre de patients (%)
À la naissance	164 (14,47)
1-3 mois	220 (19,42)
3-6 mois	187 (16,50)
7-12 mois	109 (9,62)
1 an	98 (8,65)
2 ans	80 (7,06)
3 ans	42 (3,71)
4 ans	34 (3,00)
5-10 ans	92 (8,12)
11-20 ans	62 (5,47)
21-40 ans	30 (2,65)
> 40 ans	15 (1,32)

Les données du registre canadien permettent également de dresser un portrait de la distribution par tranche d'âge des patients inscrits en fonction de quatre grandes régions au pays : le Québec, l'Ontario, les provinces de l'Atlantique et les provinces de l'Ouest. Cette distribution est illustrée dans le tableau 5 pour 2009. Le Québec occupait la première place, en terme de nombre de patients suivis, pour la catégorie d'âge 24-29 ans, la deuxième place pour les catégories 12-17 ans, 18-23 ans et 30-39 ans, et la troisième place pour le reste des catégories (tableau 5).

^a Un calcul de prévalence avait été effectué pour les patients de différentes tranches d'âge : le Québec occupait la première place en 1979 dans les groupes d'âge 0-4 ans (près de 40 pour 100 000) et 5-9 ans (près de 30 pour 100 000) et occupait la première place (0-4 ans : près de 33 pour 100 000; 10-14 ans : près de 38 pour 100 000; 15-19 ans : près de 25 pour 100 000) ou la deuxième place (5-9 ans : près de 35 pour 100 000) en 1989 pour la majorité des groupes d'âges, à part celui des patients de 20 à 34 ans^[10].

^b En fait, ces 1 173 patients inscrits correspondraient à 1 133 enfants distincts, un petit nombre d'entre eux ayant été vus dans plus de une clinique spécialisée en FK au Québec cette année-là.

Tableau 5 Distribution des patients canadiens atteints de FK en 2009 selon l'âge et la région (données de FKC)

Âge (années)	0-5	6-11	12-17	18-23	24-29	30-39	40-49	50-74	Total
Est canadien	34 (12)	42 (15)	51(19)	52 (19)	37 (14)	31 (11)	13 (5)	12 (4)	272
Québec	110 (10)	157 (14)	195 (17)	209 (18)	185 (16)	177 (16)	79 (7)	24 (2)	1 136
Ontario	172 (13)	203 (15)	219 (16)	240 (18)	157 (12)	185 (14)	109 (8)	50 (4)	1 335
Ouest canadien	157 (15)	161 (15)	154 (14)	187 (17)	134 (12)	140 (13)	89 (8)	54 (5)	1 076
Canada	473 (12)	563 (15)	619 (16)	688 (18)	513 (13)	533 (14)	290 (8)	140 (4)	3 819

Entre parenthèses, le pourcentage total pour la région.

4 ASPECTS CLINIQUES ET MORBIDITÉ

Ce chapitre présente des données sur les aspects cliniques de la FK et la morbidité en lien avec la maladie provenant de plusieurs rapports et revues narratives et d'un chapitre de livre^[11-17;27]. Y sont inclus également des données de morbidité obtenues auprès de FKC pour les patients québécois atteints de la FK.

La FK a été décrite pour la première fois en 1938 comme étant une maladie pulmonaire et intestinale associée à une survie médiane de moins de un an. Elle est caractérisée par des anomalies dans le transport des électrolytes par les canaux ioniques se trouvant dans les membranes des cellules épithéliales et muqueuses. Une sécrétion défectueuse du chlorure ainsi qu'une réabsorption augmentée du sodium et de l'eau conduit à une hydratation moindre du mucus et une viscosité accrue des sécrétions exocrines. Les organes et les systèmes atteints sont essentiellement les poumons, les voies respiratoires supérieures, le tractus gastro-intestinal, le pancréas, le foie, les glandes sudoripares et le tractus génital. Les principales manifestations sont les infections pulmonaires et l'insuffisance pancréatique, qui nuit à la digestion des aliments et peut mener à la malnutrition.

4.1 ATTEINTE DES VOIES AÉRIENNES SUPÉRIEURES ET PULMONAIRES

Les enfants atteints de la FK souffrent de bronchopneumopathies obstructives chroniques avec toux chronique et productive, sifflement (*wheezing*), piégeage de l'air (*air trapping*) et anomalies persistantes de la radiographie des poumons (bronchectasie, atélectasie, infiltrats, hyperinflation pulmonaire)^a. Ces manifestations sont en lien avec une altération du système de défense pulmonaire, secondaire à la déshydratation des surfaces bronchiques et à l'augmentation de la viscosité des sécrétions. Les mécanismes physiopathologiques semblent complexes, englobant entre autres des activités mucociliaires et antimicrobiennes défectueuses et une réponse anti-inflammatoire exagérée. L'inflammation des voies respiratoires accentue la production et la viscosité du mucus, qui devient alors un terrain favorable pour la surinfection bronchopulmonaire. Les infections virales chez les enfants atteints de FK ont tendance à se développer en infections pulmonaires, ce qui conduit à des hospitalisations et à l'acquisition d'infections bactériennes chroniques. Les germes bactériens en cause sont en général caractéristiques de la maladie, incluant, à court terme, *Haemophilus influenzae* (*Hi*) et *Staphylococcus aureus* (*Sa*) et, à plus long terme (quelques mois ou années), *Pseudomonas aeruginosa* (*Pa*)^b. Au fil du temps, la colonisation bactérienne devient permanente, et les germes développent une résistance aux antibiotiques. L'insuffisance respiratoire chronique s'installe et, en l'absence de transplantation, le patient évolue vers le décès.

^a D'autres manifestations moins fréquentes des voies aériennes sont rapportées dans la littérature et incluent la formation de polypes nasaux (20 % des enfants de plus de 5 ans) et les anomalies des sinus paranasaux (sinusites maxillaires).

^b Selon les données de FKC, parmi les patients québécois en 2009, le pourcentage de culture positive à un germe, en considérant toutes les cultures de l'année, était de 54 % pour le *Pa* et le *Sa*, 21 % pour le *Hi*, 20 % pour l'*Aspergillus* et 16 % pour le *Stenotrophomonas maltophilia*.

Les atteintes respiratoires sont la cause principale de morbidité et de mortalité associées à la FK, étant responsables de 85 à 90 % des décès^[11;16]. Selon les données du Registre français de la mucoviscidose (RFM) en 2005, les manifestations respiratoires ont constitué 19,2 % (nouveaux patients de l'année) à 38,1 % (patients déjà suivis en 2005) des signes d'appel du diagnostic^[11]. La fréquence des manifestations et des infections respiratoires augmente avec l'âge. Selon Grosse et collaborateurs (2004), des données provenant d'une cohorte d'enfants atteints suivis au Wisconsin démontrent une progression des symptômes, commençant par l'installation d'une toux chronique, présente chez 75 % des patients vers l'âge de 6 ans, avec une fonction pulmonaire en dessous de la normale vers l'âge de 7 ans pour 15 à 25 % des patients. Vers l'âge de 1 an, 20 % des patients avaient des cultures positives pour le *Pa*, avec une large variation pour l'âge de la première acquisition de ce germe^[16]. Les infections au *Pa* sont redoutables puisqu'elles sont associées à un déclin rapide de l'atteinte pulmonaire. Ainsi, selon une étude révisée par Grosse et collaborateurs (2004), la proportion d'enfants ayant survécu jusqu'à l'âge de 16 ans était de 53 % chez les patients infectés chroniquement par le *Pa* et de 84 % en l'absence de cette infection^[16].

On observe aussi une diminution des paramètres respiratoires testés avec l'âge. Selon les données du RFM en 2005, un volume expiratoire maximum seconde (VEMS) ≥ 80 % de la valeur théorique est observé chez 61 % des patients âgés de 6-18 ans et chez 25,8 % des adultes. Les proportions équivalentes sont de 23,1 % (6-18 ans) et 21,1 % (adultes) pour un VEMS entre 60 et 79 %, de 11,9 % (6-18 ans) et 24,7 % (adultes) pour un VEMS entre 40 et 59 % et de 4,1 % (6-18 ans) et 28,4 % (adultes) pour un VEMS ≤ 40 %^[11]. Des données provenant du registre belge de la FK en 2007 indiquent que la proportion de patients ayant un VEMS de moins de 70 % (une atteinte pulmonaire considérée comme étant modérée à sévère) est de 8 % chez les enfants de 6 à 11 ans; cette proportion passait à 19 % chez les 12 à 17 ans, 54 % chez les 18 à 29 ans et 65 % chez les adultes de 30 ans et plus^[12]. Au Canada, les données colligées par le RCDP démontrent le même déclin pulmonaire progressif. Quand on compare les valeurs VEMS avec les valeurs prédites pour des personnes sans FK, les patients avec la FK ont en moyenne un VEMS équivalent à 93 % du VEMS prédit à l'âge de 6 à 11 ans, mais cette performance passe à 70 % chez les jeunes adultes de 18 à 23 ans, et à 60 % chez les adultes de 30 à 39 ans^[9]. Les mêmes valeurs, à 2 ou 3 % près, sont affichées au Québec.

Le rapport KCE (Centre fédéral d'expertise des soins de santé), à partir de la comparaison de données de registre de plusieurs pays^a, note que, globalement, les quatre dernières décennies ont vu une amélioration continue de la fonction respiratoire mesurée par spirométrie, ce qu'on attribue à l'amélioration des soins^[12]. Le Québec suit cette tendance, selon les données de FKC, avec une valeur moyenne du pourcentage de VEMS prédit, chez tous les patients avec la FK, qui est passée de 47 % en 1984 à 73 % en 1989; le niveau s'est stabilisé depuis, étant encore à 72 % en 2009. Pour les patients québécois âgés de 6-

^a Cette comparaison a considéré les indicateurs de spirométrie suivants : (i) la proportion d'enfants (6 à 17 ans) avec un VEMS normal (≥ 90 % de la valeur de référence), et (ii) le VEMS médian (% de la valeur de référence). Le rapport KCE alerte qu'il y avait une grande variabilité dans les indicateurs d'issues entre les centres de référence et que ces comparaisons souffrent de plusieurs limites en lien avec la fiabilité des données de registres et leur hétérogénéité entre les différents pays.

17 ans en 2009 (n = 324^a), la valeur du VEMS prédit était > 90 % pour 53,4 % d'entre eux, entre 70 et 89 % pour 29,94 %, entre 40 et 69 % pour 15,12 % et < 40 % pour 1,54 %.

La transplantation pulmonaire est une option à laquelle on fait de plus en plus appel, aux stades avancés de la maladie. Au Québec, le nombre de transplantations effectuées par année, quoique variable d'année en année, a eu tendance à augmenter depuis le début des années 1990 et était de 16 en 2009^b.

Plusieurs auteurs présentent des données indiquant que l'atteinte pulmonaire peut se manifester très précocement^[12;13]. Ainsi, on mentionne que les signes d'inflammation pulmonaire peuvent être découverts aussi tôt que 4 semaines de vie^[13]. De plus, des études (basées sur des marqueurs d'infection et d'inflammation par lavage broncho-alvéolaire, des tests évaluant la fonction pulmonaire et des tomodesitométriques du thorax) ont mis en évidence une atteinte pulmonaire sévère dès les premières semaines de vie chez des patients encore asymptomatiques^[12]. Ces données sont utilisées comme des arguments en faveur de la nécessité de poser un diagnostic précoce, au moyen d'un DN par exemple, puisque, en traitant précocement l'inflammation, il est possible de retarder les infections bronchopulmonaires et d'améliorer le pronostic des patients. Cependant, la qualité des données sur lesquelles se basent ces arguments a été peu ou pas documentée.

4.2 ATTEINTE DU TUBE DIGESTIF ET ORGANES ANNEXES

Chez les patients atteints de la FK, les glandes exocrines pancréatiques produisent des sécrétions pancréatiques épaisses pauvres en eau, en bicarbonate et en enzymes pancréatiques. Ces sécrétions obstruent les canaux pancréatiques et les endommagent, ce qui conduit aux changements fibrotiques et kystiques qui ont donné son nom à cette maladie. Les enzymes pancréatiques étant nécessaires à la bonne digestion, la réduction de leur production conduit à un syndrome de malabsorption des graisses (diarrhées graisseuses et douleurs abdominales), des vitamines liposolubles A, D, E et K, des acides gras essentiels et des protéines. Cette atteinte pancréatique détermine la sévérité du phénotype. En effet, les enfants qui sont atteints de FK, mais qui conservent une fonction pancréatique normale, manifestent rarement des symptômes nutritionnels. Ils ont beaucoup moins de symptômes pulmonaires et subissent un moindre taux de mortalité, mais sont à risque de pancréatites avec l'âge^[16].

L'insuffisance pancréatique est présente chez 80 % à 90 % des personnes ayant la FK^[16]. Parmi les enfants diagnostiqués au moyen d'un DN, 60 % ont une insuffisance pancréatique au diagnostic et 90 % la développe à l'âge de un an^[28]. Les données du RFM indiquaient que, en 2005, une insuffisance pancréatique est retrouvée chez 75 % des patients âgés de 0 à 4 ans, 73 % de ceux âgés de 20 à 24 ans, et 73 % des sujets âgés de 30 ans et plus^[11]. Par ailleurs, parmi 1 057 patients inscrits au registre belge de la FK en 2007, 87 % étaient traités par des enzymes pancréatiques^[12]. Enfin, selon les données de FKC de 2009, 88 %

^a La valeur de VEMS était manquante pour 27 autres patients.

^b Nombre de transplantations effectuées par année au Québec selon les années : 1989 = 1; 1991 = 1; 1996 = 1; 1997 = 3; 1998 = 2; 1999 = 1; 2000 = 7; 2001 = 11; 2002 = 3; 2003 = 6; 2004 = 11; 2005 = 7; 2006 = 16; 2007 = 10; 2008 = 7; 2009 = 16; 2010 = 2.

des 1 133 patients québécois enregistrés présentaient une insuffisance pancréatique (89 % chez les patients âgés de moins de 18 ans).

Le déficit de transfert ionique dans l'épithélium intestinal est à l'origine d'un mucus épais avec perte de ses propriétés lubrifiantes, menant à des anomalies de motricité intestinale. Une obstruction intestinale distale (par excès de mucus et de matières impactées) peut entraîner un IM chez 15 à 20 % des enfants atteints de FK. L'IM se manifeste dès la naissance par une distension abdominale et des vomissements, et son traitement est chirurgical. Les enfants diagnostiqués sur la base d'un IM ont des taux de complications à long terme (malnutrition, atteinte pulmonaire et mortalité) comparables à ceux diagnostiqués sur la base d'autres symptômes cliniques^{a[16]}. Selon les données de FKC, entre 1984 et 2009, le pourcentage de patients québécois ayant présenté un IM à la naissance a varié entre 8 % et 35 % (2009), avec une moyenne d'environ 20 %, ce qui est similaire aux résultats observés ailleurs.

Plus tard, les sécrétions intestinales épaisses contribuent aux manifestations gastro-intestinales. Les selles épaisses et les troubles de la lubrification intestinale mènent souvent à une constipation et, dans certains cas, à un prolapsus rectal. Selon le rapport français de la HAS^b, les manifestations abdominales chroniques toucheraient de 10 à 30 % des patients. Elles comprennent principalement la constipation (presque toujours), le syndrome d'obstruction intestinale distale spécifique de la FK (chez 9 % des patients dans l'enfance et chez 15 % des adultes) ainsi que le reflux gastro-œsophagien (chez plus de 20 % des patients et jusqu'à 76 % des enfants)^[11].

Des pathologies hépatobiliaires peuvent se produire chez 15 à 20 % des patients et sont en lien avec la sécrétion d'une bile trop épaisse et visqueuse qui obstrue les canaux biliaires intrahépatiques^[11]. Cette obstruction peut se manifester par un ictère néonatal prolongé, une hépatomégalie, des anomalies du bilan hépatique (augmentation des transaminases ou des gamma-GT) et, à terme, par une hépatopathie chronique, menant parfois à une cirrhose (biliaire focale ou multilobaire) et ses complications (hypertension portale ou insuffisance hépatocellulaire). La prévalence de la cirrhose augmente avec l'âge, passant de moins de 1 % avant 5 ans à 5-8 % entre 15 et 20 ans et 5 % après 20 ans. Selon les données du RFM en 2005, la cirrhose et l'hypertension portale ont touché 7 % des patients âgés de 10 à 14 ans. Les complications biliaires sont responsables de 8 % des décès imputables à la FK^[11].

4.3 ALTÉRATION DE L'ÉTAT NUTRITIONNEL

Les patients atteints de FK souffrent d'une nutrition déficiente, à laquelle contribuent plusieurs pathologies inter-reliées. La cause principale est l'insuffisance pancréatique, qui rend difficile l'absorption des gras alimentaires et, dans une moindre mesure, des protéines. D'autres pathologies contribuent aussi, comme une excrétion biliaire compromise, les entéropathies, ou des effets secondaires de l'atteinte pulmonaire. Le déficit en vitamines

^a Les données à ce sujet divergent jusqu'à un certain point (Marijke Proesmans, communication personnelle, octobre 2011).

^b Ces données dérivent principalement de conférences consensus tenues en 2002.

liposolubles A, E, D est fréquent, et la déficience à long terme en vitamine A et E peut entraîner des anomalies neurologiques et hématologiques. La dénutrition peut retarder la croissance, et un bon nombre de patients ont un poids et une taille en dessous de la normale dès les premières années de vie. Ainsi, selon une revue du Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2004), des données provenant d'un essai clinique réalisé dans le Wisconsin^a indiquent que, dès l'âge de un an, les enfants n'ayant pas bénéficié d'un DN avaient une taille moyenne d'un écart type en dessous de la valeur de référence pour l'âge, mais la majorité a présenté une reprise partielle de la croissance à la suite du traitement de la malabsorption par des enzymes pancréatiques et par une diète riche en gras^[16]. Les données du RFM en 2005 indiquent un score z par rapport à la moyenne de la population pour la taille à près de 0 à l'âge de 0-4 ans (donc des valeurs comparables à la normale) et de -0,77 à l'adolescence^[11]. En ce qui concerne le poids, la même source rapporte un score z de -0,45 à l'âge de 0 à 4 ans ainsi qu'un score de -1,09 et de -0,65 pour les garçons et les filles, respectivement, à l'adolescence^[11]. Selon les données du registre belge pour l'année 2007, le pourcentage d'enfants ayant une taille inférieure au 3^e centile était de 9 % pour les filles et de 13 % pour les garçons^[12]. Les pourcentages équivalents pour le poids étaient de 14 % pour les filles et de 12,5 % pour les garçons^[12]. Les données de FKC indiquent que, en 2009 (n = 1 136 patients enregistrés), 50 % des patients québécois avaient une taille à moins du 5^e centile (selon la définition du CDC de 2000) et 38 % d'entre eux avaient un poids en dessous de cette même limite. Les patients québécois âgés de 2 à 17 ans en 2009 (n = 421) se situaient en moyenne au 43,5^e centile d'indice de masse corporelle (IMC) avec une médiane au 42^e centile.

Comme pour les indicateurs de l'atteinte pulmonaire, le rapport KCE, à partir de comparaisons de données de registres de plusieurs pays^b, a noté une amélioration globale dans les statuts anthropométriques au cours des quatre dernières décennies^[12]. Cette tendance est globalement confirmée pour le Québec, selon les données de FKC entre 1984 et 2009, mais avec quelques fluctuations^c.

4.4 AUTRES MANIFESTATIONS

Un gradient électrochimique inversé par rapport aux cellules bronchiques est observé dans les glandes sudoripares, avec une sécrétion de sueur riche en chlorure, sodium et eau. La perte de sel et la déshydratation accrues en cas de chaleur intense peuvent même entraîner le décès.

L'infertilité chez les hommes atteint 98 %, principalement par l'absence des canaux déférents, leur obstruction *in utero* par des sécrétions épaisses menant à leur involution. Il y a donc azoospermie obstructive; toutefois, l'aspiration testiculaire et épидидymale rend

^a Cet essai clinique ainsi que la revue du CDC de 2004 seront décrits de manière détaillée dans la section portant sur les bénéfices du DN.

^b Décrites, ainsi que leurs limites, dans la section discutant l'atteinte des voies aériennes supérieures et pulmonaires.

^c La proportion de patients ayant un indicateur inférieur au 5^e centile, selon la définition du CDC de 2000, était : (i) pour la taille : 58,4 % en 1984; 45,9 % en 1989; 45,6 % en 1994; 46,6 % en 1999; 46,7 % en 2004; 49,8 % en 2009; (ii) pour le poids : 50,6 % en 1984; 40,7 % en 1989; 40,9 % en 1994; 37,5 % en 1999; 34,9 % en 2004; 37,9 % en 2009.

possible l'insémination artificielle. Chez les femmes, on observe aussi une fertilité réduite secondaire à la présence d'une glaire cervicale épaisse.

Le diabète peut se développer à la suite de l'atteinte pancréatique, ce trouble étant observé chez plus que 30 % des personnes avec FK après 30 ans^[12]. Avec l'augmentation de l'espérance de vie des patients, on peut aussi observer des complications chroniques, notamment des rétinopathies et des néphropathies diabétiques. Le diabète entraînerait une dégradation des fonctions respiratoires et nutritionnelles, et augmenterait la mortalité d'un facteur de six^{a[11]}. Les données du RFM en 2005 indiquent une prévalence du diabète de 5 % entre 10 et 14 ans, et de 29 % entre 25 et 29 ans^[11]. Selon les données du registre belge, près de 10 % de 1 057 patients recevaient un traitement à l'insuline en 2007^[12]. Finalement, les données de FKC indiquent que, en 2009 (n = 1 133 patients), la prévalence du diabète chez les patients québécois passe de moins de 1 % en dessous de l'âge de 10 ans à presque 20 % à l'âge de 18 à 24 ans, et continue à augmenter par la suite.

Plusieurs autres organes peuvent être concernés par des atteintes qui sont généralement secondaires aux problèmes respiratoires et nutritionnels déjà décrits. Une hypertension artérielle pulmonaire, des myocardiopathies non obstructives, une fibrose myocardique et des troubles de la perfusion myocardique sont secondaires à une hypoxie chronique. Des manifestations ostéo-articulaires, surtout chez l'enfant et l'adulte, ainsi que des arthropathies (ostéo-arthropathies hypertrophiantes, arthrites de la FK) et l'ostéoporose chez l'adulte peuvent être en lien avec le déficit précoce en vitamine D et un défaut de minéralisation osseuse.

^a Données dérivant principalement de conférences consensus tenues en 2002.

5 ASPECTS GÉNÉTIQUES

Comme pour la section précédente, nous nous sommes basés sur des informations provenant de divers rapports, revues narratives et chapitres de livres sur la FK pour la description des aspects génétiques de la maladie^[11-17;27].

5.1 GÉNÉRALITÉS

La FK est une maladie associée au mauvais fonctionnement de la protéine CFTR. Cette protéine règle le passage des ions de chlorure et de sodium à travers la membrane des cellules épithéliales qui produisent du mucus, de la sueur, de la salive, des larmes et des enzymes digestives, notamment dans les poumons, le pancréas et le foie. Cette protéine contient 1 480 acides aminés et elle est encodée par un gène du même nom, CFTR. Ce gène, isolé à Toronto en 1989^[29], est composé de 27 exons. Il est situé sur le bras long du chromosome 7, dans la région 7q31.2. Le gène est présent en deux copies dans chaque cellule, et la présence d'une copie normale du CFTR est suffisante pour que la cellule fonctionne normalement.

La transmission de la FK se fait selon un mode autosomique récessif, c'est-à-dire que, pour être atteint, l'enfant doit hériter d'une mutation de chacun des deux parents. Les parents sont donc tous les deux hétérozygotes (un gène normal, un gène muté), ce qui veut dire aussi qu'ils sont porteurs. À chaque grossesse, un couple de parents hétérozygotes a une probabilité de 25 % de concevoir un enfant atteint (deux copies mutées du gène) et 50 % de risque d'avoir un enfant porteur (une copie mutée du gène). Un enfant atteint peut être homozygote (deux copies du gène ont des mutations identiques) ou hétérozygote composé (deux copies du gène sont mutées, mais ont des mutations différentes).

Plus de 1 800 mutations liées à la FK sont aujourd'hui répertoriées^a. On distingue cinq classes de mutations selon leur effet sur la protéine CFTR (annexe 2). En général, les mutations des classes I-III sont les plus délétères. La mutation de loin la plus fréquente, la $\Delta F508$, fait partie de la classe II et elle compte pour près de 70 % de toutes les mutations CFTR. Cette mutation est surtout fréquente dans les populations ayant des ancêtres nord-européens, qui ont aussi la prévalence la plus élevée de la maladie. Les autres mutations sont beaucoup moins fréquentes, les cinq suivant la $\Delta F508$ en fréquence étant responsables de 1 à 2 % de toutes les mutations CFTR sur le plan mondial, même si certains pays ou régions peuvent avoir une proportion plus élevée d'une mutation, sur la base d'aspects ethniques, géographiques ou religieux.

Moins de 20 mutations ont une fréquence mondiale de plus de 0,1 % de toutes les mutations CFTR. Le potentiel pathogène de la majorité des mutations et leur conséquence sur la fonction protéinique sont encore inconnus, plusieurs de ces mutations étant associées à seulement un ou quelques cas et ne pouvant donc pas être classifiées. Pour certaines mutations, la classification n'est pas claire, car elles peuvent avoir plusieurs effets sur la fonction protéinique. KCE rapporte que, selon la Cystic Fibrosis Foundation (CFF)^[30], une perte substantielle de la fonction protéinique causant la FK n'a été démontrée directement ou

^a <http://genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>.

de façon empirique que pour une vingtaine de mutations. La liste de mutations pathogènes reconnues par un consensus européen compte 34 mutations, dont les 23 reconnues par la CFF^{a[33]} (annexe 2). Enfin, selon certains auteurs, une minorité de cas cliniques de FK pourraient être liés à des mutations dans des gènes autres que le CFTR^[12].

5.2 CORRÉLATION GÉNOTYPE-PHÉNOTYPE

La corrélation génotype-phénotype pour la FK est encore mal connue et semble se baser sur des mécanismes complexes en raison de l'hétérogénéité génétique, des effets, tantôt multiples tantôt inconnus, de certaines mutations sur la protéine et de l'implication probable de facteurs modifiants (autres gènes, facteurs environnementaux incluant la qualité des soins et l'assiduité aux traitements). Ainsi, la classification de I-V des mutations du gène CFTR (annexe 2) comporte des limites, la gravité d'un cas (le phénotype) n'étant pas associée uniquement à la mutation génétique présente (le génotype). En fait, le phénotype et l'âge au diagnostic peuvent être variables pour deux patients présentant le même génotype. Par ailleurs, des mutations reconnues pour être en général associées à des phénotypes atypiques peuvent parfois se manifester selon un tableau clinique plus sévère.

Ainsi, certains schémas de corrélation génotype-phénotype ont été tracés, mais ne sont pas considérés comme définitifs (annexe 3). En particulier, les mutations des classes I à III sont pratiquement toujours associées à une insuffisance pancréatique, alors que les mutations des classes IV et V sont souvent associées à une fonction pancréatique préservée. Par contre, la corrélation entre le génotype et l'atteinte pulmonaire est beaucoup moins claire.

Concernant la recherche, les cliniques spécialisées de tout le Canada collaborent dans un consortium canadien qui mène des recherches sur la génétique de la FK. Ce consortium poursuit notamment les études sur le profil de mutations dans diverses régions, y compris le Québec; des études fonctionnelles visant à améliorer les connaissances générales sur la maladie ainsi que les stratégies préventives et thérapeutiques; et des études sur la corrélation génotype-phénotype, particulièrement des recherches de gènes modulateurs permettant d'expliquer la variation du phénotype pour un même génotype CFTR^[19]. Par exemple, des données colligées dans le cadre de la *Canadian Cystic Fibrosis Modifier Study*, qui inclut 2 441 patients diagnostiqués entre 1951 et 2006 ainsi que 3 092 parents, ont permis d'explorer l'effet modulateur de certains gènes sur l'atteinte pulmonaire (par exemple, la susceptibilité aux infections et leur sévérité)^[34-36].

5.3 PROFIL DES MUTATIONS AU QUÉBEC

Des analyses moléculaires ont été effectuées pour la majorité des patients actuellement connus au Québec. En 2009, c'était le cas pour 1 045 des 1 133 Québécois inscrits au registre canadien de la FK. La mutation $\Delta F508$ a été identifiée chez la majorité d'entre eux, à l'état homozygote ($n = 526$; 50,3 %) ou hétérozygote ($n = 407$; 39 %). Un génotype excluant cette mutation n'a donc été noté que chez 10,7 % ($n = 112$) des patients.

^a Ces 23 mutations sont aussi celles considérées par le panel recommandé par l'American College of Medical Genetics (ACMG) pour le dépistage populationnel de porteurs, car leur fréquence dans la population (toute ethnicité confondue) dépasse 0,1 %^[31;32].

L'étude de Madore et collaborateurs de 2008 est la plus récente investigation publiée concernant le profil des mutations dans différentes régions du Québec^[23]. Les échantillons sanguins de 482 patients, soit 45 % de l'ensemble des patients québécois atteints de la FK, ont été génotypés dans le cadre du Consortium canadien d'études génétiques sur la FK. Les patients ont été classés en quatre sous-groupes en fonction des cliniques de FK assurant leur suivi : le groupe du SLSJ (Centre de santé et de services sociaux de Chicoutimi, n = 85), celui de Sherbrooke (Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, n = 42), la population à majorité francophone de Montréal (Centre hospitalier de l'Université de Montréal, n = 196; Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, n = 96) et la population à majorité anglophone de Montréal (Hôpital de Montréal pour enfants (HME), n = 53; Institut thoracique de Montréal, n = 10). Deux techniques ont contribué au génotypage^a. Un réséquençage systématique des fragments identifiés a été réalisé. De plus, une recherche spécifique pour de larges délétions, en particulier pour les échantillons ayant un génotype incomplet, a été effectuée (n = 128). La distribution des mutations identifiées dans les quatre populations figure dans l'annexe 4. Tel qu'il est attendu, la mutation delF508 est la plus fréquente dans les quatre groupes de patients, représentant un peu plus de 72 % des mutations dans le groupe à majorité francophone de Montréal et dans celui de Sherbrooke, mais seulement 58 % dans le groupe desservi par les hôpitaux anglophones de Montréal. Au SLSJ, cette mutation compte pour 62 % des allèles alors que deux autres mutations, 621 + 1G>T et A455E, sont proportionnellement plus prévalentes qu'ailleurs^b. De plus, Madore et collaborateurs rapportent que trois autres mutations y ont été identifiées dans au moins trois familles distinctes. Il est à noter qu'une certaine proportion de mutations est restée non identifiée, proportion se chiffrant à plus de 20 % des allèles pour les patients provenant des cliniques anglophones de Montréal (annexe 4). Cette observation pourrait être liée à la plus grande hétérogénéité de l'origine ethnique de la population suivie dans ces cliniques.

^a *Multiplexed heteroduplex analysis; High-resolution melt analysis.*

^b Ces trois mutations comptent pour 94,12 % des allèles CFTR des patients au SLSJ, contre 82,89 %, 80,36 %, et 59,48 % des allèles des patients à Sherbrooke et dans les cliniques francophones et anglophones de Montréal, respectivement. Des études québécoises plus anciennes avaient également rapporté que ces mutations représentaient 89,5 % à 94 % des mutations chez des patients suivis dans la clinique FK de la région du SLSJ et 84,5 % des mutations dans la population francophone de la province^[37;38].

6 GRAVITÉ, PRONOSTIC ET MORTALITÉ

La FK est une maladie ayant un spectre clinique variable, dont la gravité est fonction des mutations génétiques en cause mais aussi d'autres facteurs modifiant, encore mal connus. Les formes classiques, plus graves, peuvent se manifester par un IM à la naissance et sont le plus souvent caractérisées par une insuffisance pancréatique et une atteinte pulmonaire qui se manifestent tôt durant l'enfance. Le pronostic est principalement conditionné par l'atteinte respiratoire, même si l'atteinte d'autres organes peut entraîner des complications sévères. Des formes atypiques^a de la maladie sont caractérisées par une progression plus lente et une évolution plus variable, les patients pouvant présenter des symptômes modérés ou même rester asymptomatiques toute leur vie. Ces formes sont typiquement associées à un génotype où au moins une des deux mutations génétiques est moins délétère.

6.1 DONNÉES INTERNATIONALES

Tous les auteurs s'entendent pour dire que l'espérance de vie s'est beaucoup améliorée au fil du temps. Jusqu'aux années 1980, les décès survenaient durant l'enfance ou l'adolescence alors qu'actuellement la majorité des patients survivent jusqu'à l'âge adulte^[11-13;16]. Étant donné que cette évolution est rapide, la médiane de l'âge au décès sous-estime l'espérance de vie dont l'appréciation pour les enfants nés aujourd'hui est ardue^[16].

L'âge médian au décès aurait été de moins de 5 ans dans les années 1950^[12] ou 1960^[11], autour de 10 ans dans les années 1960^[15], de 16 ans dans les années 1970^[15], de 18 ans dans les années 1980^[15], de 21 ans au milieu des années 1990^[16], et de 24 ans en 2000^{b[16]}. Entre 1985 et 1999, les taux de mortalité pour les enfants âgés de 2 à 15 ans avaient baissés de 45 % à 70 %, ceux des patients âgés de 16 à 20 ans sont restés stables, et ceux des patients âgés de 21 à 40 ans ont diminué de 14 % à 20 %^[16]. Des données françaises indiquent des écarts entre la survie des filles et des garçons^{c[11]}. Pour les données plus récentes, certains auteurs avancent des chiffres différents selon que les patients sont suivis dans des centres spécialisés ou non.

L'espérance de vie médiane prédite aurait été de 14 ans en 1969^[16], de 25 ans en 1985^[16;17], de 33 ans en 2001^[16] et serait de 36 à 38 ans en 2005-2007^[12;17]. En France, une analyse des données du registre de FK de 2005 estimait l'espérance de vie des enfants nés entre 1999 et 2001 et bénéficiant d'une prise en charge dans les centres spécialisés à 39 ans^{d[11]}. L'estimation passait à 47 ans pour les enfants nés entre 2003 et 2005^[11]. Les données britanniques, plus optimistes, prédisaient la médiane de survie à 40 ans pour les enfants nés dans les années 1990^[13;18] et possiblement à 50 ans aujourd'hui^[12].

^a Terminologie utilisée pour désigner les formes non classiques de la FK : formes atypiques, modérées, frontières ou intermédiaires. Dans ce rapport, nous avons choisi d'utiliser le terme « atypique » pour désigner ces formes.

^b Cet âge médian de 24 ans en 2000 calculé aux É.-U. à partir des données de la CFF reflétait la distribution suivante : 5 % des décès survenant avant 10 ans, 25 % avant 17 ans et 75 % avant 35 ans^[16].

^c Le rapport de la HAS fait référence à une étude de 223 patients entre 1972 et 1999, indiquant un âge moyen au décès de 16 ans chez les garçons et de 13,7 ans chez les filles^[11].

^d À titre de comparaison, ces mêmes données révélaient un âge moyen au décès de 24 ans.

Certains auteurs se sont tournés vers d'autres statistiques pour apprécier l'évolution de la survie et comparer la situation dans différentes régions du monde. Les auteurs de KCE ont comparé les données de registres de plusieurs pays pour deux variables, considérées comme indicateurs de la survie^{a[12]} : (i) la médiane d'âge des patients dans les registres varie entre 15 et 17,4 ans (données pour l'Angleterre, la France, l'Australie, la Belgique, l'Irlande et l'Allemagne; Années : 2003-2007); (ii) la proportion de patients adultes (≥ 18 ans) varie entre 35,3 et 52,3 % (données pour les ÉU, la France, l'Australie, la Belgique, l'Irlande, l'Allemagne, la Suède, le Canada, le Danemark, Israël, la République tchèque; Années : 1999-2007).

Les principales raisons invoquées pour expliquer l'amélioration de la survie concernent l'amélioration de la prise en charge des patients et la meilleure connaissance des aspects physiopathologiques et génétiques de la maladie. Ces nouvelles connaissances ont fait évoluer les critères diagnostiques, et l'amélioration observée pourrait refléter dans une certaine mesure la prise en considération de formes atypiques de la FK, souvent diagnostiquées à l'âge adulte. On souligne également que l'amélioration de la survie des patients a fait apparaître de nouvelles complications survenant surtout à l'âge adulte : diabète, ostéoporose précoce, cancer du tube digestif, etc.^[12].

6.2 DONNÉES QUÉBÉCOISES

Les différents indicateurs liés à la survie obtenus auprès de FKC sont présentés dans le tableau 6. Tout comme les statistiques internationales, ces données suggèrent une amélioration de la survie entre 1984 et 2009. Entre 2005 et 2009, il y a eu un total de 61 décès : 1 décès entre 6 et 10 ans; 10 entre 11 et 20 ans; 21 entre 21 et 30 ans; 19 entre 31 et 40 ans; 9 entre 41 et 50 ans et 1 au-delà de 50 ans. La moyenne (30,34 ans) et la médiane (29,46 ans) d'âge au décès se situaient aux alentours de 30 ans, avec un minimum à 6,5 ans et un maximum à 53 ans. L'âge des patients québécois en 2009 s'échelonne de 0 à 65 ans avec une moyenne de 21,4 ans et une médiane de 20 ans.

Tableau 6 Indicateurs liés à la survie obtenus pour le Québec (données de FKC)

Année	1984	1989	1994	1999	2004	2009
N patients	626	807	955	1 019	1 028	1 173
Moyenne d'âge (années)	11,3	12,9	14,8	17,2	19,7	21,6
% > 18 ans	23,3	26,8	35,3	45,5	54,4	59,8
Âge au décès						
Moyenne (années)	17,8	24,0	22,7	25,5	25,4	34,4
Médiane (années)	18,0	23,0	21,0	23,0	23,5	33,5
N total de décès	14	8	14	11	12	12
Taux de mortalité bruts (%)	2,2	1,0	1,5	1,1	1,2	1,0

^a Pour certains pays, comme la Belgique et les États-Unis, les données sont disponibles pour plusieurs années alors que pour la majorité des autres pays, les données sont disponibles pour une seule année, variable d'un pays à l'autre.

Une publication canadienne de 1996 rapporte des données de survie sur une période de 20 ans pour quatre régions, dont le Québec, l'Ontario, l'est et l'ouest du Canada^[10]. Cette étude a également examiné les déterminants de la survie en distinguant les déterminants démographiques (sexe, région, période de temps), diagnostiques (âge au diagnostic, présence d'un IM à la naissance) et cliniques (poids, VEMS et la présence ou l'absence de *Pa* et de *Burkholderia cepacia* (*Bc*) dans les cultures d'expectorations). L'étude a inclus 3 795 patients inscrits entre 1970 et 1989 dans le registre de données régi par FK. Un peu plus du quart de ces patients provenaient du Québec ($n = 1\,113$, 29,3 %) ^a. Le diagnostic était posé durant la première année de vie chez 56,4 % des patients et durant les deux premières années de vie chez 76 % d'entre eux. Au Québec, l'âge au diagnostic était plus bas que dans les trois autres régions ^b. Les auteurs ont estimé le nombre de décès liés à la FK à partir de statistiques vitales (Statistique Canada) et de données du RCDP. Les courbes de survie de Kaplan-Meier étaient présentées selon l'âge au diagnostic, le sexe, la présence d'un IM à la naissance, la province et la période de temps. Au 31 décembre 1989, 24 % des patients étaient décédés, 69 % étaient encore en vie et 7 % avaient été perdus de vue.

En termes de survie, les données de cette étude suggèrent un âge médian de survie plus élevé chez les hommes que chez les femmes (29,5 vs 21,3 ans), les différences étant les moins marquées au Québec. La survie s'est globalement améliorée au fil du temps avec un âge médian de survie, pour les hommes et les femmes respectivement, de 26,6 et 19,7 ans entre 1970 et 1974 et de 36,7 et 27,8 ans entre 1985 et 1989. Le seul groupe d'âge dont le risque cumulatif de décès ne se démarquait pas de celui de la population générale est le groupe des patients de sexe masculin de moins de un an. Il est à noter que, comparativement à l'Ontario, l'Est et l'Ouest canadien, le Québec affichait la pire courbe de survie dans les années 1970 et la meilleure courbe de survie entre 1985 et 1989. C'est donc au Québec que la plus grande amélioration a été observée au cours des 20 années de l'étude. D'après les auteurs, cette amélioration s'explique surtout par les modifications de la prise en charge diététique, notamment le passage d'une diète pauvre à une diète riche en gras. L'amélioration de la survie a par ailleurs été notée chez les patients jeunes dans toutes les régions, puisque 98 % des patients ont survécu jusqu'à l'âge de 5 ans dans les années 1985-1989 et 95 % jusqu'à l'âge de 10 ans. Outre l'amélioration de la prise en charge diététique, les auteurs invoquent celle des traitements de l'IM.

Pour les variables diagnostiques, la présence d'un IM et l'âge au diagnostic avant ou après un an n'étaient pas des déterminants significatifs de la mortalité. Par contre, lorsque l'âge au diagnostic était catégorisé en cinq groupes, il est apparu que le risque de mortalité était plus élevé pour les patients diagnostiqués entre 6 et 24 mois (*hazard ratio* (HR) : 1,23; 95 % intervalle de confiance (IC) : 1,05-1,46) et plus faible pour ceux diagnostiqués après l'âge de 10 ans (HR : 0,51; 95 % IC : 0,37-0,70) en comparaison avec le groupe de référence des

^a Les auteurs soulignent que, compte tenu des données démographiques, le pourcentage de patients observé au Québec était moins élevé que prévu avant 1970 (1950-1959 : 20,5 % vs 30,7 %; 1960-1969 : 27 % vs 28,3 %) et plus élevé que prévu après 1970 (1970-1979 : 33,5 % vs 25,7 %; 1980-1989 : 32,2 % vs 23,9 %).

^b En effet, au Québec, 88,1 % des enfants étaient diagnostiqués avant l'âge de 5 ans, contre 80,5 % dans les provinces de l'Est, 82,2 % en Ontario et 82,6 % dans l'Ouest canadien.

patients diagnostiqués avant 6 mois^{a,b}. Les auteurs expliquent ces résultats par un tableau probablement classique de la maladie, mais un diagnostic retardé dans le groupe diagnostiqué entre 6 et 24 mois, et par un tableau clinique probablement moins grave, avec une fonction pancréatique préservée surtout, pour les patients diagnostiqués après l'âge de 10 ans. Il est à noter, cependant, que l'effet des variables diagnostiques sur la mortalité ne semble avoir été évalué que dans des modèles de Cox univariés.

Toutes les variables cliniques considérées (période 1985-1989) se sont avérées être des déterminants significatifs du risque de mortalité dans des modèles de Cox univariés, quoique le VEMS était de loin le plus important. En effet, une baisse de 10 % dans le VEMS doublait le risque de décès. Cet effet significatif du VEMS persistait en présence de variables comme la contamination au *Pa* ou au *Bc* dans le modèle, ce qui confirmerait selon les auteurs que l'atteinte pulmonaire est la principale cause de mortalité. Cependant, comme les données cliniques n'étaient disponibles que pour les cinq dernières années de l'étude, les valeurs les plus récentes avant le décès ont été utilisées. Ces observations ont par conséquent une portée limitée si on s'intéresse à la prédiction en bas âge du pronostic.

Les auteurs reconnaissent plusieurs limites à leur étude, à savoir : 1) la variabilité de la durée de suivi, car un certain nombre de sujets participant à l'étude n'étaient pas suivis depuis la naissance; 2) une possible sous-estimation des taux de décès, surtout pour les premières décennies; 3) la non-disponibilité des variables cliniques pour les 15 premières années de l'étude, ce qui n'a pas permis des analyses multivariées prenant en considération l'ensemble des variables examinées pour toute la période de l'étude; de plus, certaines variables cliniques importantes pouvant influencer la mortalité, telles que l'insuffisance pancréatique, n'étaient pas documentées; 4) l'impossibilité de distinguer les patients infectés chroniquement et ceux atteints de façon sporadique, car les statuts bactériologiques étaient basés sur un seul prélèvement; et 5) la validité incertaine des résultats statistiquement significatifs dérivant des modèles de Cox vu la multiplicité des modèles réalisés.

^a Aucune différence statistiquement significative n'était observée pour les groupes de 2 à 5 ans et de 5 à 10 ans.

^b Des études primaires internationales ont été publiées plus récemment sur ce sujet. Celles-ci n'ont pas été analysées puisque notre recherche bibliographique n'a ciblé que les données primaires québécoises.

7 DIAGNOSTIC DE LA FK

Les informations contenues dans ce chapitre proviennent de divers rapports et revues révisés^[11;12;17;18;39;40] ainsi que de guides de pratiques cliniques dont la liste se trouve à l'annexe 5.

7.1 MARQUEURS BIOLOGIQUES ET MOLÉCULAIRES DE LA FK

Plusieurs marqueurs biologiques et moléculaires peuvent être utiles dans le dépistage et le diagnostic de la FK. Parmi les tests utilisés, on trouve le dosage de la trypsine immunoréactive (TIR), la recherche de mutations dans le gène CFTR, le TS, le dosage de la protéine associée à la pancréatite (PAP) et le dosage des protéines dans le méconium. Les caractéristiques de chacun de ces tests, leurs indications et les circonstances dans lesquelles ils sont utilisés sont décrites ci-dessous.

7.1.1 La trypsine immunoréactive

La trypsine est une enzyme pancréatique résultant de l'activation du trypsinogène. Son taux sérique est élevé au cours des premières semaines de vie chez un nouveau-né atteint de la FK, témoignant de l'obstruction des canaux pancréatiques qui empêche son évacuation dans le tractus digestif. Le dosage de la TIR est généralement utilisé comme test de première intention dans le cadre du DN de la FK. Il peut être réalisé sur l'échantillon de sang séché prélevé pour le DN d'autres maladies génétiques. Son élévation n'est cependant pas suffisante pour poser un diagnostic, car une élévation de la TIR n'est pas spécifique de la FK. En effet, des taux élevés de TIR ont également été observés en cas de prématurité, de malformation cardiaque, d'insuffisance rénale, de trisomie 13 et 18, de stress périnatal, d'infections congénitales et d'atrésie intestinale^[41]. Le taux sérique normal de TIR peut également varier selon l'origine ethnique : il est plus élevé chez les Nord-Africains et les Afro-Américains que chez les Nord-Européens. De plus, le dosage de TIR peut être normal (faux négatif (FN)) s'il est réalisé à un âge tardif^a ou en présence d'un IM. Les enfants avec IM devraient être évalués pour la FK quel que soit le niveau de TIR et le résultat de leur DN^[12;18].

7.1.2 Analyse du gène CFTR

L'analyse moléculaire du gène CFTR à la recherche de mutations peut être réalisée dans le cadre d'un DN, ou en cascade, ou dans le cadre d'un bilan diagnostique devant des symptômes suggestifs de FK. Le type d'analyse moléculaire utilisée et le nombre de mutations recherchées dépendent de l'objectif du test génétique. Si celui-ci s'inscrit dans le cadre d'un dépistage, les considérations de coûts limiteront généralement le nombre de mutations faisant partie du « panel » à celles qui sont le plus fréquemment rencontrées dans la population. Si le test est à visée diagnostique, il pourra soit cibler une mutation déjà connue dans la famille, soit viser un plus large spectre de mutations^[11]. En raison du grand nombre de mutations dans le gène CFTR et des limites de tout panel, aussi large soit-il, à détecter toutes les mutations, le diagnostic de la FK ne peut être complètement éliminé si

^a Principalement s'il est réalisé après un mois de vie^[18].

l'analyse moléculaire ne détecte aucune ou seulement une mutation, surtout devant des signes cliniques et/ou biologiques suspects.

7.1.3 Test de la sueur

Le TS est considéré comme le test de référence, ou *gold standard*, pour la confirmation diagnostique de la FK, même après la découverte de mutations par le test de l'ADN (Acide désoxyribonucléique)^{a[42]}. Il repose sur le dosage de la concentration de chlorure dans la sueur après stimulation de la sudation. Sa réalisation présente des défis chez les nouveau-nés de moins de 3 mois, surtout en raison de la difficulté d'obtenir une quantité suffisante de sueur, et chez les enfants dont l'état clinique est instable. Les normes de soins en Australie et en Nouvelle-Zélande, par exemple, recommandent que le TS soit fait après amélioration de l'état clinique chez les enfants avec un IM^[43]. Si l'état clinique de l'enfant est instable, l'analyse moléculaire permettra possiblement de poser un diagnostic présomptif de FK sur la base de la présence de 2 mutations dans CFTR en attendant que le TS puisse être réalisé. Encore faut-il que les délais pour la réalisation des analyses moléculaires ne soient pas trop longs. Même en dehors de ces circonstances particulières, la pratique du TS et l'interprétation de ses résultats sont délicates et elles ont fait l'objet de recommandations^b, autant dans le cadre d'un bilan diagnostique^[45;46] que dans celui d'un DN^[30;41;42;44].

Ainsi, on exige en général que le TS soit pratiqué dans un laboratoire relevant d'un centre de référence spécialisé en FK et suivant les guides de pratiques en vigueur^[39;40;42]. Aux ÉU par exemple, le TS ne se fait que dans des laboratoires accrédités par le College of American Pathologists (CAP) et certifiés par la CFF^[42]. Les exigences en termes d'expérience des laboratoires requièrent la collecte de 10 échantillons de sueur par année et par personne formée, et la pratique d'un minimum de 50 tests par année par laboratoire^[41;46]. Le TS doit être effectué selon les normes du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)^{c[30;42;45]}. Chaque laboratoire doit suivre un programme d'assurance de la qualité spécifique au TS. On recommande que le TS soit pratiqué au moins 2 jours par semaine et que le temps d'attente soit de moins de 2 semaines^[45]. Il faut s'assurer que les laboratoires ont l'expérience pour effectuer le TS, y compris pour des enfants de moins de 3 mois^[47].

En ce qui concerne la méthode analytique, la mesure quantitative du chlore sudoral par iontophorèse après stimulation à la pilocarpine est préconisée^{d[39;40;45]}.

^a Tel qu'il est expliqué plus bas, les tests ADN sont réalisés avant le TS dans le cadre d'un DN, mais le bilan diagnostique doit être obligatoirement complété par un TS, même après la découverte de 2 mutations.

^b Parmi les organismes ayant émis de telles recommandations, on compte la Fédération des Centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM) en France (pratique du TS dans le cadre du DN^[44]) et la CFF aux États-Unis (pratique du TS dans le cadre du DN^[30] ou d'un bilan diagnostique^[45]).

^c Le *Clinical Laboratory Improvement Amendments* (CLIA) de 1988 requiert des tests de compétence tous les 6 mois pour la première année, puis annuellement chez les nouveaux employés^[45].

^d Selon la CFF, l'iontophorèse avec stimulation à la pilocarpine doit être effectuée telle qu'elle est détaillée dans le document C34-A2 du CLSI et sans modification. Ce document doit être disponible dans le laboratoire. L'équipement doit fonctionner à l'aide de piles et être inspecté régulièrement. Les laboratoires doivent réussir le test de compétence du CAP et l'adhésion aux procédures de HIPAA (*Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996*) est recommandée^[45].

Plusieurs exigences concernant les méthodes de collecte et d'analyse des échantillons de sueur sont spécifiées^a. Des recommandations ont également été émises pour le poids idéal et l'âge minimal de l'enfant pour la pratique du TS, la durée de la collecte de la sueur et la quantité minimale à prélever, les valeurs seuils et les cibles pour la proportion d'échantillons avec une quantité insuffisante de sueur^[12;39-41;44]. Tel qu'on l'a illustré dans le tableau 7, certaines variations sont notées pour ces recommandations entre les divers rapports et guides de pratiques étudiés.

Pour ce qui est de l'interprétation des résultats, les visions des divers rapports et guides de pratiques convergent. Le TS est généralement considéré positif si la concentration de chlorure est ≥ 60 mmol/L, négatif si cette concentration est ≤ 30 mmol/L et intermédiaire si elle est entre ces deux valeurs. Dans certains guides de pratiques, les valeurs seuils varient selon l'âge de l'enfant (tableau 7)^[30;46]. On préconise que tous les TS positifs soient confirmés par un deuxième test fait à un autre moment ou par un autre type de test diagnostique pour la FK. Le rapport des résultats doit contenir l'identification complète du patient, la date et l'heure du test et la date et l'heure du rapport, le volume de sueur recueilli et la quantité minimale requise pour effectuer l'analyse, les valeurs de référence, et les résultats de l'analyse avec leur interprétation et la recommandation de répéter le test si nécessaire^{b[39;40;46]}. Idéalement, dans le cadre du DN, les parents de tout enfant avec un TS positif devraient pouvoir rencontrer un clinicien spécialiste en FK sur place le jour même pour discuter du diagnostic et planifier la prise en charge^[42].

Il est important de noter que certaines circonstances peuvent être à l'origine de résultats faussement négatifs ou positifs pour le TS. Ainsi, une quantité de sueur insuffisante, des méthodes analytiques non fiables ou des erreurs techniques ou d'interprétation peuvent entraîner des résultats FN^[39;40]. Les laboratoires dont l'expérience est limitée (moins de 50 tests/année) sont sujets à de telles erreurs. Par ailleurs, il est important d'interpréter les résultats du TS selon la clinique, puisque des valeurs inférieures à 60 mmol/L ont été rapportées pour des enfants atteints de la FK. D'ailleurs, certaines mutations pathogènes (p. ex. 3849 + 10kb C>T) sont associées à un TS normal ou intermédiaire chez certains individus atteints. Finalement, d'autres maladies que la FK, dont l'hypothyroïdie et le diabète insipide par exemple, peuvent entraîner un TS anormal^[11;39;40].

^a Selon la CFF, la collecte de la sueur ne doit se faire que sur les bras ou les jambes et le courant ne doit pas traverser le cœur. Il est recommandé de faire la collecte et l'analyse en double. L'analyse de la sueur doit être faite le jour même de sa collecte. Les échantillons de quantité insuffisante ne doivent pas être analysés et ne devraient pas être combinés pour l'analyse. Des contrôles de qualité doivent être effectués lors de chaque analyse, selon les normes CLIA. La valeur inférieure de détection locale doit être déterminée par le laboratoire et doit être ≤ 10 mmol/L. La limite supérieure de détection ne doit pas dépasser 160 mmol/L^[45].

^b Les recommandations émises par le Collège Royal de Pédiatrie du Royaume-Uni en collaboration avec l'Association des biochimistes cliniques, la British Paediatric Respiratory Society, la British Thoracic Society, le Cystic Fibrosis Trust, le Royal College of Paediatrics & Child Health, le Royal College of Pathologists et le UK National External Quality Assessment Schemes concordent avec les recommandations américaines en ce qui concerne les éléments à spécifier dans le rapport des résultats ainsi que ceux en lien avec l'expérience du laboratoire (nombre de test par année et d'échantillon par opérateur), les programmes d'assurance de la qualité et la proportion visée d'échantillons avec quantité de sueur insuffisante^[46].

Tableau 7 Recommandations pour la pratique et l'interprétation du test de la sueur

	KCE ^[12]	CRCM ^[44]	CFF ^[30;42;45]	Royaume-Uni ^[46]	ECFS ^[41]
Poids de l'enfant		≥ 3 kg	≥ 2 kg	≥ 3 kg	≥ 3 kg
Âge de l'enfant		≥ 3 semaines	≥ 2 semaines (> 48 h de vie si poids suffisant)	≥ 2 semaines (peut être tenté si ≥ 7 jours)	≥ 2 semaines
Durée de la collecte			≤ 30 minutes	> 20 minutes ≤ 30 minutes	
Quantité minimale de sueur			75 mg ou 15 µL		75 mg ou 15 µL
Objectif pour le % d'échantillons avec QNS			< 5 %	< 10 %	
Valeurs normales	≤ 30 mmol/L	< 30 mmol/L	< 30 mmol/L avant 6 mois < 40 mmol/L après 6 mois	< 40 mmol/L	
Valeurs intermédiaires	31-59 mmol/L	30-59 mmol/L	30-60 mmol/L avant 6 mois 40-60 mmol/L après 6 mois	40-60 mmol/L	
Valeurs anormales	≥ 60 mmol/L	≥ 60 mmol/L	> 60 mmol/L	> 60 mmol/L	

CFF : Cystic Fibrosis Foundation; CRCM : Centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM); ECFS : European Cystic Fibrosis Society; QNS : Quantité non suffisante de sueur.

7.1.4 Protéine associée à la pancréatite

La PAP est une protéine synthétisée par le pancréas en situation de stress. Contrairement à l'enfant sain, l'enfant atteint de la FK commence à sécréter la PAP dès la vie *in utero* et présente donc des taux élevés de cette protéine à la naissance. Cependant, ce marqueur n'est pas spécifique de la FK. Son utilisation dans le cadre du DN de la maladie est actuellement à l'étude (voir plus bas dans la section sur les protocoles de DN et leur performance)^[11;12].

7.1.5 Dosage des protéines dans le méconium

Dans le méconium d'un nouveau-né, le taux d'albumine sera élevé s'il est atteint de la FK. Ceci est probablement causé par une incapacité chez le fœtus atteint de la maladie de digérer le liquide amniotique et par l'atteinte pancréatique^[18]. Ce test était anciennement

utilisé dans le cadre du DN, mais il a été abandonné en raison de sa faible performance^[11;12;18].

7.2 DIAGNOSTIC POSITIF

Les modalités diagnostiques diffèrent selon l'âge, le génotype et le phénotype, puisque le diagnostic peut être posé après l'apparition de symptômes ou à la suite d'un DN ou de porteurs. Dans un premier temps, les principales recommandations des guides de pratiques pour poser le diagnostic après un DN positif ou l'apparition de symptômes sont présentées et étayées par des figures. Celles-ci sont considérablement simplifiées et visent uniquement à faciliter la lecture du texte, mais ne peuvent en aucun cas être utilisées pour guider les cliniciens ou les professionnels. Dans un second temps, les démarches diagnostiques préconisées pour les formes atypiques de la FK et les cas équivoques sont discutées.

Il est important de noter que les guides de pratiques insistent sur le fait que dès la suspicion du diagnostic de la FK, donc tout au long du parcours nécessaire pour le bilan diagnostique, les mesures de prévention des infections doivent être suivies comme pour les patients dont le diagnostic a été confirmé^[42].

7.2.1 Après un DN positif

Selon le type de protocole de DN appliqué, le résultat global d'un DN sera considéré comme positif soit si la TIR est élevée, soit si la TIR est élevée et une ou deux mutations sont identifiées (figure 1)^a.

^a Les divers types de protocoles de DN seront discutés dans le chapitre 9.

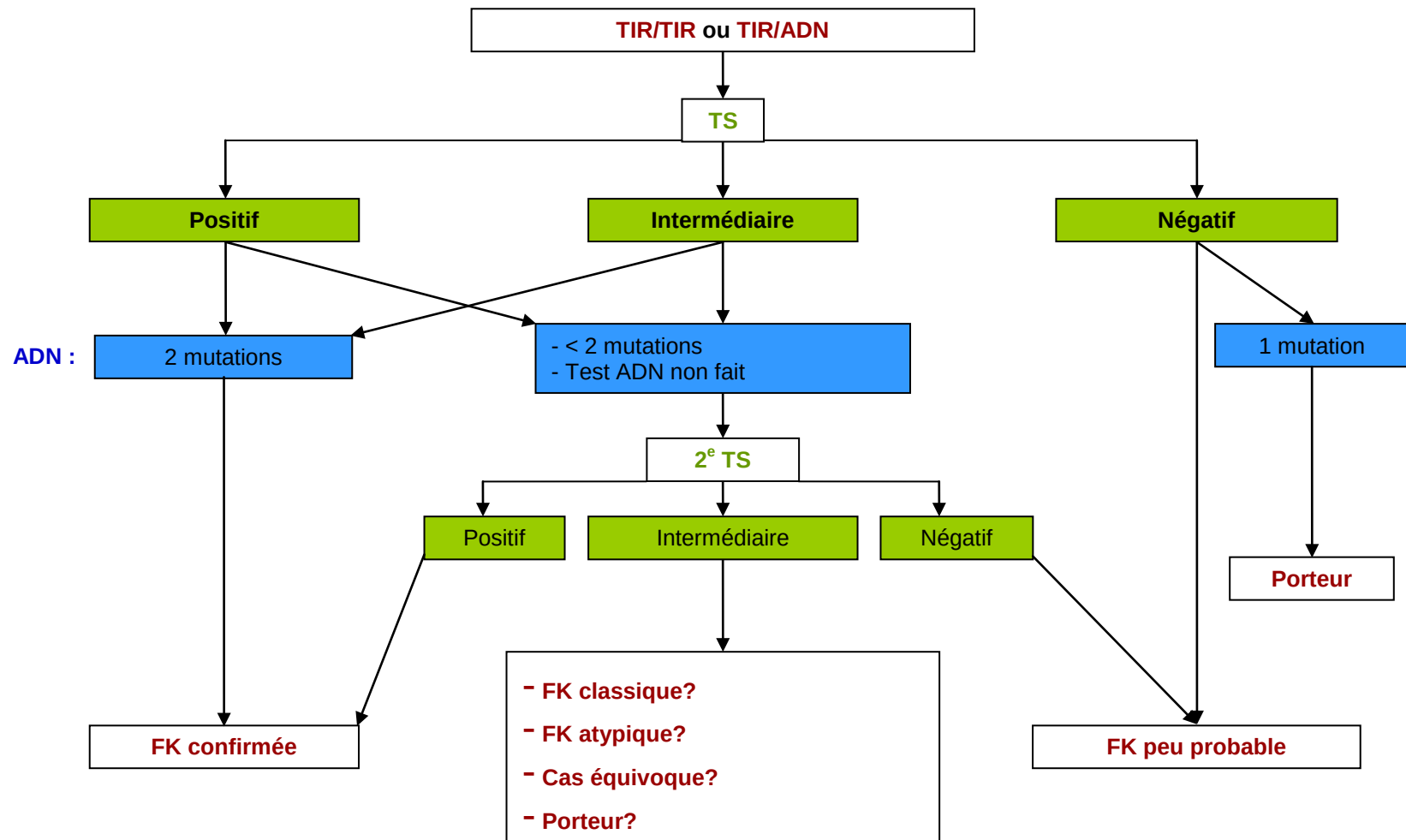


Figure 1 Protocole Diagnostique après DN positif

La CFF recommande que le TS soit réalisé chez tous les enfants qui ont un résultat positif au DN pour confirmer le diagnostic^[42]. Cette recommandation s'applique même lorsque le protocole de DN inclut une analyse moléculaire. En effet, lorsqu'une seule mutation est identifiée, le TS permettra de distinguer les enfants porteurs de ceux réellement atteints mais dont la deuxième mutation n'est pas couverte ou n'a pas été détectée par le panel en vigueur. Lorsque l'analyse moléculaire identifie deux mutations, la CFF recommande que la confirmation diagnostique de la FK passe obligatoirement par la démonstration que ces mutations entraînent une perte de fonction de la protéine CFTR se manifestant ainsi par un phénotype suggestif de FK^{a[30]}.

Selon le consensus de la CFF^b, un diagnostic de FK est confirmé chez un enfant avec un DN positif et un TS > 60 mmol/L^[30]. Il est très probable que ces enfants développeront une atteinte pulmonaire significative, et une recherche de mutations dans le gène CFTR est indiquée^c. En l'absence de 2 mutations connues, un deuxième TS, et parfois un séquençage du gène, sont nécessaires pour confirmer le diagnostic^[12;30]. La CFF recommande que les enfants ayant un DN et un TS positifs rencontrent un spécialiste en FK avant de quitter le centre où le TS a été effectué^[42]. Sinon, les résultats doivent être envoyés au médecin de première ligne. Si l'enfant a un résultat intermédiaire (30-59 mmol/L), un diagnostic de FK est posé s'il a 2 mutations connues comme étant pathogènes dans CFTR. Un diagnostic ne peut pas être posé chez un enfant avec un résultat intermédiaire et aucune ou une seule mutation dans CFTR. Cependant, ces enfants restent à risque de FK et doivent être suivis en conséquence (voir chapitre 8)^[30]. Certains préconisent de faire un suivi clinique au 2^e mois de vie et de reprendre le TS entre le 6^e et le 12^e mois. Le diagnostic de la FK est posé si le TS au 6^e mois est ≥ 60 mmol/L et écarté si ce test est ≤ 30 mmol/L. Devant des valeurs intermédiaires persistantes, l'enfant est suivi tous les 6 à 12 mois, et des examens complémentaires sont effectués pour le diagnostic différentiel incluant les autres conditions associées à des mutations de CFTR^[11]. D'autres recommandent de procéder au séquençage du gène CFTR si le TS est dans une zone intermédiaire et 1 seule mutation est identifiée^{d[12]}. Chez un enfant qui a une valeur de TS ≤ 29 mmol/L, un diagnostic de FK est très peu probable. Exceptionnellement, un enfant avec deux mutations connues dans CFTR peut avoir un TS normal. Selon le consensus de la CFF, ces enfants sont atteints de la FK et doivent être suivis en conséquence. Une analyse moléculaire devrait alors être faite pour déterminer si les mutations sont en cis ou en trans^{e[30]}.

^a En pratique, cette démonstration n'est pas réalisée lorsqu'on identifie des mutations dont l'effet pathogène est déjà documenté (exemple : delF508).

^b Ces recommandations ont été reprises par les rapports KCE et HAS.

^c Aux É.-U. cette recherche se base d'abord sur le panel de 23 mutations recommandé par l'ACMG pour le dépistage populationnel^[31;32].

^d Parfois, cette démarche est préconisée même si le TS est aussi bas que 24 mmol/L^[12].

^e En effet, la présence de deux mutations en cis (sur le même allèle) ne devrait pas causer de phénotype, mais correspondrait plutôt à un état de porteur, puisque l'autre allèle est normal. Seuls les enfants avec deux mutations en trans (une sur chaque allèle) devraient être considérés comme ayant la FK et nécessitent un suivi.

Le consensus du groupe de pédiatrie respiratoire de l'Australasie (Australie et Nouvelle-Zélande) est qu'un diagnostic de FK peut être posé chez un enfant qui a une valeur de TIR > 99^e centile au DN avec 2 mutations dans CFTR, une mutation et un TS ≥ 60 mmol/L ou une mutation dans CFTR, un TS entre 30-59 mmol/L et des symptômes cliniques^[11;12;47].

7.2.2 Diagnostic sur symptômes

La figure 2 schématise le protocole diagnostique suivi quand un enfant présente des symptômes suggestifs de la FK. Selon le consensus de la CFF^a, un diagnostic de FK est posé à tout âge en présence de symptômes ou d'une histoire familiale par un TS > 60 mmol/L et confirmé par un deuxième TS positif ou la présence de 2 mutations dans CFTR^[30]. Il est très probable que ces enfants développeront une atteinte pulmonaire significative. Chez un enfant avec un résultat intermédiaire (30-59 mmol/L avant l'âge de 6 mois ou 40-59 mmol/L après l'âge de 6 mois), un diagnostic de FK est posé s'il a 2 mutations CFTR connues pour causer la maladie. En présence d'un résultat intermédiaire au TS avec aucune ou une seule mutation dans CFTR, une forme atypique de FK sera évoquée si des symptômes suggestifs de la maladie ont été notés. Une valeur de TS ≤ 39 mmol/L après l'âge de 6 mois n'est pas compatible avec un diagnostic de FK. Cependant, chez un enfant qui présente des symptômes fortement suggestifs de FK ou qui a une histoire familiale de FK, une analyse moléculaire peut exceptionnellement révéler la présence de deux mutations connues dans CFTR malgré un TS normal. Dans une telle situation, la CFF considère que ces enfants ont la FK et doivent être suivis en conséquence.

^a Ce consensus a été repris dans le rapport de la HAS^[11].

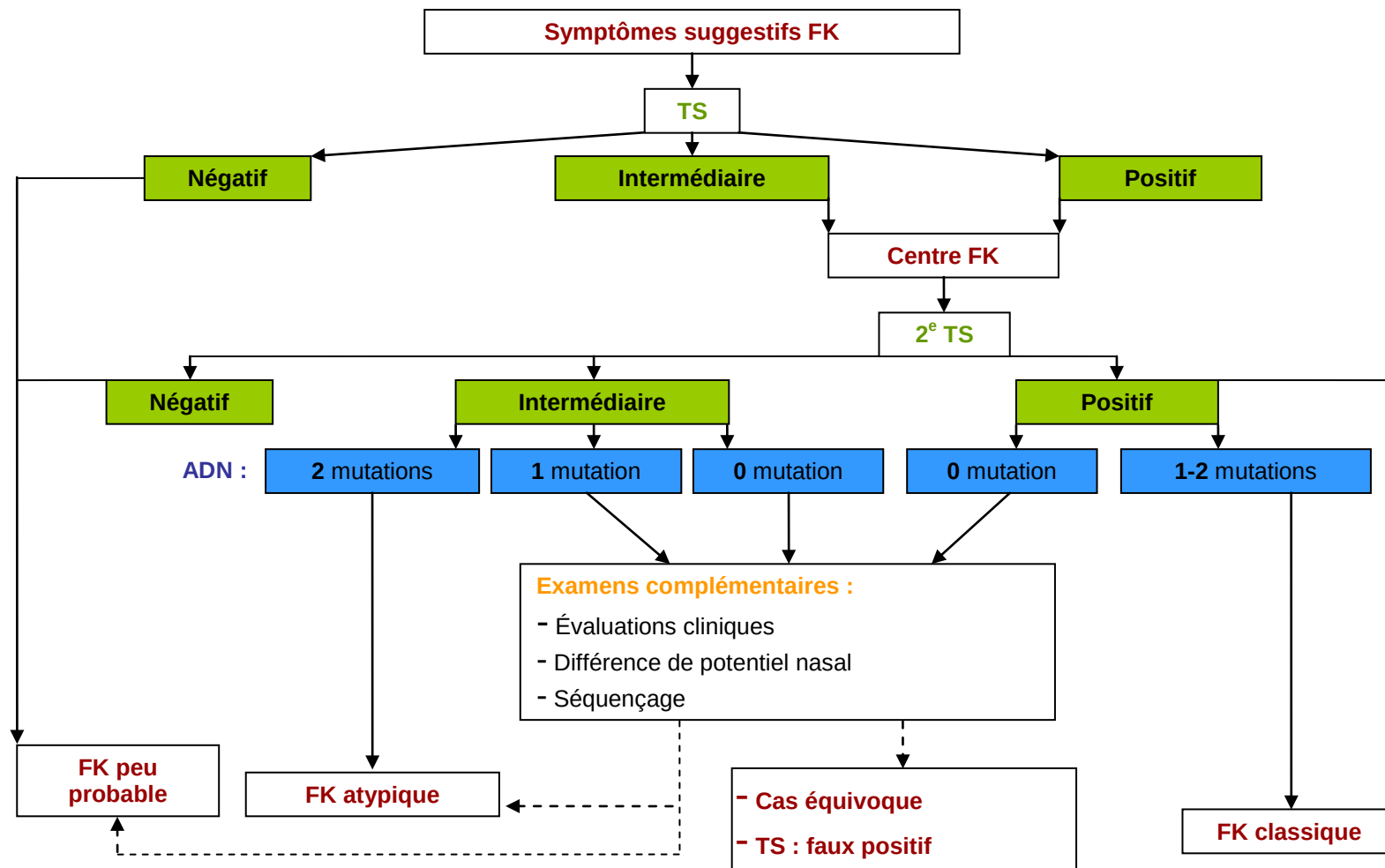


Figure 2 Protocole Diagnostique sur symptômes

7.2.3 Diagnostics des formes atypiques de la FK

L'utilisation de termes comme « FK atypique », « FK non classique », « conditions associées à des mutations dans CFTR » et « dysfonction de CFTR » est encore controversée^[12]. Il s'agit en général de patients présentant des symptômes plus légers ou restreints à certains organes. Un groupe d'experts réunis par la CFF suggère la terminologie « syndrome métabolique relié au CFTR » (*CFTR-related metabolic syndrome* ou CRMS) pour les enfants chez qui l'on a obtenu ≥ 2 résultats intermédiaires au TS et < 2 mutations causant la FK dans CFTR, ou un TS normal mais 2 mutations dans le gène CFTR, dont une, au maximum, est connue comme causant la FK^[48]. Il est à noter que, selon leur présentation clinique et leur histoire familiale, ces individus peuvent dans certains cas être à risque de FK et doivent alors être évalués en conséquence (voir chapitre 8). Selon le consensus de la CFF^a, le diagnostic de FK devrait être posé devant tout patient porteurs de 2 mutations en trans causant la maladie quel que soit le résultat du TS^[30]. Ceci entraîne une reclassification d'une proportion considérable de patients (près de 47 % selon certaines références du KCE) qui ont été initialement classés sous le diagnostic de « dysfonctionnement du gène CFTR ».

Un guide récent, conçu à la suite de la tenue de deux ateliers organisés par le EuroCareCF Working Group (Italie, mars 2007; République tchèque, juin 2008) et réunissant 35 experts européens et nord-américains, retient plutôt la terminologie de « conditions associées à des mutations dans CFTR » (*CFTR-related disorders* ou CFTR-RD)^[49]. La position des spécialistes n'a pas été facile à unifier, mais ils ont adopté une définition globale pour les CFTR-RD. Ainsi, sont regroupées sous ce terme l'ensemble des entités cliniques associées à un dysfonctionnement de CFTR qui ne satisfont pas les critères diagnostiques de la FK. Trois entités cliniques ont été retenues, incluant l'absence congénitale bilatérale des canaux déférents, les pancréatites chroniques idiopathiques ou aiguës récurrentes et les bronchectasies disséminées^b. Des algorithmes diagnostiques ont été développés pour ces entités mais, loin d'être considérés comme définitifs, ils visent à guider la démarche diagnostique et demeurent sujets à des modifications selon les avancées dans les connaissances. Ces algorithmes comportent obligatoirement une évaluation clinique dans un centre spécialisé avec une documentation approfondie de l'histoire médicale familiale et personnelle du patient. Étant donné que le TS est souvent normal ou intermédiaire pour les patients atteints de CFTR-RD, des examens complémentaires additionnels s'imposent, incluant : la recherche des mutations les plus fréquentes ou celles qui sont classiquement associées à l'entité clinique suspectée; l'évaluation de la fonction CFTR; la différence du potentiel nasal (DPN); et la mesure de la différence du potentiel dans l'épithélium du côlon (*intestinal current measurement* ou ICM)^c. Selon l'entité clinique, des examens complémentaires spécifiques additionnels peuvent s'avérer nécessaires, surtout pour compléter le bilan diagnostique différentiel^d. On préconise le suivi régulier des cas les plus

^a Ce consensus a été repris par KCE.

^b La présence d'autres symptômes suggestifs de la FK est rare mais possible, surtout à des âges plus tardifs.

^c Les tests DPN et ICM permettent de distinguer les sujets atteints de formes non classiques de FK avec dysfonctionnement de CFTR de ceux ayant une fonction CFTR normale, mais leur performance comme tests diagnostiques n'est pas tout à fait déterminée.

^d Par exemple, devant une absence congénitale bilatérale des canaux déférents ou une infertilité masculine qui fait découvrir cette anomalie, la démarche diagnostique doit comporter une évaluation clinique par un urologue ou un andrologue, un bilan hormonal, des échographies génitales et rénales, etc.

suspects pour surveiller l'apparition de symptômes caractéristiques de la FK et l'offre d'un conseil génétique pour les patients et les familles. De plus, on souligne l'importance de maintenir, au cours de ce suivi, un dialogue continu entre cliniciens, généticiens et physiologistes.

7.2.4 Diagnostics équivoques

L'utilisation du terme « diagnostic équivoque » semble être réservée aux patients asymptomatiques, mais ayant des résultats qui ne sont pas complètement normaux au DN, au TS ou à l'analyse du gène CFTR. C'est le cas, par exemple, d'un enfant avec un DN positif et une valeur de TS intermédiaire, ou un TS normal et 2 mutations dans CFTR dont une de signification incertaine^[12;50]. La démarche pour préciser un tel diagnostic équivoque peut comprendre une reprise du TS, une analyse de l'ADN plus étendue que la première (guidée par le niveau de suspicion clinique) et/ou un examen clinique approfondi dans un centre spécialisé. Il peut même être approprié de faire des examens complémentaires, comme la différence de potentiel nasal. Ces techniques sont difficiles à réaliser chez les nouveau-nés et elles ne sont offertes que dans quelques centres spécialisés dans le monde. Elles ne peuvent pas remplacer le TS^[12].

Selon l'European Cystic Fibrosis Society (ECFS), un diagnostic équivoque lors du DN doit mener à l'obtention d'un deuxième TS (effectué à l'aide d'une méthode validée dans un centre spécialisé faisant plus de 150 tests/an) et à une analyse plus détaillée du gène CFTR selon un protocole préétabli^a. Le séquençage de CFTR est recommandé si l'enfant a 2 TS équivoques et ≤ 1 mutation connue comme étant délétère dans CFTR. Dans tous les cas, il est recommandé de répéter le TS entre l'âge de 6 et 12 mois^[41].

La prise en charge et le suivi nécessaire pour les cas équivoques sont détaillés dans le chapitre 8.

^a Le guide de pratiques précise qu'il faut procéder à la caractérisation du variant polyT si l'individu est hétérozygote pour R117H.

8 PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENTS^a

La prise en charge des patients avec FK est surtout symptomatique. Son but est de maintenir un état nutritionnel optimal, d'améliorer la fonction respiratoire et de ralentir sa dégradation — notamment par le traitement précoce des infections bronchopulmonaires et la prévention des exacerbations — et de prévenir d'autres complications associées à la FK (hépatiques, intestinales, pancréatiques ou autres). La prise en charge doit se faire dans un centre spécialisé offrant une approche multidisciplinaire et exhaustive (prévention et contrôle des infections, support nutritionnel et psychologique). En plus des éléments de la prise en charge liés à la santé des enfants, l'approche multidisciplinaire vise à s'assurer que le patient et sa famille sont bien informés, à leur enseigner certains aspects des traitements, à leur offrir un soutien psychologique et à améliorer leur qualité de vie. Le fardeau de traitement de la FK est lourd aussi bien pour les patients que pour les parents puisque, en moyenne, 108 (± 58) min/j doivent être consacrées à diverses mesures thérapeutiques (nébulisation de mucolytiques, inhalation d'antibiotiques, physiothérapie respiratoire)^[12].

La prise en charge doit être la même, quel que soit le mode de présentation (diagnostic par DN, diagnostic sur la base de symptômes, présentation prénatale, histoire familiale, IM, etc.)^[28]. Les modalités de traitement symptomatique semblent être mieux établies pour les formes classiques que pour les formes atypiques^[11]. Cependant, certains guides de pratiques ont émis quelques recommandations concernant la prise en charge et le suivi des formes atypiques et des cas équivoques que nous présenterons dans les sections 8.1.3 et 8.1.4. Dans les faits, il semble que la prise en charge et le traitement des patients avec FK soient variables selon leur état et le type de centre de soins dans lequel ils sont suivis^[16].

Des avancées thérapeutiques ont amélioré les issues nutritionnelles et pulmonaires ainsi que la mortalité depuis les années 1980^[16]. Celles-ci comprennent l'utilisation d'enzymes pancréatiques pour réduire les symptômes gastro-intestinaux et les complications nutritionnelles; la prescription d'une diète riche en gras pour contrebalancer la malabsorption des gras; des améliorations des traitements mucolytiques et des techniques de dégagement des voies aériennes; et la disponibilité d'antibiotiques plus efficaces pour les infections pulmonaires. Parmi les avancées pharmacologiques récentes, citons l'utilisation d'agents antiviraux comme le palimizumab pour le virus syncytial respiratoire (VSR) et de DNase humaine recombinante pour liquéfier les sécrétions bronchiques, ainsi que le traitement de lésions et infections bactériennes pulmonaires à l'aide de tobramycine inhalée et/ou d'azithromycine. Certains de ces traitements sont encore à l'étude^b.

^a Les informations de ce chapitre dérivent essentiellement de rapports révisés^[11;12;16] et de guides de pratiques cliniques listés à l'annexe 5.

^b Le niveau des preuves scientifiques concernant l'efficacité de ces traitements peut varier. Plusieurs ont fait l'objet de revues Cochrane ou d'autres revues systématiques qui n'ont pas été considérées dans le présent travail.

Il n'existe pas encore de traitement curatif pour la FK, quoique ce soit le but principal de certains travaux de recherche depuis plusieurs années. La thérapie génique par inhalation représente un espoir important, mais des obstacles majeurs existent^{a[12]}. D'autres traitements curatifs sont en cours d'évaluation, incluant des médicaments qui contournent le problème du transport des ions à travers la membrane cellulaire et des thérapies spécifiques à certains allèles pour rétablir la fonction de la protéine CFTR^[12].

8.1 PRISE EN CHARGE DU PATIENT

Les guides et consensus internationaux actuels recommandent que les enfants diagnostiqués avec la FK soient pris en charge et suivis dans un centre de FK, reconnu et accrédité, par une équipe multidisciplinaire spécialisée^{b[11;12;28;43;51]}. Une telle prise en charge constitue un facteur pronostique important, même en dehors d'un DN^[11;12], et un pré-requis de tout programme de DN efficace^{c[28;43;51]}. Toutefois, les preuves concernant la supériorité de la prise en charge dans les centres spécialisés ne sont pas formelles (annexe 6). La prise en charge doit débuter immédiatement après le diagnostic. La CFF recommande que, après un DN, la visite initiale ait lieu dans les 24 à 72 h suivant le diagnostic (ou 1 à 3 jours ouvrables en l'absence de symptômes)^[28]. Des visites régulières dans les centres spécialisés doivent être prévues, à une fréquence déterminée en fonction de l'âge du patient. Les échéanciers proposés varient légèrement selon les guides de pratiques^d. Des stratégies doivent être instaurées pour recontacter les patients perdus de vue ou qui ne se présentent pas à leurs rendez-vous de suivi.

L'évaluation initiale doit inclure, selon les normes de soins en Australie et en Nouvelle-Zélande^[43], une radiographie pulmonaire, un bilan sanguin (vitamines liposolubles, fonction hépatique et état nutritionnel) et une analyse fécale à la recherche de malabsorption. Avant la fin de la première visite, un plan de suivi devrait être établi, entre autres pour faire le suivi des tests demandés et des traitements instaurés (suppléments d'enzymes pancréatiques, par exemple) avec une date de rendez-vous de suivi déjà donnée. Les parents devraient avoir les coordonnées des personnes-ressources à la clinique^e.

^a On compte parmi ces obstacles la difficulté d'identifier un vecteur efficace (réponses auto-immunes pour les vecteurs d'origine virale) et des problèmes physiologiques (le mucus épais constitue une barrière pour la pénétration efficace de ce traitement jusqu'aux cellules épithéliales).

^b Selon les normes de soins en Australie et en Nouvelle-Zélande, les lieux physiques des centres doivent comprendre suffisamment de locaux pour chacun des membres de l'équipe ainsi que des espaces pour des rencontres d'équipe, pour des procédures mineures et pour des tests de fonction pulmonaire^[43].

^c La CFF, le ECFS Neonatal Screening Working Group et les normes de soins en Australie et en Nouvelle-Zélande ont émis des recommandations concernant ce type de prise en charge dans le cadre d'un DN^[28;43;51].

^d Durant les deux premières années de vie, des visites régulières chez le médecin de famille ou le pédiatre sont nécessaires à 1-2 semaines, puis 2, 4, 6, 9, et 12 mois. Les visites à la clinique de FK devraient avoir lieu une fois par mois jusqu'à 6 mois, puis tous les 1-2 mois jusqu'à 12 mois^[28]. Selon l'ECFS, les enfants doivent être vus à la clinique spécialisée au minimum toutes les 4-8 semaines ou plus souvent selon l'état clinique^[51]. Tous les patients doivent être vus pour une évaluation clinique au moins 4 fois par année, dont au moins 2 fois par année dans la clinique spécialisée en FK^[43].

^e Les parents devraient avoir de la documentation écrite sur la FK et ses traitements ainsi que des adresses de sites Web utiles.

Une évaluation clinique annuelle, incluant les tests appropriés^a, devrait être faite pour tous les patients, et un rapport envoyé au médecin généraliste.

8.1.1 Prise en charge de l'atteinte pulmonaire

Un groupe d'experts réunis par la CFF et se basant sur une revue systématique des données probantes a émis des recommandations suivantes pour les enfants de moins de 2 ans^[28;52]. Le Cincinnati Children's Hospital Medical Center a émis un consensus sur le contrôle des infections en FK^[53], qui sont tirées du consensus de la CFF. Le groupe de travail sur le DN du ECFS a également émis des recommandations quant à la prise en charge de l'atteinte pulmonaire chez les nourrissons avec FK diagnostiqués au moyen du DN^[41;51]. Les normes de soins en Australie et en Nouvelle-Zélande sur la prise en charge des enfants avec FK traitent également de la prise en charge respiratoire^[43]. Ces recommandations sont résumées ci-dessous.

En ce qui concerne la désobstruction des voies respiratoires, la physiothérapie (ou kinésithérapie) respiratoire permet de pallier le déficit du système mucociliaire normalement responsable de contrer l'encombrement bronchique. Selon certains, elle est indispensable dès le diagnostic de FK, même en l'absence d'atteinte pulmonaire démontrée quoique son impact sur le pronostic à long terme ne soit pas encore certain^[41]. Chez le jeune enfant, il est recommandé de commencer la physiothérapie respiratoire dès les premiers mois de vie, mais il n'y a pas de consensus sur la meilleure stratégie chez les nourrissons asymptomatiques^[28;51]. Le rythme des traitements sera variable selon l'âge et l'état clinique du patient, pouvant varier de deux fois par semaine à trois fois par jour. L'usage d'anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens par voie orale ou en inhalation permet de diminuer et de contrôler l'inflammation des voies respiratoires, qui contribue à l'obstruction. L'usage de bronchodilatateurs de courte ou de longue durée peut être indiqué si le patient présente également des éléments de bronchospasme. L'usage de DNase humaine recombinante (rhDNase) diminue la viscosité des sécrétions bronchiques et donc l'encombrement bronchique, mais, pour l'instant, ce traitement n'est généralement utilisé que chez les patients âgés de plus de 5 ans. L'usage de sérum salé hypertonique en aérosol est fréquent à tout âge, mais il est en cours d'évaluation chez le nourrisson.

Pour prévenir les infections respiratoires, il faut séparer les enfants nouvellement diagnostiqués des autres enfants avec FK tant que l'enseignement du contrôle des infections n'est pas fait et maîtrisé^[28]. Des mesures doivent également être en place pour éviter les contaminations croisées entre les patients avec colonisation chronique et ceux qui ne sont

^a La visite annuelle devrait inclure une culture oropharyngée ou d'expectorations, une radiographie pulmonaire (ou un scan pulmonaire dont l'indication est établie selon des critères formulés dans un protocole local), une évaluation de l'état nutritionnel (croissance, prise d'enzymes pancréatiques et de suppléments de sel et de vitamines, etc.), un bilan sanguin (dosage de vitamines liposolubles, fonction hépatique, fonction rénale, glycémie, IgE), une spirométrie, une oxymétrie en cas d'atteinte pulmonaire modérée à sévère, une évaluation audiolologique en cas d'exposition à des antibiotiques ototoxiques, une ostéodensitométrie, TA et une analyse d'urine si le patient est sous prednisolone et une évaluation de la physiothérapie respiratoire. Une hyperglycémie orale provoquée est à considérer à partir de l'âge de 10 ans. À chaque visite, l'utilité et le bien-fondé de chaque médication et de la dose prescrite doivent être reconsidérés^[43].

pas colonisés^{a[43]}. Plusieurs recommandations ont été émises concernant les vaccinations qui aideraient à prévenir les infections pulmonaires^b.

La surveillance bactériologique des patients implique des cultures oropharyngées tous les 3 mois. Il n'est pas recommandé de donner une prophylaxie préventive anti-Sa ou anti-Pa chez les enfants asymptomatiques de moins de 2 ans^[28;51]. Il y aurait un plus faible taux de colonisation avec la prophylaxie, mais certaines études ont rapporté un plus haut taux de colonisation par Pa chez les patients ayant reçu une prophylaxie, sauf si la prophylaxie était à spectre étroit^[41;51]. Si la culture oropharyngée est positive pour Pa, un traitement antibiotique et une augmentation de la fréquence de la physiothérapie respiratoire sont nécessaires, en présence ou non de symptômes^[28;51]. Toutefois, les preuves concernant les bénéfices et les risques d'un traitement anti-Pa pour les enfants asymptomatiques colonisés par ce germe ne sont pas concluantes (annexe 7).

Par contre, une antibiothérapie précoce et à fortes doses est recommandée dès le diagnostic d'une infection des voies respiratoires chez l'enfant atteint de FK^[51]. Le rythme, la durée, le choix de l'antibiotique et la voie d'administration dépendront du germe et de la sévérité des symptômes. En l'attente du résultat des cultures, l'antibiotique devra couvrir le Sa. Le suivi microbiologique régulier et une antibiothérapie agressive pour traiter les infections pulmonaires réduiraient les risques d'infections chroniques au Pa. En général, de fortes concentrations d'antibiotiques seront nécessaires et pourront être administrées par voie orale, intraveineuse^c ou en inhalation selon la situation du patient.

Le protocole de traitement pour le Pa devrait viser l'éradication du pathogène^[51]. Si la colonisation par le Pa persiste après deux traitements, un traitement chronique de tobramycine en inhalation un mois sur deux doit être instauré^[28]. Un lavage broncho-alvéolaire devrait être considéré chez un enfant symptomatique, même âgé de moins de 2 ans, qui ne répond pas au traitement si les cultures ne sont pas contributives^[28;51]. Si l'enfant reste symptomatique en l'absence d'évidence d'infection respiratoire, d'autres causes doivent être recherchées (par ex. reflux gastro-œsophagien)^[51]. La recherche d'anticorps anti-Pa n'est pas recommandée vu l'absence de standardisation de l'analyse et

^a Il est également recommandé de minimiser les contacts entre les patients avec FK (gérer les salles d'attente, éviter les poignées de mains, etc.). Ceci diminue la prévalence et l'incidence des infections dans la population d'une clinique. Bien qu'il n'y ait pas de données claires liant les effets de la prévention d'infections avec bactéries multi-résistantes sur la fonction pulmonaire ou d'autres effets cliniques chez les patients avec FK, il est tout de même recommandé par prudence de mettre en place des techniques de prévention de la transmission des infections chez les patients avec FK. Entre autres, les patients et leur famille doivent se laver les mains et contenir leurs sécrétions respiratoires par le port de masque lorsqu'ils arrivent et quittent la clinique, lorsqu'ils sont en présence d'autres enfants avec FK ainsi qu'à l'école. Les équipements utilisés pour le traitement (nébulisateurs, etc.) doivent être désinfectés de manière appropriée après chaque utilisation^[53].

^b Le vaccin antigrippal annuel est recommandé pour les enfants de plus de 6 mois, ainsi que pour tous ceux qui habitent sous le même toit et pour tous ceux qui participent aux soins^[28;43;51;53]. Il n'y a pas de données sur la prophylaxie anti-VSR dans les populations d'enfants avec FK^[41], même si certains guides de pratiques le considère^[28]. Cependant, il n'y a pas suffisamment de données pour recommander l'immunisation passive contre le VSR dans la première année de vie^[51]. Il n'y a pas assez de données pour recommander un vaccin anti-pseudomonal pour l'instant^[51]. En Australie et en Nouvelle-Zélande, il est recommandé que les enfants atteints de FK reçoivent le vaccin anti-pneumococcique et anti-VPH à partir de l'âge de 5 ans^[43].

^c Les antibiotiques intraveineux devraient être considérés si l'enfant reste symptomatique ou si les cultures respiratoires restent positives malgré le traitement^[51].

le peu de données en sa faveur^[51]. Les bénéfices possibles du Pulmozyme® (solution hypertonique et azithromycine) doivent être reconsidérés sur une base régulière^[43]. Pour d'autres pathogènes, les données sont moins claires, et le traitement dépendra des protocoles locaux^[51].

Pour le suivi de la fonction respiratoire^a, une radiographie pulmonaire de base doit être réalisée dans les premiers 3-6 mois et répétée au moins une fois avant l'âge de 2 ans. Des tests évaluant la fonction pulmonaire devront être considérés selon la capacité de l'enfant à collaborer^[28;51]. Les patients doivent avoir un plan préétabli à suivre en cas d'exacerbation aiguë de leurs symptômes^[43]. Ce plan devrait être donné à la famille par écrit et partagé avec les autres cliniciens concernés. En particulier, les normes de soins en Australie et en Nouvelle-Zélande recommandent que les centres spécialisés aient des protocoles préétablis de traitement et éradication du *Pa* chez les patients qui ont une culture positive^[43].

Pour prévenir une détérioration respiratoire, les enfants atteints de FK devraient vivre dans un environnement sans fumée^[28;43]. À long terme et devant la dégradation de la fonction pulmonaire, une oxygénation à domicile avec ou sans ventilation non invasive peut devenir nécessaire et mener vers la transplantation pulmonaire en dernier recours. Celle-ci peut améliorer la survie dans les stades avancés mais, comme toutes les transplantations d'organes, est associée à des complications post-transplantation (cancers, infections opportunistes, etc.).

8.1.2 Prise en charge de l'état nutritionnel

La prise en charge de l'état nutritionnel doit être précoce pour prévenir les déficits nutritionnels pouvant entraîner un retard de croissance. Une consultation diététique doit être faite chez tous les patients de manière systématique. Les apports quotidiens nécessaires chez un enfant avec FK sont supérieurs aux apports nécessaires de la population générale. Ils doivent être adaptés selon l'âge, l'état clinique du patient et les marqueurs biologiques de déficits nutritionnels.

La CFF a émis des recommandations sur la prise en charge nutritionnelle des enfants de moins de 2 ans en se basant sur une revue systématique des données probantes^[28;52]. Le groupe de travail de l'ECFS a également émis des recommandations quant à la prise en charge de l'état nutritionnel des nourrissons avec FK diagnostiqués par DN^[51]. Les normes de soins en Australie et en Nouvelle-Zélande comprennent également des éléments sur la prise en charge nutritionnelle^[43]. Ces recommandations sont résumées ci-dessous, par sujet.

Une évaluation de la fonction pancréatique est indiquée chez tous les enfants de moins de 2 ans par dosage de l'élastase fécale ou par évaluation de l'absorption des gras^[28].

^a Il n'est pas recommandé de faire une tomodensitométrie pulmonaire comme surveillance de routine, mais cela peut être considéré si l'enfant présente des signes et des symptômes respiratoires persistants malgré des traitements appropriés^[28]. La surveillance de l'oxymétrie n'est recommandée que lors d'épisodes aigus.

L'élastase fécale doit être mesurée au diagnostic, puis de manière répétée durant la première année de vie si elle était normale au diagnostic^[43;51]. Le remplacement des enzymes pancréatiques^a devrait être instauré chez les enfants de moins de 2 ans avec 2 mutations connues comme étant associées à une insuffisance pancréatique et chez les enfants de moins de 2 ans avec évidence de malabsorption^b. Bien qu'il n'y ait pas d'évidence de bénéfice à commencer le traitement avant l'apparition des symptômes, les effets négatifs de la malabsorption et la difficulté d'encourager l'alimentation chez un enfant qui a des douleurs abdominales à cause de la stéatorrhée suggèrent qu'il est préférable d'adopter une approche proactive^[28]. Un enfant qui a besoin de doses élevées d'enzymes pancréatiques devrait être évalué par un gastro-entérologue et/ou un nutritionniste spécialisés en FK pour déterminer s'il y a d'autres éléments en cause^[51]. Chez les enfants avec au moins une mutation associée à la suffisance pancréatique, il est préférable de ne pas donner de suppléments d'enzymes pancréatiques à moins d'évidence claire de malabsorption, tel que cela est décrit ci-dessus^[28].

Pour prévenir les déficits nutritionnels liés à la malabsorption, un supplément de vitamines liposolubles (A, E, K, D) est nécessaire chez les enfants avec insuffisance pancréatique^[43;51]. Ces suppléments doivent être prescrits dès le diagnostic, avec dosage sanguin des vitamines A, E, et K à la fin des deux premiers mois de traitement, puis annuellement ou plus souvent en cas de résultats anormaux^[28]. Il n'y a pas de consensus quant à la dose et au type de préparation de vitamine K à donner^[51], mais les suppléments en vitamine K sont recommandés à tout âge^[41]. Les apports en vitamines liposolubles doivent être ajustés selon les niveaux sanguins, surtout lors de la première année de vie ou en cas d'antibiothérapie prolongée ou de cirrhose. Un essai de supplément en zinc est recommandé chez les enfants avec gain de poids insuffisant malgré la prise d'enzymes pancréatiques et un apport calorique adéquat, à raison de 1mg/kg/j de zinc élémentaire en doses fractionnées pour une durée minimale de 6 mois^[28]. Il n'est pas nécessaire de remplacer les autres minéraux^[51]. L'évaluation nutritionnelle doit aussi évaluer les besoins en bêta-carotène et en oligo-éléments (fer, zinc, magnésium, sélénium).

Pour les pertes de sel, des suppléments sont recommandés dès le diagnostic^{c[28;43;51]}. La quantité de sel doit être augmentée en période de grande chaleur ou de pertes sodiques (diarrhée, fièvre, effort physique, etc.)^[43;51]. Des suppléments en fluor sont nécessaires si l'eau locale n'est pas fluorée^[28].

^a Selon la CFF, la dose initiale d'enzymes pancréatiques est de 2 000-5 000 unités de lipase à chaque repas solide ou liquide, ajustée jusqu'à une dose maximale de 2 500 UI de lipase/kg/repas solide ou liquide pour un apport maximum quotidien de 10 000 unités de lipase (pour tous les âges)^[28]. Selon l'ECFS, les enfants avec insuffisance pancréatique devraient commencer un traitement de remplacement à une dose de départ de 2 000 UI de lipase par 100 mL de formule de lait standard, qui sera augmentée selon le gain de poids ou la présence de symptômes d'insuffisance pancréatique^[51].

^b Le diagnostic de malabsorption repose sur une élastase fécale < 200 µg/g ou un coefficient d'absorption des gras < 85 % ou des symptômes clairs.

^c Selon la CFF, la supplémentation en NaCl devrait se faire à raison de 1/8 de cuillerée à thé par jour jusqu'à 6 mois, puis 1/4 de cuillerée à thé par jour par la suite^[28]. La ECFS recommande un supplément de sel chez tous les enfants à raison de 2 mmol/kg/j Na Cl^[51].

Les bénéfices du lait maternel ont été démontrés pour les enfants avec FK. Les parents d'enfants allaités ont besoin de conseils particuliers quant à la prise d'enzymes pancréatiques, aux suppléments de sel, et à l'apport nutritionnel^[51]. Si l'enfant n'est pas allaité, les formules de lait standard sont adéquates^{a[51]}.

Lors du suivi de la croissance staturo-pondérale, le poids, la taille et le périmètre crânien doivent être mesurés à chaque visite, et les valeurs doivent être placées sur une courbe de croissance^[51]. La cible de croissance devrait tenir compte du potentiel génétique, de la taille des frères et sœurs, et des caractéristiques de la population locale^[51]. La CFF recommande que l'enfant atteigne un rapport poids/taille au-dessus du 50^e centile au plus tard à 2 ans. Si l'enfant a un poids et une taille sous le 25^e centile, un suivi plus serré et les évaluations nécessaires devraient être effectués^[28]. Les enfants avec FK devraient être évalués annuellement par un gastro-entérologue spécialisé en FK au sujet de leur croissance, de leur fonction hépatique et de leur état nutritionnel^[43].

S'il y a une dégradation importante des paramètres nutritionnels et un échec de la prise en charge décrite ci-dessus, une assistance nutritive par voie entérale (sonde naso-gastrique ou gastrostomie) peut être nécessaire.

8.1.3 Prise en charge et suivi des formes atypiques (ou CRMS)

Une prise en charge particulière pour les enfants atteints de CRMS est suggérée puisqu'ils peuvent un jour ou l'autre développer des symptômes apparentés à la FK. Cependant, aucune limite de temps n'est spécifiée pour la durée du suivi de ces cas. La prise en charge avant l'âge de 2 mois doit inclure un examen clinique par un spécialiste en FK, une évaluation de l'état nutritionnel et de la fonction pancréatique par dosage de l'élastase fécale et la réalisation d'une culture oropharyngée. L'application des mesures pour éviter les infections croisées est aussi nécessaire que pour les enfants dont le diagnostic de FK a été confirmé. Un conseil génétique est également recommandé. Il doit inclure la discussion de l'incertitude du pronostic lié au CRMS et expliquer le plan de suivi. Les soins doivent être coordonnés avec le médecin de famille ou le pédiatre en première ligne qui assurera le suivi initial et dirigera l'enfant vers la clinique de FK si des symptômes suggestifs se développent (mauvais gain de poids, diarrhée, toux durant plus de deux semaines). Le spécialiste en FK doit communiquer directement avec le médecin de famille pour lui expliquer les conséquences d'un diagnostic de CRMS, expliquer que le phénotype est plus important que le génotype et que les symptômes peuvent être légers. Chez les enfants asymptomatiques, une évaluation doit être faite deux fois au cours de la première année, puis au moins une fois par an, avec culture oropharyngée à chaque visite. La mesure de l'élastase fécale sera à répéter selon l'évolution clinique. Il n'y a pas d'indication de physiothérapie respiratoire tant qu'il n'y a pas d'évidence clinique ou radiologique d'atteinte pulmonaire, ni d'indication de supplément de multivitamines en absence d'évidence de malabsorption^[48].

^a L'apport calorique devrait être ajusté selon le gain de poids. L'apport calorique peut être augmenté en concentrant le lait ou en donnant des suppléments si le gain de poids de l'enfant est insuffisant. Une approche comportementale avec la collaboration d'un nutritionniste est recommandée pour optimiser l'état nutritionnel et le gain de poids^[28]. Il est parfois nécessaire d'aller jusqu'à 150 % des besoins habituels^[51]. Si le gain de poids est insuffisant malgré l'optimisation de l'apport calorique, l'enfant doit être évalué pour rechercher d'autres causes sous-jacentes^[51].

8.1.4 Prise en charge et suivi des cas équivoques

Lors de l'annonce d'un résultat équivoque du DN, il est recommandé d'avoir un conseiller génétique pour évaluer l'état émotionnel et psychologique des parents, discuter de la génétique de la FK et de l'incertitude du pronostic. Les enfants avec diagnostic équivoque devraient être évalués dans une clinique spécialisée de FK, avec examen clinique, recherche d'élastase fécale, radiographie pulmonaire et culture oropharyngée^[41]. Si le deuxième TS effectué dans le centre spécialisé est normal, aucun autre suivi n'est nécessaire. Si l'enfant présente des signes ou des symptômes suggestifs de FK, un suivi régulier est indiqué dans une clinique spécialisée. Sinon, une évaluation physiologique plus poussée est à considérer (par différence de potentiel de l'épithélium nasal, par exemple). Dans tous les cas, il y a lieu de répéter le TS entre l'âge de 6 et 12 mois. L'information sur ces cas équivoques devrait être saisie dans une base de données ou un registre, avec le consentement des parents. Dans un même ordre d'idée, le groupe de pédiatrie respiratoire de l'Australasie suggère que les enfants avec un TS intermédiaire après un DN positif pour la FK soient évalués cliniquement par un spécialiste de la FK, que le TS soit répété, et qu'une analyse moléculaire plus détaillée soit faite^[47]. Si cela s'avère nécessaire, des tests complémentaires peuvent être réalisés, comme une radiographie pulmonaire, l'analyse des selles et un bilan sanguin pour malabsorption. Une réévaluation clinique et un nouveau TS sont recommandés à l'âge de 3-6 mois si le diagnostic n'a pas pu être confirmé ou infirmé lors de l'évaluation initiale.

8.1.5 Éducation thérapeutique

La prise en charge des patients avec FK doit inclure un enseignement quant aux différents aspects des traitements et autres éléments en faveur d'un pronostic favorable. Les normes de soins en Australie et en Nouvelle-Zélande recommandent que l'éducation des parents commencent dès la première visite et que les parents rencontrent dès le départ tous les membres de l'équipe soignante, même si tous ne seront pas concernés par la prise en charge initiale^[43]. Les parents devraient être encouragés à faire appel aux associations de patients/parents, si celles-ci sont disponibles.

L'éducation des patients et de leur famille commence par leur donner des informations concernant la maladie et sa physiopathologie, les signes d'alerte respiratoires, le suivi nécessaire, les traitements, etc. On doit également leur enseigner les règles d'hygiène à domicile pour prévenir les infections bronchopulmonaires. Les parents doivent aussi apprendre les méthodes de drainage bronchique et la manipulation des traitements inhalés. Lorsque cela est indiqué, les parents et l'enfant en âge de comprendre devront apprendre la gestion de l'antibiothérapie par voie intraveineuse.

L'éducation diététique doit inclure l'apprentissage de ce qui constitue une bonne gestion et répartition des apports nécessaires, de l'adaptation des doses d'enzymes pancréatiques en fonction de la quantité de graisses dans les repas, et de l'adaptation de l'apport en eau et sel en fonction de la chaleur et de l'activité physique.

Par ailleurs, il faut insister sur le maintien d'un niveau d'activité physique optimal et d'un environnement sans fumée.

Bien qu'initialement l'enseignement se fasse principalement avec les parents, il est fortement suggéré de le proposer à d'autres membres de la famille qui pourraient prendre la relève pour donner un peu de répit aux parents ou pour les remplacer s'ils ne sont pas disponibles (voyages, travail, maladie, etc.). L'enfant devrait également être impliqué dès le jeune âge, selon son degré de compréhension, pour favoriser une responsabilisation face aux différentes modalités thérapeutiques. L'observance des traitements et autres recommandations doit être évaluée régulièrement, en particulier au cours de l'adolescence.

8.2 PRISE EN CHARGE FAMILIALE

Après un diagnostic de FK par DN, les parents doivent être accompagnés tout au long de la prise en charge thérapeutique de l'enfant dans un centre spécialisé^[11]. Les familles devraient pouvoir joindre une personne de la clinique en tout temps en cas d'urgence. Même si l'enfant ne présente pas de symptômes cliniques, un soutien psychologique devrait être offert aux parents^[11].

Lors de la prise en charge initiale, un temps suffisant doit être réservé à la formation de la famille^[28]. De plus, les parents devraient rencontrer précocement tous les membres de l'équipe (nutritionniste, inhalothérapeute, etc.).

Les sujets à aborder lors de cette visite initiale comprennent : l'état émotionnel et le niveau de connaissance de la famille, la façon dont le diagnostic a été posé chez leur enfant, l'hérédité de la FK (par un conseiller génétique si possible), les caractéristiques les plus difficiles de la FK (survie limitée, maladie chronique avec soins nécessaires quotidiennement, infertilité masculine), une description générale des symptômes de la FK et de ce qui les cause, le concept de soins multidisciplinaires, l'importance pour les parents de recueillir de l'information de sources fiables (équipe de soins), l'espoir associé à l'amélioration des traitements menant à une amélioration de l'espérance de vie, les aspects préventifs de la prise en charge, et les coordonnées pour contacter l'équipe en cas d'urgence^[28]. Ces sujets abordés lors de la visite initiale doivent être revus avec la famille régulièrement. Au cours de la visite initiale et par la suite, les parents doivent avoir accès à des sources d'information à jour sur la FK^[43].

La ECFS a développé, à l'aide de l'approche Delphi, des recommandations sur la prise en charge initiale des familles d'enfants diagnostiqués au moyen du DN^[51]. Une consultation en génétique/conseil génétique devrait être offerte à toutes les familles (parents et membres de la famille à risque d'être porteurs et en âge de procréer) dès l'identification d'un enfant porteur d'une ou de 2 mutations^[11;12;43;51]. La discussion doit porter sur les conséquences de l'identification de ces mutations pour l'enfant et pour les autres membres de la famille ainsi que sur les options s'offrant au couple en prévision des futures grossesses. Selon la situation, il faudra proposer une analyse génétique chez les parents et/ou d'autres membres de la famille. La rencontre avec le conseiller génétique devrait avoir lieu idéalement dès le diagnostic ou sinon moins de 2 mois après le diagnostic pour discuter des conséquences du diagnostic pour la famille^[28;43].

La CFF et la ECFS recommandent de réaliser un TS chez tous les frères et sœurs d'un enfant atteint de FK, même s'ils sont asymptomatiques. La CFF étend cette recommandation pour les demi-frères et demi-sœurs qui présentent des symptômes ou des signes suggestifs ou qui ont deux parents connus pour être porteurs de mutations CFTR^[42].

9 DÉPISTAGE NÉONATAL DE LA FK

Dans un premier temps, un survol historique de l'implantation du DN de la FK dans différents pays est présenté avec une brève discussion des rapports ou prises de position qui ont pu influencer les processus décisionnels. Dans un second temps, les protocoles en vigueur dans certains de ces pays sont décrits, ainsi que les données recensées sur la performance des principales combinaisons de tests de dépistage. Enfin, les preuves concernant les bénéfices du DN sont passées en revue, sur la base de l'évaluation qu'en ont fait les rapports consultés pour le présent travail.

9.1 RECOMMANDATIONS ET PRATIQUES NATIONALES ET INTERNATIONALES

Les recommandations concernant le DN de la FK et les pratiques en vigueur dans plusieurs pays sont décrites ci-dessous. L'organisation plus détaillée des programmes ou des projets pilotes, les protocoles de DN appliqués et certains résultats du DN sont rapportés dans l'annexe 8. Ces données ont été adaptées du rapport français de la HAS^[11] et complétées par des informations extraites de diverses autres références^[12;16;17;21;41;47;54-61] ou obtenues auprès des responsables de programmes canadiens de DN de la FK. Les auteurs de la HAS ont mentionné plusieurs limites en lien avec les données sous-tendant ce survol, notamment :

- que la littérature révisée ne permet pas toujours de savoir si les études pilotes sont toujours en cours et quelles suites elles ont eues pour les programmes de DN;
- que les décisions sont souvent prises à l'échelle régionale plutôt que nationale (É.-U., Italie, Espagne, Royaume-Uni, Belgique);
- que les critères présidant à l'implantation du DN sont variables aux É.-U. (démonstration des bénéfices cliniques, satisfaction aux critères de DN d'un État, prévalence élevée de la FK, disponibilité d'un test de DN ou d'un centre de référence spécialisé);
- que des évaluations formelles n'ont pas toujours eu lieu et que la décision est parfois prise en raison du militantisme de parents et de professionnels de la santé;
- que l'organisation de la prise en charge est variable (milieu pédiatrique général ou spécialisé pour la FK) ou non mentionné;
- que les problèmes liés au diagnostic en dehors du DN ne sont pas toujours mentionnés^[11].

Europe

La ECFS (www.ecfs.eu/) et la European Coordination Action for Research in Cystic Fibrosis (EuroCareCF, www.eurocarecf.eu/) ont organisé une conférence consensus en collaboration avec la International Society for Neonatal Screening (www.isns-neoscreening.org), le EU EuroGentest Network of Excellence (www.eurogentest.org) et le European Molecular Genetics Quality Network (www.emqn.org). Les recommandations ont été publiées en 2009^[41]. De manière générale, le consensus est en faveur du DN pour la FK. L'objectif du DN devrait être d'identifier le plus grand nombre possible de patients avec FK avec un nombre de résultats faux positifs (FP) le plus bas possible, le tout à un coût abordable. Le

rapport de la HAS semble indiquer que cinq pays européens n'avaient pas mis en place de programme de DN en 2003, mais que tous^a avaient des évaluations en cours, soit sur l'opportunité d'instaurer un tel programme (République d'Irlande et Danemark), soit sur les stratégies et les protocoles de DN^[11].

France^[11]

En France, le DN de la FK a débuté en 1980 par des expériences pilotes en Normandie et en Bretagne en raison de la mobilisation de pédiatres et de chercheurs souhaitant devancer le diagnostic et la prise en charge de la FK. En 1989, à la suite d'une étude pilote (513 000 enfants) basée sur un double dosage de la TIR, le DN n'a pas été recommandé en raison des taux de FP de ce protocole (2 %) et de l'anxiété parentale qu'ils génèrent. La nécessité de stratégies plus performantes a dès lors été soulignée. En 2000, à la suite de plusieurs expériences internationales de DN basées sur le protocole TIR + ADN, l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE) a été mandatée par l'Assurance maladie pour mener une consultation d'experts ainsi qu'une analyse des résultats d'expériences étrangères et des études pilotes françaises. Le rapport synthèse a recommandé le DN systématique tout en insistant sur la nécessité de rationaliser la prise en charge des patients en créant des centres spécialisés. Ce rapport s'est penché uniquement sur les bénéfices du DN sans considérer les risques du DN. Le cahier des charges du programme de DN (organisation du programme, tests, information des parents, suivi des patients) a été finalisé en 2001 avec l'aide de groupes de travail, et le programme a débuté en 2002-2003. À la suite de l'obtention des premiers résultats du programme, certains aspects du protocole du DN ont été révisés afin de respecter les cibles préétablies^b, dont la valeur seuil pour le dosage de la TIR (au 3^e jour et au 21^e jour^c) et le panel de mutations (passant de 20 à 30 mutations). La HAS a été mandatée pour évaluer la qualité et l'organisation du DN systématique de la FK, cinq ans après son instauration, afin d'identifier d'éventuels problèmes, enjeux et questions, et de proposer des solutions et des voies d'amélioration. Une évaluation formelle « avant-après » n'a pas été possible en raison du recul insuffisant (cinq ans) et du fait que des études n'ont pas été prévues en amont pour l'évaluation des bénéfices du DN.

Belgique^[12]

Avant la publication du rapport KCE, quelques hôpitaux belges offraient déjà le DN sur la base du dosage TIR (16,2 % des nouveau-nés inscrits dans le registre belge de la FK en 2007 étaient diagnostiqués au moyen des programmes de DN). Les auteurs de KCE (2010) ont considéré que les résultats de la revue critique de la littérature qu'ils ont réalisée sur les bénéfices cliniques du DN seraient applicables en Belgique. De plus, sur la base de résultats de programmes internationaux de DN (Australie, ÉU, Royaume-Uni et France) et de

^a À l'exception de la Grèce, qui venait de mettre en place un programme de dépistage prénatal pour les familles à risque.

^b Ces cibles comportaient notamment un taux de 0,5 % des prélèvements conduisant à une analyse de l'ADN et un taux de couverture des mutations de 80 à 85 %.

^c Le dosage de la TIR au 21^e jour est réalisé pour les enfants qui ont un dosage de TIR dépassant la valeur seuil de 65 µg/L au 3^e jour et pour lesquels un consentement parental pour l'analyse de l'ADN n'a pas pu être obtenu OU pour ceux ayant un dosage de TIR dépassant 100 µg/L au 3^e jour alors qu'aucune mutation n'est détectée par l'analyse de l'ADN.

données belges de 2007 provenant du registre belge de patients atteints de la FK, ils ont estimé que le DN réduirait l'âge médian au diagnostic d'environ 10 mois, à moins de 2 mois. Ils ont également conclu que l'implantation d'un programme de DN, incluant un suivi immédiat des patients dans un centre spécialisé, réduirait considérablement le délai entre le diagnostic et l'envoi du patient dans un tel centre^a. Des recommandations pour l'implantation du programme de DN ont été formulées sur la base de guides américains, européens et australiens publiés. Une sensibilité de 91 à 94 % (dépendamment des tests commerciaux utilisés) a été jugée suffisante. Le même protocole que la France, c.-à-d. TIR-ADN-TIR, a été proposé, mais avec application du panel de mutations européen pour prendre en considération l'origine ethnique de la population belge^b. L'ajout de méthodes spécifiques (de type *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA)) pour la détection de grandes délétions ou insertions qui ne sont pas détectées par les tests génétiques standards a été recommandée, puisque l'incidence populationnelle de ces mutations peut dépasser 0,5 %.

Angleterre

À la suite de la publication du rapport de Murray *et al.* en 1999^[18], le National Screening Committee (NSC) s'est penché sur l'opportunité d'un programme national de DN de la FK. Il a émis des recommandations négatives résumées dans une publication de 2005^[54] et basées sur : la faible proportion d'enfants en Angleterre qui bénéficieraient d'un diagnostic précoce au moyen de ce programme^c; les enjeux entourant le diagnostic et la prise en charge d'enfants porteurs de mutations rares et atteints de formes atypiques de la FK^d; l'insuffisance de la preuve scientifique concernant les bénéfices à long terme d'un diagnostic précoce sur la fonction pulmonaire et sur l'issue clinique en général, et ce, malgré des bénéfices modérés démontrés pour l'état nutritionnel, la fonction pulmonaire, l'avance de l'âge au diagnostic et le nombre d'hospitalisations. De plus, le NSC avait souligné que le DN n'est qu'une des solutions pour diagnostiquer précocement les enfants atteints de la FK. Il avait indiqué que, au Canada, une campagne nationale auprès des professionnels de la santé pour améliorer leurs connaissances par rapport au diagnostic de la FK avait permis de réduire le délai avant le diagnostic et que les données de registres canadiens suggéraient un meilleur statut nutritionnel et une meilleure survie pour les patients depuis lors. Toutefois, le ministre de la Santé publique a annoncé en 2001 la mise en place d'un programme systématique pour des raisons d'équité, puisque 18 % des nouveau-nés en Angleterre bénéficiaient déjà du dépistage à la naissance^[11;54]. Par ailleurs, le DN avait déjà cours en 2001 au Pays de Galles et en Irlande du Nord. Il a été instauré en Écosse en 2003, et son déploiement s'est généralisé dans tout le Royaume-Uni en octobre 2007. Alors que les protocoles ont varié d'une région à l'autre, le NSC a émis en 2009 un guide de pratiques

^a En effet, les programmes locaux n'étant pas « normalisés », les auteurs KCE ont noté des problèmes de suivi en aval des programmes existants de DN, avec un délai de 10 mois pour la prise en charge dans un centre spécialisé et un défaut d'homogénéisation des soins entre les centres. Le délai enregistré en 2003 entre le diagnostic et la prise en charge dans un centre spécialisé pour l'ensemble des patients avec FK excédait deux ans pour 31 % des patients.

^b Dans le protocole français, le seuil de la TIR est basé sur le 99,5^e centile, et les mutations retenues dans le panel sont celles dont la prévalence dans la population est estimée à plus de 0,5 %.

^c Ils avaient estimé que un enfant sur 6 ou un enfant sur 8 pourrait éventuellement bénéficier d'un diagnostic posé avant l'apparition de symptômes.

^d Ces enfants peuvent se présenter avec un résultat positif au DN mais avec un TS normal, ce qui complique le diagnostic.

pour les étapes pré-analytiques, analytiques et post-analytiques du DN au Royaume-Uni^[55;56] (annexe 8).

Pays-Bas

En 2005, le Health Council of the Netherlands (HCN) s'est penché sur la question de l'élargissement du programme de DN existant à d'autres maladies^[57]. La FK a été classée dans la catégorie des maladies pour lesquelles l'évidence soutenant le potentiel du DN à prévenir les problèmes de santé était insuffisante ou les inconvénients du DN un peu plus importants que ses bénéfices (catégorie 2). Toutefois, à la lumière des quelques données révisées (et non d'une revue systématique de la littérature), la somme des bénéfices directs et indirects a été jugée suffisante pour recommander le DN de la FK. En effet, on a considéré que le DN améliorerait l'état nutritionnel et présentait des bénéfices indirects, incluant l'amélioration du processus diagnostique et l'information dont peuvent bénéficier les parents pour faire des choix reproductifs éclairés. Ainsi, le DN de la FK a été recommandé, mais uniquement après la réalisation de travaux de recherche pour identifier des protocoles de DN qui seraient plus performants (surtout plus spécifiques) que le protocole TIR + ADN^[17;57]. Un deuxième rapport du HCN, après la publication des résultats d'une étude pilote (étude CHOPIN décrite ci-dessous), a recommandé l'instauration du DN systématique aux Pays-Bas sur la base des bénéfices additionnels du DN décrits dans le rapport de 2005 et sur la base de la performance et du rapport coût-efficacité du protocole TIR + PAP + analyse moléculaire estimés par l'étude CHOPIN^[17]. Cependant, la performance de ce protocole a été évaluée sur la base d'un calcul théorique du nombre de résultats anormaux, de formes atypiques et de porteurs détectés. De plus, d'après le rapport de 2010, la sensibilité de ce protocole n'a pas pu être évaluée, et l'estimation des coûts (gains sur le diagnostic et traitement) a été réalisée sur la base de recherche limitée. La durée de suivi de l'étude CHOPIN semble également limitée. Finalement, il est à noter que la classification de la FK parmi les conditions de catégorie 2, c'est-à-dire avec des preuves insuffisantes ou un équilibre potentiellement défavorable des bénéfices et des risques, a été maintenue en 2010. Un programme national de DN pour la FK a été implanté en mai 2011^a.

Suisse

En Suisse, un programme national de DN de la FK a été instauré en janvier 2011 dans le cadre d'un projet pilote, approuvé par l'Office fédéral de la santé publique pour une période de deux ans. Le protocole TIR/ADN/TIR a été adopté. L'inclusion définitive de la FK dans le programme de DN sanguin sera considérée, si l'expérience pilote s'avère positive^[58].

États-Unis

Il existe une variation d'un État à un autre quant à l'implantation du DN de la FK. Les premiers programmes de DN ont été instaurés dans les États du Colorado (1982), du Wisconsin (1985)^b et du Wyoming (1988). Entre 1992 et 1995, certains hôpitaux de trois autres États offraient le DN (Connecticut, Montana et Pennsylvanie)^[16]. En 1997, une

^a <http://www.ncfs.nl/index.php?id=002126>.

^b La mise en place du DN dans cet État a aussi marqué le début de l'essai clinique du Wisconsin, qui est considéré comme la principale étude ayant documenté les bénéfices du DN de la FK. La section 9.3 fournit plus de détails sur cette étude.

conférence consensus du National Institute of Health a conclu que l'évidence en faveur des bénéfices du DN systématique de la FK était insuffisante, et un atelier du CDC a trouvé que les données probantes soutenaient les bénéfices du DN pour l'état nutritionnel mais pas pour les autres issues. Ainsi, les participants à cet atelier se sont limités à recommander des projets pilotes de DN dans certains États dans un but de recherche et d'évaluation^[11;16]. Entre 1998 et 2004, le DN systématique a débuté dans six États (Massachusetts, Mississippi, New York, New Jersey, Oklahoma et Caroline du Sud)^[16]. En 2003, lors d'un autre atelier, le CDC a considéré que l'évidence révisée était en faveur de l'utilité clinique du DN de la FK. L'implantation d'un programme systématique de DN a donc été recommandée, même si les États se devaient de prendre leurs décisions selon leurs ressources et leurs priorités. Finalement, en 2004, l'American College of Medical Genetics (ACMG) a désigné la FK comme une des 29 maladies devant être les cibles primaires des programmes de DN aux États-Unis sur la base de recommandations établies principalement à partir d'opinions d'experts. Cette décision a été endossée par un comité consultatif en mars 2005^[62]. Actuellement, tous les États procèdent au DN de la FK, mais selon des protocoles variables^[11;16] (annexe 8).

Australie et Nouvelle-Zélande

En Australie et en Nouvelle-Zélande, le dépistage de la FK a débuté à titre de projet pilote en 1979 et a été intégré au programme de DN sanguin systématique en 1981^[11;47]. Les protocoles appliqués se basent sur un dosage de la TIR suivi d'une analyse moléculaire, mais avec une large variation dans le type et le nombre de mutations recherchées (annexe 8).

Canada

En 1994, le DN systématique de la FK n'avait pas été recommandé par le Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique à cause de la valeur prédictive positive (VPP) basse des tests (TIR, TS et le dosage de l'albumine dans le méconium) et du faible taux de détection qui serait obtenu avec la recherche de la mutation delF508 qui venait d'être découverte. Cependant, le Groupe a encouragé la recherche sur les mutations et sur les possibilités de réduire les coûts du DN^[11].

Actuellement, cinq provinces et deux territoires ont mis sur pied un programme systématique de DN pour la FK. L'Alberta^a a instauré son programme en avril 2007. Un projet pilote prospectif a été mené préalablement à Calgary entre 2005 et 2006 pour colliger des données sur l'incidence et les caractéristiques de la maladie pour la population de l'Alberta, la validité des tests et le type de suivi nécessaire à la suite du DN. Un panel d'experts a ensuite recommandé l'instauration d'un programme systématique de DN de la FK dans la province^[60]. De plus, un rapport synthèse sur l'évidence en faveur de l'introduction de la FK^b dans le DN sanguin et une évaluation économique ont été publiés en 2006^[14;20]. Une revue

^a Il est à noter que le territoire du Yukon relève de cette province pour le DN de la FK.

^b Ce rapport ne se base pas sur une revue systématique de la littérature, mais a révisé plusieurs revues systématiques (n = 4) ou non (n = 4) de la littérature, dont six avaient recommandé le DN de la FK. Les auteurs ont conclu que l'évidence est quelque peu inconsistante et non concluante pour la FK, tout en affirmant que les critères de DN de Wilson and Jungner pour cette maladie étaient presque tous respectés. Par contre, les données sur l'incidence de la maladie ainsi que sur l'efficacité et le rapport coût/efficacité de son dépistage ont été considérées manquantes.

systématique de la littérature sur la performance des diverses stratégies de DN a également été publiée en 2007^[14]. Finalement, les résultats pour les deux premières années du programme ont été publiés en 2010^[60] (annexe 8). Au cours de ces deux années, la valeur seuil de la TIR a été modifiée, et la classification des résultats a également été révisée. En effet, à la suite de la mise en évidence d'un FN ayant une TIR extrêmement élevée ($\geq 133 \mu\text{mol/L}$) en l'absence de mutations identifiées, ce type de résultat a été reclassé de négatif à équivoque. Plusieurs enjeux en lien avec l'offre du conseil génétique et la prise en charge font l'objet d'étude et de suivi^[60].

En Ontario, l'ajout de la FK aux 27 maladies déjà dépistées a été annoncé pour décembre 2007 par le Advisory Committee on Newborn and Childhood Screening en novembre 2006 et a débuté en avril 2008^[21]. La Colombie-Britannique (novembre 2009)^{a[61]}, la Saskatchewan^[59] et le Manitoba (juillet 2011) ont suivi. Le protocole en vigueur est TIR/ADN pour l'Alberta et l'Ontario, TIR/ADN/TIR pour la Colombie-Britannique et la Saskatchewan, et TIR/TIR/ADN pour le Manitoba (annexe 8). Les résultats des programmes de DN de ces quatre provinces, à part la Saskatchewan, nous ont été communiqués par les responsables des programmes et sont présentés dans l'annexe 8.

En juillet 2010, le comité de pratique clinique du Collège canadien des généticiens médicaux (CCGM) a recommandé que tous les programmes provinciaux de DN introduisent le DN de la FK^[59]. Cette recommandation était basée sur une revue de la littérature sur les bénéfices et risques du DN, principalement à partir d'une revue de la collaboration Cochrane (2009), une autre du CDC (2004)^b et des guides européens et américains (CFF) de bonnes pratiques pour le DN de la FK. En termes de bénéfices du DN, la prise de position du CCMG cite les retombées positives du DN sur la croissance, avec prévention de la malnutrition qui, dit-on, peut affecter l'état cognitif, et sur l'état pulmonaire durant la petite enfance. Par contre, on souligne le manque de preuves appuyant les bénéfices pulmonaires à long terme, les risques de délais dans le diagnostic de la FK en lien avec les FN du DN et la possibilité de résultats équivoques du DN (TS intermédiaire et 0 ou 1 mutation identifiée). Le comité a jugé que les critères classiques de dépistage de Wilson and Jungner^[63] en lien avec la maladie étaient respectés pour la FK et que le DN de cette maladie bénéficiait d'une grande acceptabilité par les parents d'enfants atteints et les familles de porteurs. Le comité mentionne la variabilité des protocoles de DN, y compris au Canada, ainsi que de leurs coûts et performance^c. Il souligne l'efficacité réduite du DN populationnel dans certaines circonstances en raison d'un profil de mutation particulier en lien avec l'origine ethnique^d ou d'une prévalence moins élevée de la maladie, par exemple dans les populations non européennes. Le CCMG attire toutefois l'attention des gouvernements et des programmes provinciaux sur l'importance de plusieurs enjeux organisationnels importants, sur lesquels nous reviendrons dans le chapitre discutant les enjeux et dans la discussion.

^a Il est à noter que la région du Kitikmeot du Nunavut relève de cette province pour le DN de la FK.

^b Les revues de la collaboration Cochrane et du CDC sont décrites et révisées dans la section sur les bénéfices du DN de ce rapport.

^c Le CCMG estime que la sensibilité des divers protocoles varie de 86 à 99 %.

^d L'exemple de la mutation M1101K, qui représente les 2/3 des mutations observées dans les populations huttérites et ne serait pas couverte par le panel de 42 mutations appliqué au Manitoba, est donné.

9.2 PROTOCOLES DE DN ET LEUR PERFORMANCE

Les données de ce chapitre proviennent essentiellement de la revue KCE belge^{a[12]}. Quelques informations proviennent également de la revue du CDC de 2004^[16], du rapport français de la HAS^[11], ainsi que d'une autre revue systématique de la littérature publiée en 2007 par l'Institut d'économie de la santé de l'Alberta^[14]. Les données d'une revue espagnole publiée en 2000^[64] et d'une revue britannique publiée en 1999^[18] n'ont pas été examinées de façon approfondie, vu leur ancienneté et le fait qu'elles aient été révisées par plusieurs rapports récents^[12;14;15]. Leurs principaux résultats en lien avec les protocoles de DN et leur performance sont par conséquent intégrés ci-dessous.

Les premiers programmes de DN de la FK, instaurés dans les années 1970, se sont basés sur le dosage de protéines dans le méconium. Étant donné la piètre performance de ce dosage, il a été rapidement remplacé par celui de la TIR. Aujourd'hui, un protocole de DN basé uniquement sur le dosage de la TIR est toutefois considéré comme inadéquat, vu sa faible VPP. Ainsi, des tests de deuxième, troisième et parfois quatrième intention sont généralement entrepris après un résultat TIR positif. Parmi ces tests, la biologie moléculaire a pris une grande place depuis la découverte du gène CFTR. La majorité de ces tests (TIR, test ADN, PAP) sont réalisés sur l'échantillon de sang séché initial utilisé pour le DN sanguin d'autres maladies héréditaires. Par contre, si un deuxième dosage de la TIR est considéré à une étape donnée du protocole, un second échantillon est généralement prélevé entre la 2^e et la 4^e semaine de vie, car le taux de FP est trop élevé si l'échantillon initial est réutilisé^{b[12;16]}. La figure 3 schématise de façon très simplifiée les trois principaux protocoles de DN utilisés.

^a La revue KCE s'est basée essentiellement sur trois revues systématiques de la littérature^[14;18;64] et sur des guides de bonnes pratiques européens pour le DN de la FK^[41].

^b Il est à noter que, dans certains endroits, un deuxième échantillon sanguin est systématiquement prélevé à quelques semaines de vie pour tous les nouveau-nés.

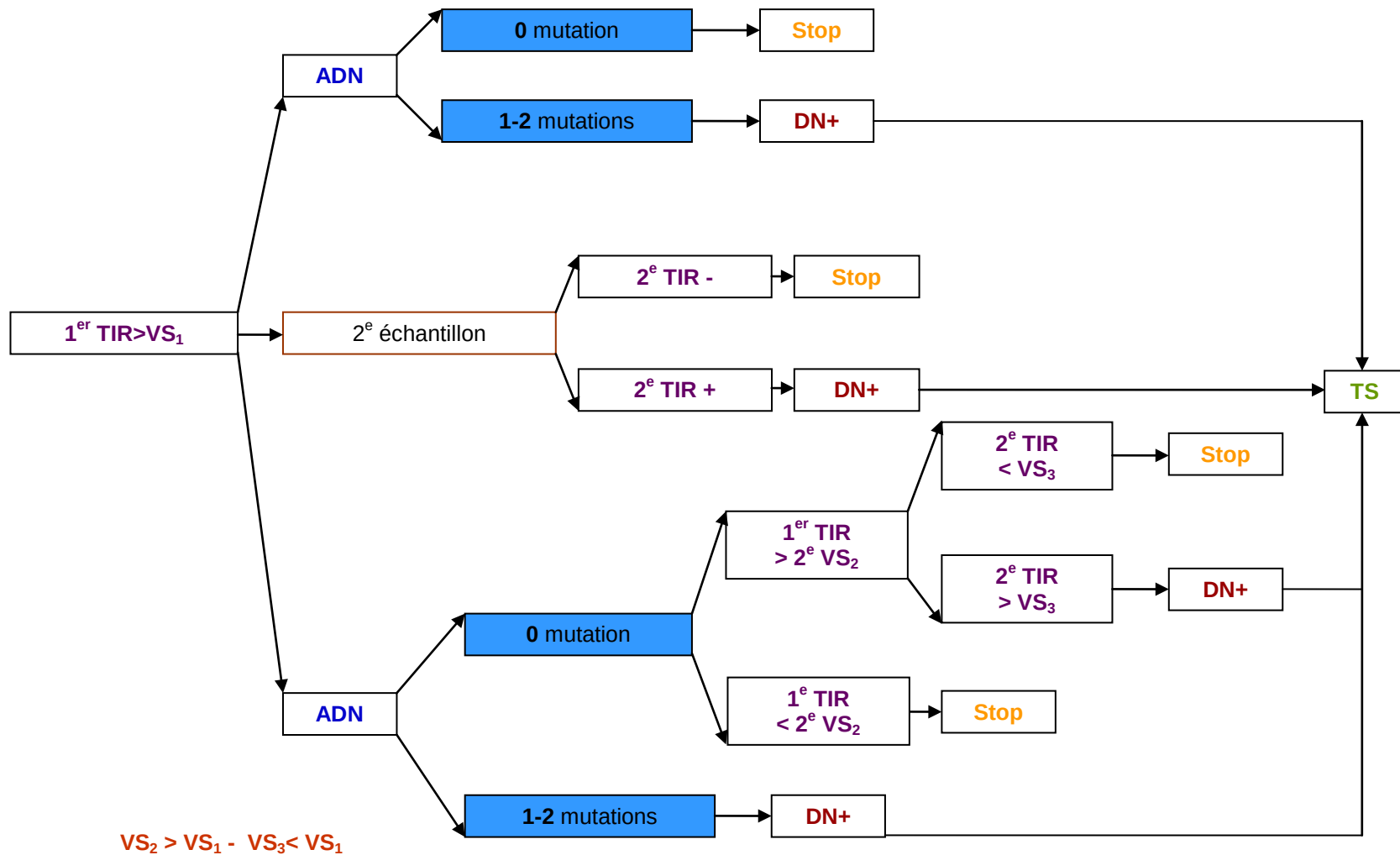


Figure 3 Protocoles de DN

La comparaison de protocoles de DN de la FK dans divers pays et régions indique que les seuls éléments constants sont le recours à des protocoles comprenant plusieurs étapes, l'utilisation du dosage de la TIR comme test de première intention et l'utilisation du TS pour la confirmation diagnostique^[11;12;14-16]. Par contre, il y a une variation considérable dans les valeurs seuils appliquées au dosage de la TIR; dans le choix, le nombre et les valeurs seuils des autres tests retenus; et dans le panel de mutations recherchées quand des tests d'ADN sont réalisés (annexe 8). Dans les pays d'Europe, plus de 25 protocoles de DN sont utilisés avec des cheminements ou algorithmes très variables^[12]. Un guide européen récent spécifie d'ailleurs que le choix du protocole de DN dépendra en définitive des caractéristiques locales en terme de financement, de la facilité de recueillir des échantillons (surtout un deuxième échantillon sanguin pour un éventuel deuxième dosage de la TIR), de l'accès aux services cliniques et de la distribution des mutations CFTR dans la population desservie ainsi que des priorités locales en termes de la sensibilité visée, des politiques concernant le dépistage de porteurs, de l'accès aux TS et des coûts. Par conséquent, une harmonisation complète des protocoles n'est pas possible et n'est pas désirable^[41]. Retenons cependant que, selon les auteurs de KCE, cette variabilité des protocoles a donné lieu, en Europe, à une hétérogénéité dans les résultats d'études primaires sur la performance du DN de la FK^[12].

9.2.1 Le dosage de la TIR

Le choix de la valeur seuil pour le dosage initial de la TIR est un déterminant majeur de la performance du DN, en particulier de sa sensibilité mais surtout de sa spécificité et de sa VPP. Encore là, il y a une variabilité entre les programmes dans les méthodes et les critères appliqués pour déterminer ce seuil. Certains utilisent des valeurs absolues alors que d'autres considèrent le dosage de la TIR comme positif si les résultats se situent parmi les 4 % à 10 % les plus élevés pour un jour ou mois donné^[16]. Une bonne sensibilité semble être obtenue en utilisant le 99^e ou le 99,5^e centile^[12]. La majorité des programmes de DN choisissent la valeur seuil de la TIR en visant un taux de rappel de 0,3 à 1,0 %^[11;15]. Pour un éventuel deuxième dosage de la TIR, la valeur seuil retenue est généralement beaucoup plus basse, puisque les niveaux de TIR diminuent au fil du temps^[11;12;14-16]. Puisque cette diminution est plus rapide chez les sujets non atteints (FP) que chez les sujets atteints, le deuxième dosage de la TIR a généralement une bonne VPP^[12].

9.2.2 Les analyses moléculaires

Le nombre de mutations recherchées dans le cadre du DN varie également d'un pays à un autre et il est souvent sujet à des révisions et débats. Certaines écoles de pensées, en Australie par exemple, préconisent de restreindre la recherche aux mutations hautement pathogènes (en ciblant uniquement la mutation delF508, les mutations des classes I-III ou les mutations pour lesquelles le pouvoir pathogène est clairement établi par des études fonctionnelles)^[11;12;47]. D'autres, en Europe ou aux ÉU, recommandent l'utilisation d'un panel incluant les mutations dont l'incidence est d'au moins 0,5 % dans la population dépistée^[11;12]. Certains programmes de DN appliquent un tel panel d'emblée alors que d'autres recherchent d'abord la mutation delF508 et, si une seule copie de cette mutation est identifiée, le panel de mutations multiples est appliqué.

Un taux de détection des mutations de 80 %^a est généralement accepté et, d'après des calculs génétiques populationnels basés sur l'équilibre de Hardy-Weinberg, un taux de détection plus élevé a peu d'impact sur les taux de FN du DN alors qu'il risque d'augmenter le nombre de porteurs identifiés^{b[11;12]}. Cependant, dans les régions ayant des populations diversifiées sur le plan de l'origine ethnique, ce calcul ne s'applique plus, et la performance de l'analyse moléculaire variera selon la proportion de mutations ethno-spécifiques que le panel appliqué couvrira. Le taux de couverture de telles mutations est susceptible de moduler la balance entre les bénéfices et les risques dans la population ciblée^[12;14;15]. Les méthodes de séquençage du gène devenant de moins en moins coûteuses, elles représentent, selon KCE, une option future pour remplacer les tests mutations-spécifiques, surtout dans des populations d'origine ethnique mixte. Ces méthodes sont déjà utilisées dans certains pays où le spectre de mutations dans la population est très hétérogène et les tests mutations-spécifiques ne sont pas assez sensibles (en Pologne et en Californie, par exemple). Toutefois, l'introduction de ces méthodes comporte aussi des inconvénients potentiels si l'accès à l'information n'est pas balisé adéquatement^[12]. Comme le séquençage du gène détecte, sans discrimination, les mutations délétères et non délétères, la question de la gestion de toute cette information se pose avec davantage d'acuité.

En fait, l'inclusion ou non des mutations peu ou pas délétères dans les panels de mutations lors du DN constitue déjà un dilemme vu l'incertitude concernant leur pouvoir pathogène et, conséquemment, leur impact sur le pronostic du patient. Cette incertitude soulève des enjeux considérables en lien avec la pertinence de divulguer l'information aux parents et avec la nature des messages à leur transmettre, surtout lorsque l'enfant est porteur d'une seule mutation peu ou pas délétère. Ayant dressé un bilan du programme de DN en France cinq ans après son instauration, les auteurs de la HAS ont recommandé de retirer la mutation R117H (et plus spécifiquement les variantes R117H-7T/9T) du panel, car elle était peu ou pas associée à des symptômes cliniques et posait problèmes pour le conseil génétique à offrir aux parents d'enfants hétérozygotes sains pour cette mutation^{c[11]}. Cependant, les auteurs de KCE soulignent que le recul n'est pas suffisant en France pour évaluer les issues cliniques à long terme associées à la mutation R117H et qu'il y a des résultats discordants à cet égard dans la littérature^{d[12]}. Les résultats des deux premières années du programme de DN en Alberta indiquent une fréquence observée supérieure à celle attendue selon les données de la littérature pour la mutation R117H (14,6 % vs 0,7 %), probablement parce que ces données se basent généralement sur des diagnostics de FK posés sur symptômes^[60]. Six enfants ayant un génotype delF508/R117H ont été identifiés, un avec la variante 5T, qui a été considéré comme probablement atteint de la FK, et cinq sans cette variante. Ces derniers avaient un TS normal ou intermédiaire et ne présentaient pas de signes cliniques apparents. Vu l'incertitude quant à leur pronostic, ils sont suivis

^a Un tel taux de détection détermine la sensibilité du panel en considérant comme unité les allèles.

^b Ce taux de FN détermine la sensibilité du panel en considérant comme unité les personnes.

^c Cette mutation est retrouvée à l'état d'hétérozygote composé avec une autre mutation pathogène chez 7 % des enfants ayant un dosage TIR élevé, une prévalence plus élevée que chez les enfants diagnostiqués sur symptômes.

^d Une étude suggérerait qu'un génotype hétérozygote composé du type « mutation pathogène/R117H » peut être associé à des manifestations cliniques typiques, y compris pulmonaires, de la FK à l'âge adulte. Inversement, les résultats d'une étude de suivi de 184 sujets ayant le génotype delF508/R117H seraient en faveur du retrait de la mutation R117H des panels de DN^[12].

annuellement par une radiographie pulmonaire, un prélèvement bactériologique de la gorge et un examen clinique par un spécialiste.

Selon qu'on trouve 0, 1 ou 2 mutations, la démarche diagnostique sera plus ou moins élaborée (figure 1). Toutefois, quels que soient les résultats de l'analyse moléculaire, la pratique du TS est nécessaire. En effet, c'est grâce au TS, à l'étape de confirmation diagnostique (et non à la suite de l'obtention des résultats du DN), qu'on pourra faire la distinction entre les porteurs et les sujets véritablement atteints mais dont la 2^e mutation n'aurait pas été détectée ou couverte par le panel en vigueur^[12]. La proportion de porteurs est considérée plus élevée dans la population de nouveau-nés ayant un premier test TIR positif sans confirmation diagnostique ultérieure (FP) que dans la population générale^[12]. Il est possible que les enfants pour lesquels une seule mutation est détectée et qui gardent une hypertrypsiniémie transitoire soient porteurs d'une deuxième mutation peu pathogène qui risque d'entraîner peu ou pas de symptômes^[12]. Ainsi, les choix pour la valeur seuil de la TIR et le panel de mutation ont des répercussions sur les résultats globaux du programme de DN en termes de nombre de sujets atteints de formes classiques ou de formes atypiques, de porteurs ou de sujets ayant un diagnostic équivoque.

9.2.3 Le dosage de la PAP

Depuis les années 1990, le dosage de la PAP comme solution de rechange à l'utilisation des tests de l'ADN dans le cadre du DN suscite beaucoup d'intérêt. En effet, un programme de DN basé exclusivement sur le dosage de marqueurs biologiques réduirait les enjeux en lien avec l'analyse de l'ADN, y compris ceux d'ordre éthique (au regard du consentement parental par exemple) et ceux découlant de la détection de porteurs et de formes atypiques. De plus, ce type de protocole peut être une solution de rechange aux protocoles comprenant des tests d'ADN pour les populations dont l'origine ethnique est diversifiée^[12]. Le dosage isolé de la PAP ne semble pas être plus performant que celui de la TIR, mais l'association des deux réduirait considérablement les taux de FP^[11;12]. Les résultats d'études pilotes semblent être prometteurs en ce qui a trait à la performance d'un protocole de DN pour la FK basé sur des dosages séquentiels de la TIR et de la PAP (sensibilité de 94 % à 100 %^a, spécificité de 99,6 %, VPP de 3,4 % à 8,6 %^b)^[11;14;15].

Aux Pays-Bas, une étude pilote (CHOPIN) a été réalisée dans quatre provinces en 2008 (n = 72 874 nouveau-nés) pour évaluer la performance d'un protocole de DN incluant le dosage de la PAP. Cette étude a été réalisée à la suite des recommandations du HCN, qui, en 2005, était en faveur de l'instauration du DN de la FK mais exigeait la réalisation préalable de travaux de recherche pour identifier des protocoles de DN plus performants que le protocole TIR + ADN^[57]. L'étude CHOPIN a comparé les protocoles TIR + PAP^c et TIR + ADN^d (tests réalisés en séquence). Les tests d'ADN comportaient la recherche des 36 mutations les plus fréquemment associées à la FK. Si une seule mutation était identifiée,

^a La sensibilité est plus basse (94 %) quand les formes atypiques sont comptabilisées.

^b La VPP est de 13 % pour le protocole TIR + PAP + TIR (tests réalisés séquentiellement).

^c Résultat positif si : TIR $\geq$ 60 μ g/L et PAP $\geq$ 1,8 μ g/L ou TIR $\geq$ 100 μ g/L et PAP $\geq$ 1 μ g/L.

^d Résultat positif si : TIR $\geq$ 50 μ g/L et 2 mutations identifiées.

une analyse étendue de l'ADN (*extended gene analysis* ou EGA^a) était réalisée. Les résultats de cette étude indiquent que les deux protocoles évalués détectent le même nombre de formes classiques de la FK. Moins de formes atypiques et de porteurs auraient été détectés avec le protocole expérimental, mais davantage de résultats équivoques entraîneraient la réalisation de plus de tests complémentaires^b. Les auteurs recommandent finalement un protocole plus élaboré (TIR + PAP + ADN + EGA), dont la spécificité a été estimée à 100 % (toutes formes cliniques confondues)^c. La sensibilité de ce protocole n'a pu être évaluée, car le nombre de cas de FK détectés dans l'étude était faible (n = 25) et le suivi insuffisant (durée non mentionnée). Finalement, les auteurs préconisent le recours à une procédure *failsafe* pour la détection de mutations ethno-spécifiques^d. Ils ont toutefois souligné la nécessité de réévaluer la sensibilité, les valeurs seuils des dosages de la TIR et de la PAP, et le panel de mutations recherchées, y compris la nécessité de la procédure *failsafe*^[17]. Ils mentionnent également que l'identification de variantes mutantes dont le potentiel pathogène est incertain devrait être considérée comme un résultat positif, car le risque de FK est plus élevé chez la population ayant des dosages TIR et PAP élevés que dans la population générale.

Tous les rapports ayant décrit des protocoles de DN incluant le dosage de la PAP considèrent que l'évidence scientifique concernant la validité diagnostique d'un tel protocole est encore insuffisante^[11;12;14;15]. KCE a estimé que les données publiées sur la performance du protocole TIR + PAP, y compris les résultats de l'étude CHOPIN, sont limitées surtout sur le plan du nombre d'enfants testés, et ils préconisent d'attendre que la validité et l'utilité clinique d'un tel protocole soient établies avant de l'appliquer. La HAS a estimé que les résultats d'études pilotes disponibles étaient prometteurs, mais nécessitaient une validation (le rapport néerlandais n'était pas encore disponible). Les deux rapports mentionnent que plusieurs études sont en cours en France, Belgique, Australie, Canada, Écosse et Allemagne pour évaluer la performance de l'utilisation de la PAP en première (en combinaison avec TIR) ou en deuxième intention. En particulier, une étude française a débuté en février 2010 et testera sur une année 500 000 nouveau-nés par le protocole en vigueur et un autre incluant la PAP. La HAS a recommandé l'évaluation de l'intégration de la PAP dans le protocole de DN français dès que les résultats de cette étude seront disponibles.

^a Détermination de la séquence des bords exons et intron-exons du gène CFTR.

^b À partir des données révisées, nous ne sommes pas en mesure de dire si les avantages liés au nombre réduit de formes atypiques et de porteurs décelés par le protocole expérimental persistent après la réalisation des examens complémentaires requis en raison des résultats équivoques.

^c Ce protocole n'ayant pas été expérimenté, il semble que ce soit sur la base d'un calcul théorique que les auteurs de l'étude ont estimé que l'utilisation du protocole TIR+PAP+ADN+EGA détecterait autant de formes classiques, mais encore moins de résultats anormaux, de formes atypiques et surtout de porteurs que le protocole TIR+PAP à l'étude.

^d Cette mesure de sécurité implique que si la TIR est supérieure ou égale à 100 µg/L et qu'aucune mutation n'a été détectée par le test ADN 36 mutations, une EGA est malgré tout réalisée.

9.2.4 Les données de performance

L'annexe 9 dresse une liste des avantages et des inconvénients de plusieurs protocoles de DN actuellement en usage. Il s'agit d'une description qualitative résumant la position des auteurs consultés à cet égard, tandis que le tableau 8 présente les résultats de méta-analyses sur la performance de certains de ces protocoles (tels qu'ils sont révisés dans^[14] à partir de^[18] et^[64]). La sensibilité et la spécificité des protocoles varient selon l'origine ethnique des sujets dépistés puisque celle-ci influence la prévalence de la maladie, les niveaux de TIR ainsi que la distribution des mutations^[12;14]. Par exemple, les enfants d'origine afro-américaine ont tendance à avoir des taux plus élevés de TIR même en l'absence de la FK, mais une incidence plus faible de la maladie. Ainsi, l'utilisation du protocole TIR/TIR pour cette population entraînera un taux élevé de FP^[14].

Tableau 8 Performance des divers protocoles de DN

Protocole/ référence	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
TIR				
CAHTA ^{[64]*}	85,7 % (95 % IC : 79,67-90,20 %)	99,6 % (95 % IC : 99,53-99,80 %)	5,9 % (prévalence : 1/4 000)	99,996 % (prévalence : 1/4 000)
			11,2 % (prévalence : 1/2 000)	99,993 % (prévalence : 1/2 000)
NHS R&D HTA ^{[18]†}	90 %	99,79 %	10 %	
TIR/TIR				
CAHTA ^{[64]*}	93,64 % (95 % IC : 88,95-96,42 %)	99,95 % (95 % IC : 99,94-99,97 %)	31,88 % (prévalence : 1/4 000)	99,998 % (prévalence : 1/4 000)
			48,35 % (prévalence : 1/2 000)	99,997 % (prévalence : 1/2 000)
NHS R&D HTA ^{[18]†}	90 %	99,97 %	45 %	
TIR/ADN[‡]				
CAHTA ^{[64]*}	94,00 % (95 % IC : 87,43-97,24 %)	99,93 % (95 % IC : 99,90-99,96 %)	25,13 % (prévalence : 1/4 000)	99,998 % (prévalence : 1/4 000)
			40,17 % (prévalence : 1/2 000)	99,997 % (prévalence : 1/2 000)
NHS R&D HTA ^{[18]†}	97 %	99,93 %	25 %	
TIR/ADN/TIR				
NHS R&D HTA ^{[18]†}	97 %	99,94 %	27 %	

Abréviations : ADN : Acide désoxyribonucléique; CAHTA : Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research; IC : Intervalle de confiance; NHS R&D HTA : *National Health Service Research and Development Health Technology Assessment*; TIR : Trypsine immunoréactive; VPN : Valeur prédictive négative; VPP : Valeur prédictive positive.

* Résultats de méta-analyse.

† Résultats combinés de 20 programmes de DN totalisant plus de 5 millions d'enfants dépistés.

‡ Pour ce protocole, les VPP présentées ne font pas la distinction entre les VPP obtenues à la suite de la découverte de 1 vs 2 mutations, qui seraient très différentes selon certains spécialistes (communication personnelle, Pranesh Chakraborty, novembre 2011).

Les auteurs s'entendent généralement sur le fait qu'un protocole basé sur un seul dosage de la TIR est à proscrire vu sa faible VPP (de l'ordre de 4 %^[11]). La performance du protocole de DN est nettement améliorée par un deuxième dosage de la TIR (protocole TIR/TIR), pour autant que celui-ci soit réalisé sur un deuxième échantillon sanguin, ou par un test d'ADN en deuxième intention (protocole TIR/ADN). Selon un rapport de l'Institut d'économie de la santé de l'Alberta (2007), les résultats de méta-analyses réalisées par la revue espagnole de CAHTA publiée en 2000 n'ont pas détecté de différence dans la validité diagnostique entre les protocoles TIR/TIR et TIR/ADN alors que ceux de la revue britannique publiée en 1999

suggèrent que la VPP est plus élevée avec le protocole TIR/TIR qu'avec le protocole TIR/ADN, mais que la performance des protocoles TIR/ADN et TIR/ADN/TIR est comparable. À la lumière de ces résultats, ainsi que de ceux de trois études primaires^a dont les résultats n'ont été commentés que qualitativement, la revue de l'Alberta a conclu que les données probantes ne permettent pas de conclure à la supériorité d'un protocole par rapport aux autres^[14].

Selon KCE, les guides de pratiques européens n'encouragent pas l'utilisation du protocole TIR/TIR et recommandent plutôt celui basé sur TIR/ADN, sauf dans les populations pour lesquelles ce protocole ne permet pas d'atteindre les niveaux de sensibilité et de spécificité désirés^[12]. Selon Grosse et collaborateurs (2004), certains États américains appliquant le protocole TIR/ADN utilisent également des analyses supplémentaires (deuxième dosage de la TIR ou TS) lorsque la valeur de la TIR est très élevée et qu'aucune mutation n'est identifiée par le panel régulier, alors que d'autres se contentent d'enregistrer ce résultat sans pousser plus avant les investigations^[16]. Grosse et collaborateurs (2004) rapportent une sensibilité clinique de 87-95 % pour les programmes sans tests ADN, de 86-94 % pour les protocoles TIR/delF508 et de 95-99 % pour les protocoles TIR/ADN avec recherche de plusieurs mutations. Selon ces mêmes auteurs, les résultats de DN de certains États américains vont dans le sens d'une meilleure spécificité clinique pour le protocole TIR/TIR avec utilisation d'un deuxième échantillon sanguin pour le deuxième dosage de la TIR que les protocoles TIR et TIR/ADN avec un seul échantillon sanguin^b.

En France, sur la base des résultats du programme de DN pour la période 2002-2006 (données non publiées de l'AFDPHE), la sensibilité du protocole TIR/ADN/TIR a été évaluée à 96,45 %, sa spécificité à 99,37 %, la VPP du dosage de la TIR au 3^e jour de vie à 3,52 % et la valeur prédictive négative (VPN) à 99,9991 %^[11].

9.3 BÉNÉFICES DU DN

Comme il a été mentionné dans le chapitre consacré à la méthodologie, l'analyse des bénéfices du DN de la FK que nous avons été en mesure de faire dans le temps imparti repose sur une revue et une analyse critique de rapports d'évaluation et de revues systématiques et non sur un examen approfondi des études primaires concernant ces bénéfices. Dans un premier temps, l'origine et la qualité des revues dont nous disposons sont présentées, avec un aperçu du type de données primaires sur lesquelles ces revues ont porté un regard critique. Dans un second temps, les résultats rapportés pour divers types de bénéfices potentiels sont discutés. Enfin, les conclusions des rapports sont exposées, ainsi que leurs principales recommandations.

^a Une étude italienne publiée en 2002 a comparé les protocoles TIR/TIR vs TIR/ADN/TIR; une étude américaine publiée en 2004 a comparé les protocoles TIR/delF508 vs TIR/ADN (multiples mutations); une étude française publiée en 2005 a comparé les protocoles TIR/PAP vs TIR/ADN/TIR.

^b Ratio faux positifs/vrais positifs = (i) pour protocole TIR/ADN : 9,5/1 Wisconsin, 12/1 Massachusetts, 25/1 New York; (ii) TIR/TIR (2 échantillons) : 5/1 Colorado; (iii) TIR : 30/1 en moyenne (non spécifique à un État en particulier)^[16].

9.3.1 Origine et qualité des données

9.3.1.1 La revue des revues

Cinq références répondent à nos critères d'éligibilité pour la revue des bénéfices du DN de la FK incluant :

- deux rapports d'agences d'évaluation des technologies, dont un visait à faire le point sur la qualité et l'organisation du DN systématique en France cinq ans après son instauration^[11], alors que l'autre a évalué l'évidence en faveur de l'implantation d'un tel programme en Belgique^[12];
- deux revues systématiques de la littérature, dont une publiée par la collaboration Cochrane qui s'est donc penchée exclusivement sur les essais cliniques randomisés^[13] alors que l'autre s'est penchée exclusivement sur les effets du DN sur la mortalité^[65];
- une revue exhaustive de la littérature réalisée à l'occasion d'un atelier organisé en novembre 2003 en collaboration entre la CFF et le CDC pour se prononcer sur l'opportunité d'un DN systématique aux ÉU^[16].

Contrairement à la revue systématique qui s'est limitée aux bénéfices du DN en termes de mortalité^[65], les autres revues ont exploré plusieurs issues additionnelles en lien avec la morbidité (retard de croissance et malnutrition; atteinte pulmonaire et cognitive), la qualité de vie et les aspects de diagnostic (avance de l'âge au diagnostic) et de prise en charge (hospitalisation et intensité de traitements). Toutefois, le nombre et le type d'issues considérées varient d'une référence à l'autre. Il est à noter que la recherche bibliographique la plus récente a considéré les références publiées jusqu'en 2009^[12], alors que les autres références ont arrêté leur recherche en 2008^[11;13], 2005^[65] ou 2003^[16].

L'annexe 10 décrit en détails les objectifs spécifiques de ces revues, leur méthodologie, ainsi que l'analyse critique qui en a été faite. En terme de qualité méthodologique, des doutes concernant l'exhaustivité de la recherche bibliographique, surtout à cause de stratégies de recherche bibliographiques quelque peu restrictives, sont à noter pour deux références^[11;65]. Par ailleurs, dans certains cas, le manque d'information sur les méthodes de sélection^[11;65], d'extraction^[11-13;65] et d'évaluation de la qualité^[11;65] des données a limité la possibilité d'évaluer la validité de ces démarches. Pour l'évaluation de la qualité des données, deux rapports se sont basés, pour certaines études, sur les critiques émises par d'autres revues de la littérature qu'elles aient été systématique^[12] ou non^[11]. Finalement, il est important de noter que, pour une des références considérées, les auteurs admettent que leur revue de la littérature, quoique exhaustive, n'est pas systématique^[16].

En général, les auteurs ont sélectionné des études comparant les issues d'intérêts entre un groupe d'enfants chez qui le diagnostic est posé à la suite d'un DN (groupe d'enfants dépistés) et un groupe d'enfants diagnostiqués sur la base de symptômes (groupe d'enfants non dépistés). La plupart des données ont exclu les enfants diagnostiqués à l'occasion d'un IM, car chez ceux-ci le diagnostic est posé dès la naissance, et ils ne bénéficient donc pas du DN.

Finalement, il est à noter que deux autres revues systématiques de la littérature, publiées respectivement en 1999 et 2000, se sont également penchées sur les bénéfices du DN, mais qu'elles n'ont pas été retenues, car elles reposent essentiellement sur des publications anciennes^{a[18;64]}. Comme la majorité des rapports révisés dans cette section, nous avons considéré que les données publiées avant 1995 étaient difficilement applicables au contexte actuel vu les avancées diagnostiques et thérapeutiques qui ont eu lieu depuis cette date.

9.3.1.2 Les études primaires recensées dans les revues

Les études primaires considérées sont en général de trois types : essais cliniques randomisés, études de cohortes et études basées sur des données dérivant de registres de patients atteints de la FK. Pour toutes ces études, y compris les essais cliniques randomisés, quoique à un moindre degré que pour les études avec d'autres devis, la question de la comparabilité des groupes dépistés et non dépistés est posée, puisqu'il y a un risque de sous-représentation des cas atypiques de FK dans les groupes non dépistés. Aussi, dans plusieurs études ayant débuté avant la découverte du gène CFTR et qui se sont poursuivies par la suite, il y a eu un changement du protocole de DN, pour y inclure les tests génétiques. Ces études et leurs limites spécifiques, tel que cela a été rapporté dans les revues examinées pour le présent rapport, sont décrites dans l'annexe 11^b. Elles y sont présentées par devis et selon la provenance. Ci-dessous, seules les grandes lignes sont reprises.

Les deux essais cliniques randomisés, réalisés respectivement dans l'État du Wisconsin entre 1985 et 1994 et au Royaume-Uni entre 1985 et 1989, sont des essais de grande envergure puisque plus de 325 000 nouveau-nés ont été soumis au DN au Wisconsin et plus de 230 000 au Royaume-Uni. Ils ont donné lieu, particulièrement l'essai américain, à de nombreuses publications, se distinguant par les durées de suivi et les issues considérées. Chacune de ces études a été critiquée sur le plan méthodologique, et les auteurs des rapports et revues systématiques n'ont pas nécessairement pris en compte tous les résultats publiés, notamment en raison de l'interprétation et de l'importance variables accordées à ces limites méthodologiques. On a surtout reproché à l'essai clinique américain deux limites pouvant sous-estimer les bénéfices du DN^[11-13;16;65] : i) la surreprésentation de cas plus graves dans le groupe intervention par rapport à celui des témoins, et ce, malgré une randomisation dont la validité a été vérifiée; et ii) l'acquisition plus précoce d'infections au *Pa* dans le groupe intervention vs témoin probablement en lien avec une contamination entre patients infectés et non infectés dans une des salles d'attente lors du suivi régulier de ces enfants. Plusieurs autres biais ont été évoqués, mais nous avons relevé plusieurs inconsistances entre les revues à cet égard. La qualité de l'essai britannique a été sévèrement critiquée par la majorité des auteurs^[11-13;16], notamment sur le plan de la

^a Ces revues se basaient essentiellement sur des études primaires publiées entre 1977 et 1995. Les essais cliniques et certaines des études de cohortes détaillées dans les autres rapports y ont été abordés, mais seulement par le biais des toutes premières publications les concernant. Les informations à cet égard ont tout de même été consultées pour appuyer et/ou compléter l'information présentée à l'annexe 11 à partir des rapports retenus.

^b En plus des critiques émises dans les cinq références considérées pour cette section, la publication de Grosse (2009) présente une discussion des limites majeures ayant affecté les diverses études primaires qui se sont penchées sur les bénéfices du DN de la FK^[66].

méthode de randomisation, de l'absence d'homogénéité de la prise en charge et de l'importance des pertes au suivi (annexe 11).

Des études de cohortes, surtout historiques (études néerlandaises et australiennes) ou géographiques (études italiennes et françaises), ont été considérées par quatre références^[11;12;16;65]. La limite majeure de ces études réside dans le fait que les résultats obtenus peuvent refléter un impact réel du DN ou une différence dans les démarches diagnostiques, le traitement et la prise en charge au fil du temps (surtout l'amélioration des pratiques en matière de nutrition) ou entre les régions, sans qu'il ne soit possible de distinguer ces effets^[11;12;16;65]. L'importance accordée à la surreprésentation de formes atypiques dans les groupes dépistés par rapport aux contrôles historiques ou géographiques varie. Certains auteurs tentent de jauger de l'importance potentielle d'un tel biais de sélection en comparant la prévalence et la gravité de la maladie dans les deux groupes^a.

Les études se basant sur des données de registre dérivent essentiellement d'un registre américain incluant plus de 23 000 patients et d'un registre britannique colligeant des données depuis 1995. On estime que près de 90 % des patients atteints de FK sont recensés dans ces registres alors que, dans le cas du registre britannique du moins, les données sur l'évolution sont disponibles pour environ 70 % d'entre eux. Les limites générales discutées pour ces études incluent^[11;16] : i) un possible biais de sélection compte tenu de la proportion de patients atteints qui ne sont pas enregistrés dans ces bases de données; ii) des erreurs de classifications sur l'exposition ou non au DN; iii) des biais en lien avec des différences dans la qualité des traitements et de la prise en charge entre les régions ou les périodes; iv) des biais potentiels en lien avec l'âge au diagnostic plus tardif des enfants atteints de formes atypiques.

9.3.2 Résultats sur les bénéfices du DN

Les résultats discutés dans les cinq rapports révisés sont présentés ci-dessous pour chaque issue. On passe en revue, dans un premier temps, les effets du DN sur la morbidité et la mortalité des patients, et dans un second temps, l'impact sur la prise en charge et l'utilisation des services. Pour finir, les bénéfices pour la famille sont évoqués. Le tableau présenté à l'annexe 12 liste les études primaires considérées dans les rapports retenus pour l'analyse des bénéfices du DN. Il montre que les études primaires considérées pour l'évaluation du bénéfice du DN varient d'un rapport à l'autre pour certaines issues. À part les études primaires, les rapports de la HAS et de KCE ont également considéré les résultats de la revue de Grosse et collaborateurs de 2006 sur la mortalité, KCE a considéré ceux de la revue Cochrane (2009) et la HAS ceux de la revue de Grosse et collaborateurs de 2004.

9.3.2.1 Impact du DN sur la morbidité et la mortalité des patients

Plusieurs issues sont d'un intérêt primordial. Seront abordés dans cette section les effets du DN sur l'état nutritionnel et la croissance, le développement cognitif, la fonction respiratoire, l'espérance de vie et la qualité de vie. Les résultats sont présentés en fonction des types

^a La sévérité est jugée sur la base de la proportion d'enfants présentant une insuffisance pancréatique et sur la proportion d'entre eux porteurs de la mutation delF508, par exemple.

d'études : essais cliniques, études de cohorte et études fondées sur des données de registres.

1. État nutritionnel et croissance

Résultats des essais cliniques

Le rapport initial provenant de l'essai clinique américain (1997) et portant sur les 10 premières années de suivi a indiqué une meilleure croissance dans le groupe DN que dans le groupe témoin^[11;12;16;18;64]. Au moment du diagnostic, les différences observées pour la taille et le poids, exprimées en valeurs standardisées ou scores z, étaient statistiquement significatives en faveur du groupe DN, et cet avantage se maintenait jusqu'à l'âge de 10 ans^{a[11;12;16]}. D'après KCE, la plus large différence pour le poids a été observée durant les cinq premières années de vie. Une analyse datant de 2001 et incluant des données colligées sur 13 années de suivi^b a confirmé cette tendance pour la taille (scores z meilleurs dans le groupe DN; $p = 0,009$) et le poids (scores z meilleurs dans le groupe DN; $p = 0,06$), mais les résultats n'étaient clairement statistiquement significatifs que pour la taille^{c[12;13;16]}. De plus, Grosse et collaborateurs (2004) mentionnent que, quand on considère les moyennes pour l'âge, les différences entre groupes DN et témoins se maintenaient jusqu'à l'âge de 10 ans pour la taille, mais disparaissaient après l'âge de 4 ans pour le poids. Alors que la majorité des références révisées s'entendent sur les résultats ci-dessus, la HAS considère que l'analyse récente de 2001 confirme les résultats de 1997 en indiquant « une différence significative de croissance entre les enfants des deux groupes ». En appui à cet argument, les auteurs rapportent que les résultats de l'essai du Wisconsin indiquent « une différence significative dans la taille (score z) et dans la courbe taille/poids en faveur du groupe dépistage sur toute la durée du suivi ($p < 0,01$) ». Pourtant, le rapport CDC indique que, selon l'indicateur du poids relatif à la taille, les groupes DN et non DN étaient similaires à tous les âges.

Finalement, d'autres analyses multivariées^d ont montré que les enfants du groupe témoin avaient davantage tendance à se situer sous le 10^e centile^e pour le poids (*Odds Ratio* (OR) : 4,12; 95 % IC : 1,64-10,38) et la taille (OR : 4,62; 95 % IC : 1,69-12,61) que ceux ayant bénéficié d'un DN^[11-13]. Ces résultats se sont maintenus quand les analyses ont été restreintes aux mesures prises soit avant, soit après la révélation des résultats de DN pour le groupe témoin^{f[13]}. La revue Cochrane mentionne également que, après le diagnostic, tous les participants ont reçu une diète très énergétique et qu'un meilleur taux de réponse en termes de gain de poids au cours des deux années suivantes aurait été obtenu dans le

^a Au diagnostic, les observations portaient sur 56 enfants dans le groupe dépisté et 48 enfants dans le groupe témoin alors qu'à l'âge de 10 ans il ne restait que 4 et 9 enfants dans ces deux groupes, respectivement.

^b KCE précise que, pour cette analyse, le nombre d'enfants à 10 ans était 17 et 13 dans les groupes DN et non DN, respectivement^[12].

^c Ces résultats sont ajustés pour l'âge, le sexe, le centre de soins, le génotype, le statut pancréatique et l'âge au diagnostic^[13;16].

^d Avec ajustement pour l'âge, le sexe, le génotype, et le statut pancréatique au diagnostic^[13;16].

^e Ces critères sont considérés comme cliniquement plus importants que les moyennes de poids et taille pour l'âge^[16].

^f D'après la revue Cochrane, la similarité des résultats ainsi obtenus a été invoquée par les auteurs de l'essai américain comme argument allant à l'encontre de l'existence de biais liés à la durée d'observation différentielle entre les groupes^[13].

groupe DN (pas de chiffres à l'appui)^[13]. Selon la revue du CDC, le pourcentage d'enfants ayant une petite taille pour l'âge dans le groupe non DN a baissé de 40 % à 1 an à 20 % à 4 ans et est demeuré stable par la suite. Par contre, celui du groupe DN s'est maintenu entre 10 % et 15 % jusqu'à l'âge de 8 ans^[16]. Enfin, la HAS a spécifié que les gains nutritionnels étaient plus notables chez les enfants ayant une insuffisance pancréatique et chez ceux qui sont homozygotes pour la mutation delF508^[11].

L'essai clinique britannique n'a détecté aucune différence significative dans les mesures anthropométriques entre enfants dépistés (n = 58) et non dépistés (n = 44) sur les quatre ans de suivi^[11;12;16;18;64]. Certains auteurs expliquent ces résultats par les soins non standardisés et non systématiquement conduits dans des centres spécialisés pour la FK dans cet essai^[11;16]. De plus, Grosse et collaborateurs (2004) précisent que moins de 20 enfants (12 dans le groupe DN et 7 dans le groupe témoin) ont été suivis jusqu'à l'âge de 4 ans^[16].

Résultats des études de cohortes

Des études australiennes ont comparé des enfants atteints de la FK diagnostiqués sur symptômes durant les trois années précédant la mise en place du DN (< 1981; n = 57) et d'autres dépistés entre 1981 et 1984 (n = 60). La durée du suivi était de 15 ans. Ces données ont été considérées par Grosse et collaborateurs (2004)^[16], KCE^[12] et la HAS^[11], mais alors que ces auteurs se réfèrent aux mêmes études primaires^a, il y a des différences dans les résultats présentés et les conclusions qui en sont tirées. S'il appert que certaines différences statistiquement significatives ont été observées, les résultats semblent dépendre de l'âge, de l'issue (poids *versus* taille) et des mesures utilisées, ainsi que des devis d'analyse (transversale *versus* longitudinale). Sans examen approfondi des études primaires, il ne nous est donc pas possible de documenter davantage les observations des études de cohorte australiennes.

Les données du Connecticut ont permis de comparer des enfants nés entre 1983 et 1997 et suivis dans le même centre jusqu'à 2005, dont 34 dépistés et 21 non dépistés^[12]. Ces données ont été révisées par la HAS et KCE, mais certaines données présentées dans ces revues sont discordantes. Les auteurs s'entendent néanmoins pour dire que, en tenant compte de l'âge, le poids et la taille étaient significativement plus élevés au moment du diagnostic dans le groupe dépisté, d'une part, et qu'à quinze ans l'IMC était aussi statistiquement plus élevé dans ce groupe, d'autre part. La HAS précise toutefois que le nombre d'enfants suivis jusqu'à cet âge était minime. Par ailleurs, la signification statistique des résultats semblent fluctuer en fonction de l'âge, toujours selon la HAS.

Seule la revue de Grosse et collaborateurs (2004) rapporte des résultats provenant de données néerlandaises qui indiquent une différence de taille non significative jusqu'à l'âge de 12 ans de 0,42 DS (95 % IC : -0,20 à +1,04) entre 18 enfants dépistés et 24 autres non dépistés à la même période^[16]. Les auteurs expliquent que le faible nombre d'observations est probablement à l'origine de l'absence de signification statistique. Quand le groupe dépisté était comparé à un autre groupe diagnostiqué sur symptômes dans les six ans

^a La revue de la HAS ne considère toutefois pas les résultats d'analyses avec 15 ans de suivi^[11].

suivant la discontinuation de l'étude pilote de DN, le poids et la taille étaient légèrement mais non significativement meilleurs dans le groupe sans DN que celui DN. Grosse et collaborateurs (2004) ont expliqué que cette différence reflète peut être une meilleure prise en charge nutritionnelle disponible pour la cohorte plus récente (sans DN). Alors que KCE a rejeté ces données^[12], la HAS n'a pas discuté les résultats en lien avec l'impact nutritionnel du DN^[11].

La HAS, KCE et la revue de Grosse et collaborateurs (2004) s'entendent sur le fait que, selon les données françaises, les scores z pour le poids et la taille étaient meilleurs pour le groupe dépisté en Bretagne que pour le groupe non dépisté de la région de Loire-Atlantique. Cependant, la HAS indique que les différences pour les deux paramètres n'étaient statistiquement significatives que dans les trois premières années de vie des enfants ($p < 0,05$). D'un autre côté, les deux autres rapports indiquent que les différences pour la taille étaient statistiquement significatives à 1, 3 et 5 ans alors que celles concernant le poids étaient statistiquement significatives à 1 et 8 ans ($p < 0,05$ selon Grosse et collaborateurs et $p < 0,005$ selon KCE, pour les deux comparaisons). KCE ajoute que ces avantages nutritionnels ne se maintiennent pas à 10 ans, tout en précisant qu'à cet âge la comparaison était basée sur moins de 10 patients dans chacun des groupes.

Les résultats de deux analyses provenant de données italiennes publiées dans le même article semblent soutenir les bénéfices nutritionnels du DN. La première analyse est décrite par la HAS^[11] et par Grosse et collaborateurs (2004)^[16], et concerne les données d'une étude pilote réalisée entre 1973 et 1981 au nord-est de l'Italie^a. La HAS mentionne que les mesures anthropométriques (poids, taille, rapport poids/taille) étaient significativement meilleures chez les enfants dépistés que chez les enfants non dépistés présentant une insuffisance pancréatique (et non à l'ensemble du groupe). La revue de Grosse et collaborateurs (2004) nuance les résultats en précisant que les scores z étaient meilleurs chez les enfants du groupe DN par rapport à ceux diagnostiqués sur symptômes (les enfants des deux groupes avaient une insuffisance pancréatique) pour les âges 4 à 6 ans jusqu'à 16 à 18 ans ($p < 0,05$) pour le poids et pour les âges 6 à 8 ans jusqu'à 14 à 16 ans ($p < 0,05$) pour la taille. La deuxième analyse^b n'est décrite que par Grosse et collaborateurs (2004) et compare des enfants dépistés en Vénétie et d'autres diagnostiqués sur symptômes en Sicile entre 1983 et 1992. Les scores z pour la taille étaient meilleurs dans le premier groupe pour toutes les tranches de deux années d'âge de 0 à 2 ans jusqu'à 14 à 16 ans, sauf pour la tranche de 2 à 4 ans ($p < 0,01$).

Résultats des études dérivant de données de registres

Les auteurs s'entendent sur le fait que les données dérivant de registres britanniques indiquent que les scores z étaient meilleurs pour la taille dans le groupe des enfants dépistés ($p < 0,005$)^c et comparables entre les deux groupes pour le poids^[11;12;16]. Cependant, Grosse et collab. (2004) précisent que les différences de score z pour la taille ne sont pas

^a KCE ne décrit pas cette étude.

^b KCE avait rejeté cette étude.

^c Ce calcul était basé sur la différence globale dans la médiane de score z pour la taille selon l'âge (qui était égal à 0,32).

statistiquement significatives pour tous les groupes d'âges^a et que la différence globale dans la médiane de score z pour la taille selon l'âge est moindre et non significative dans le sous-groupe d'enfants homozygotes pour la mutation delF508 (0,22; 95 % IC = -0,01–0,44).

Seul KCE rapporte des résultats dérivant de données de registres américains pour la croissance. L'analyse sur les enfants nés entre 2000 et 2002 a démontré des différences significatives dans le poids et la taille favorisant les enfants dépistés (n = 250) par rapport à ceux diagnostiqués sur symptômes (n = 1 023). En effet, la proportion d'enfants avec une taille inférieure au 3^e centile était de 9 % *versus* 26 % (OR = 3,7; 95 % IC = 2,3-5,9); alors que la proportion d'enfants avec un poids inférieur au 3^e centile était de 11 % *versus* 33 % (OR = 4,0; 95 % IC = 2,6-4,2). Une analyse des données de l'ensemble des enfants enregistrés en 2002 (n = 14 647) montre que les bénéfices pour le poids, en pourcentage de patients avec un poids inférieur au 3^e centile, se maintiennent jusqu'à l'âge de 20 ans.

2. Déficience en vitamine E et état cognitif

L'essai clinique américain est la seule étude répertoriée qui a exploré l'association entre la déficience en vitamine E et l'état cognitif. La déficience en vitamine E était plus fréquemment observée chez les enfants non dépistés que chez les enfants dépistés, mais la différence n'était statistiquement significative que quand l'analyse a été restreinte aux patients sans IM et avec une insuffisance pancréatique^b. Les proportions étaient alors de l'ordre de 48 % et de 76 % respectivement (p = 0,04)^[12]. Cette déficience persistait en général au-delà de 6 mois^[12].

Les enfants avec une déficience sévère en vitamine E ayant plus tendance à avoir un retard cognitif et une circonférence crânienne inférieure à la normale^[11-13;16], les auteurs du Wisconsin ont étudié l'impact de cette déficience au diagnostic sur l'état cognitif à long terme, mesuré par le *Cognitif Skills Index*^c (CSI). Entre 7 et 17 ans, le CSI était corrélé avec des indicateurs de malnutrition dans les groupes d'enfants dépistés (n = 42) et non dépistés (n = 47)^[11-13;16]. Les scores moyens de CSI étaient toutefois semblables dans les groupe DN et témoin (et comparable à ceux de la population générale) quand toute la population à l'étude a été considérée^[11-13;16]. Par contre, ces scores étaient significativement plus élevés dans les groupes d'enfants dépistés (n = 17) par rapport à ceux non dépistés (n = 17) dans le sous-groupe des enfants ayant un déficit en vitamine E au moment du diagnostic [score moyen (déviations standard ou DS) = 104,0 (16,2) contre 91,5 (15,1); p < 0,05]. On a émis l'hypothèse selon laquelle la différence de fonction cognitive pouvait être liée à une plus longue exposition au déficit en vitamine E dans le groupe témoin, puisque le déficit en vitamine E était diagnostiqué en moyenne 29,4 semaines plus tard que dans le groupe DN (p = 0,049)^[11;12]. En effet, les enfants diagnostiqués précocement avec un déficit en vitamine E et ayant bénéficié d'un traitement précoce adapté atteignaient des scores comparables à ceux d'enfants ne présentant pas de déficit en vitamine E au moment du diagnostic^[11].

^a La différence de score z pour la taille est de 0,39 à 1-3 ans (p < 0,05); de 0,32 à 4-6 ans (p < 0,05); et de 0,27 à 7-9 ans (non significatif).

^b Lorsque l'analyse est menée en considérant les enfants non dépistés avec et sans insuffisance pancréatique (mais en excluant les enfants avec IM), les différences ne sont pas statistiquement significatives.

^c Cet instrument de mesure évalue entre autres les fonctions verbales et non verbales, ainsi que la mémoire.

3. Fonction respiratoire

L'évaluation de la fonction respiratoire est souvent basée sur la mesure du volume expiré maximal par seconde (VEMS), exprimé en pourcentage d'une valeur moyenne attendue en fonction de la taille et de l'âge du patient. Le VEMS n'est toutefois réalisable que chez les enfants de plus de 5 ans et n'a donc pas été évalué dans les études qui n'ont pas une longueur de suivi suffisante. Plusieurs scores radiologiques [de Northern (NS), de Chrispin-Norman (CNS)^a, de Brasfield (BS) et de Winconsin (WS)] mesurant les dommages au niveau des poumons et scores cliniques [de Shwachman-Kulczycki (SKS)] mesurant la sévérité globale de la maladie sont également utilisés. Selon Grosse et collaborateurs (2004), toutes ces mesures se basent, au moins en partie, sur une évaluation subjective^[16]. D'autres auteurs avisent que la mesure du SKS n'est pas très fiable avant l'âge de 5 ans et que, en raison des améliorations thérapeutiques réalisées depuis le développement de ce score, sa valeur pronostique est peut être limitée^[18]. KCE mentionne des méthodes plus sensibles, telles que le *Lung Clearance Index*, qui permettrait dans le futur un meilleur suivi de la fonction pulmonaire^[12]. Selon la HAS, il y a une variation entre les études pour les critères d'évaluation de la fonction respiratoire^[11].

Résultats des essais cliniques

Globalement, tous les rapports ayant révisé les données de l'essai clinique du Wisconsin s'entendent sur le fait que cette étude n'a pas démontré de différence significative pour les paramètres fonctionnels pulmonaires entre les enfants dépistés et ceux non dépistés, entre l'âge de 7 et 16 ans^[11-13;16;18;64]. On rapporte que, à 7 ans, 88 % et 75 % des enfants des groupes avec et sans DN, respectivement, avaient des critères pulmonaires fonctionnels dans les limites de la normale (soit au moins 89 % des valeurs prévues de VEMS), la différence observée n'étant pas statistiquement significative ($p = 0,54$)^[12;13;16]. Certains auteurs attribuent ce manque de bénéfice sur le plan pulmonaire à un profil clinique plus sévère^b et à une prévalence plus élevée d'infection précoce au *Pa* dans les groupes dépistés que dans les groupes témoins^[11-13;16]. Toutefois, la revue Cochrane mentionne que des analyses ajustant pour plusieurs cofacteurs (centre FK, sexe, âge, génotype, statut pancréatique, infections au *Pa*) n'ont pas détecté de différence significative pour plusieurs paramètres fonctionnels pulmonaires.

Les revues rapportent en général que, dans l'essai du Wisconsin, les scores radiologiques étaient meilleurs pour les enfants dépistés que pour les enfants non dépistés, du moins au diagnostic et possiblement au cours des premières années de vie. Par la suite, ces scores se détérioraient progressivement au fil du temps, surtout après l'âge de 10-12 ans^[11-13;16]. Toutefois, il y a des variations entre les rapports quant au type de résultats présentés, à l'âge jusqu'auquel les scores sont meilleurs dans le groupe DN ainsi qu'à l'âge à partir duquel ces scores deviennent meilleurs dans le groupe témoin, et à la signification statistique des résultats favorisant le groupe témoin. Par ailleurs, certains auteurs rapportent qu'il n'y avait

^a On rapporte que ce score corrèle mieux que les autres avec les résultats des tests de la fonction respiratoire^[18].

^b Rappelons que le groupe des enfants dépistés comptait une plus forte proportion d'enfants avec une insuffisance pancréatique (79 % vs 53 %; $p = 0,012$) et davantage d'homozygotes pour la mutation delF508 (53 % vs 43 %; $p = 0,012$)^[12].

pas de différence entre les groupes pour les mesures d'hyperinflation au moment du diagnostic^[13] et pour le SKS^[12]. Ces constatations ne sont toutefois pas étayées par des données quantitatives, et il n'est pas toujours clair pour quelle tranche d'âge elles s'appliquent.

L'essai clinique britannique n'a pas exploré le VEMS puisque le suivi des enfants ne s'est pas prolongé au-delà de l'âge de 5 ans, et aucune différence significative entre les enfants dépistés et non dépistés n'a été détectée pour les scores CNS et SKS durant tout le suivi^[11;12;16;18;64].

Résultats des études de cohortes

Les rapports indiquent généralement que les données australiennes ont révélé une fonction pulmonaire significativement meilleure chez les enfants dépistés que chez les enfants non dépistés^[11;12;16;18]. Les différences moyennes entre les deux groupes dans le VEMS prédit était de 9,0 % ($p < 0,01$) à 5 ans^[16], 9,4 %^a à 10 ans^[12;16] et 12,3 % (95 % IC : 2,9-21,7 %; $p < 0,01$ selon la HAS et le CDC et $p < 0,001$ selon KCE) à 15 ans^[11;12;16]. Par contre, pour les scores radiologiques, la différence n'était significative entre les deux groupes qu'à l'âge de 15 ans ($p < 0,05$) mais pas à 5 et 10 ans^[12;16;18]. En ce qui a trait au score composite de SKS, des différences statistiquement significatives ont été notées en faveur des enfants dépistés à l'âge de 5 ans ($p < 0,01$)^[16], 10 ans ($p < 0,05$)^[12;16] et 15 ans ($p < 0,05$)^[12;16].

Dans l'étude du Connecticut, les mesures de VEMS étaient significativement meilleures chez les enfants dépistés que chez ceux non dépistés, et ce, à tous les âges d'après les analyses multivariées^b ($p = 0,03$), mais pas selon les analyses univariées^[11;12]. Entre 6 et 15 ans, il y avait un déclin du VEMS de 14 % dans les groupes non dépistés alors qu'il y avait un gain de 4 % dans les groupes dépistés ($p = 0,01$), mais il n'y avait pas de différence pour le (BS)^[11;12].

Les rapports indiquent que les données françaises n'ont pas révélé de différences significatives entre les groupes dépistés et non dépistés pour la fonction respiratoire^[11;12;16]. Toutefois, KCE mentionne que le déclin de cette fonction était plus prononcé dans le groupe témoin et que l'absence de signification statistique est peut être en lien avec le faible nombre de sujets encore suivis, particulièrement après l'âge de 5 ans^[12]. En revanche, les différences étaient significativement meilleures chez les enfants dépistés que chez ceux non dépistés pour le SKS à tous les âges jusqu'à l'âge de 9 ans ($p < 0,05$)^[11;12;16] et celles pour le BS à tous les âges jusqu'à l'âge de 10 ans ($p < 0,05$)^[12;16], excepté à l'âge de 1 an selon KCE^[12].

^a Il n'est pas clair si la différence moyenne dans le VEMS prédit à 10 ans est statistiquement significative puisque le rapport KCE rapporte un IC non significatif de 0,8 %-17,9 % alors que la revue du CDC indique un $p < 0,05$.

^b Analyses ajustées pour l'âge, le sexe, le traitement à la tobramycine et la colonisation au *Pa* (pas d'ajustement pour le génotype d'après la HAS)^[11;12].

Les données néerlandaises, mentionnées uniquement par Grosse et collaborateurs (2004), n'ont détecté aucune différence significative dans la fonction pulmonaire entre les groupes dépistés et non dépistés (différence de VEMS comparant sujets dépistés et non dépistés à la même période = 8,6 % 95 % IC : -6,0 % à 23,2 %) [16].

Résultats des études dérivant de données de registres

Toutes les revues s'accordent pour dire que les comparaisons entre les groupes dépistés et non dépistés à partir des données britanniques n'ont pas révélé de différences significatives pour le VEMS, mais révèlent de meilleurs scores radiologiques à la suite du DN [11;12;16]. Toutefois, ce ne sont pas les mêmes scores qui sont discutés dans chacune des revues. D'abord, la HAS indique que le CNS était meilleur chez les enfants dépistés à 1-3 ans et à 7-9 ans ($p < 0,05$). D'un autre côté, la revue belge ainsi que celle du CDC indiquent un meilleur NS et SKS chez les enfants dépistés que chez ceux diagnostiqués sur symptômes pour les mêmes groupes d'âge^a.

D'après trois revues, les données dérivant de registres américains n'indiquent pas de différences significatives entre groupes dépistés et non dépistés pour le VEMS^b et pour les scores radiologiques [11;12;16]. Cependant, KCE rapporte les résultats d'une analyse transversale plus récente (2002) portant sur 14 647 patients qui indiquent un VEMS plus élevé chez les enfants dépistés que chez ceux non dépistés entre 6 et 10 ans (97 % vs 89 %, $p < 0,05$) et entre 11 et 20 ans (87 % vs 82 % $p < 0,05$) [12].

4. Mortalité et espérance de vie

Résultats des essais cliniques

L'essai clinique américain n'a enregistré aucun décès jusqu'à l'âge de 10 ans dans les deux groupes de comparaison [11-13;16;65]. Ce résultat a été attribué à un manque de puissance statistique pour évaluer la mortalité ($n = 60$ et 62 enfants dans le groupe dépisté et non dépisté, respectivement), au suivi médical strict offert à tous les enfants enrôlés dans l'étude ou à une qualité supérieure des soins offerts dans le Wisconsin en général [65]. De plus, Grosse et collaborateurs (2006) mentionnent que la collecte et l'analyse des données étaient encore en cours. Ils font remarquer que les résultats de cet essai sont en accord avec les rapports mentionnant qu'une prise en charge agressive des patients peut réduire la mortalité des patients durant l'enfance, et ce, même en l'absence de DN.

L'essai clinique britannique a enregistré 0/78 décès chez les enfants dépistés et 4/71 décès chez ceux non dépistés (risque cumulatif de décès de 0 % contre 5,6 %; $p < 0,05$) si on exclut les patients avec IM. On rapporte que deux décès ont eu lieu avant l'âge de 3 mois et n'auraient probablement pas pu être évités par le DN. Par contre, les deux autres sont survenus avant l'âge de 5 ans alors que le diagnostic n'était pas encore posé [11-13;16;18;65].

^a Il n'est cependant pas clair si tous les groupes d'âge ont présenté des résultats similaires et significatifs.

^b La proportion d'enfants ayant un VEMS inférieur à 70 % était plus élevée mais statistiquement non significative ($p = 0,11$) dans le groupe témoin que le groupe [12].

Résultats des études de cohortes

La majorité des études montrent une tendance suggérant un risque moindre de décès dans les groupes DN par rapport aux groupes diagnostiqués sur symptômes, mais ces différences ne sont pas toujours statistiquement significatives.

Dans les études australiennes, le risque de mortalité a été évalué à 10 et à 15 ans en considérant une analyse en intention de traiter, c.-à-d. que tous les enfants nés une fois le DN en place ont été inclus dans le groupe DN, y compris trois non diagnostiqués par le DN^[12;16;65]. À l'âge de 10 ans, ce risque était de 9,1 % pour les enfants non dépistés (5/55 décès) contre 0 % pour les enfants dépistés (0/56 décès) ($p < 0,05$)^[11;12;65]. À 15 ans, la différence, bien que toujours en faveur du DN avec un risque cumulatif de 6,7 % contre 12,3 %^a, n'était plus significative^[11;12;16].

L'analyse en intention de traiter des données néerlandaises suggère un moindre risque relatif (RR) de mortalité entre 12 et 24 ans chez les enfants dépistés ($n = 24$) en comparaison avec des enfants diagnostiqués sur symptômes à la même période ($n = 29$; $RR = 0,43$; 95 % IC = 0,13-1,38) ou à des périodes différentes ($n = 34$; $RR = 0,35$; 95 % IC = 0,09-1,41). Les différences n'étaient toutefois pas statistiquement significatives^[11;16].

Les résultats d'une étude basée sur des cohortes géographiques italiennes indiquent que la région n'ayant pas instauré le DN de la FK a enregistré 18/152 (11,8 %) décès alors que dans celle avec DN seulement 2 enfants atteints de la maladie sur 126 (1,6 %) sont décédés ($p < 0,001$)^[11;16;65]. Il est à noter que le suivi des enfants était inégal puisque la mortalité a été examinée au même moment pour des enfants d'âges différents^[65]. Par contre, d'autres données italiennes dérivant de cohortes géographiques (Nord-Est de l'Italie; 1973-1981) n'ont montré aucune différence significative dans la mortalité durant les 10 premières années de vie entre les groupes avec et sans DN^[11;16].

Les données françaises révèlent 3 décès parmi 36 enfants non dépistés (8,3 %) alors qu'aucun décès n'a été enregistré parmi 77 enfants dépistés^b ($p < 0,05$)^[16;65]. Comme pour une étude italienne, la mortalité a été examinée au même moment pour des enfants d'âges différents dont la durée de suivi était donc inégale^[65].

Résultats des études dérivant de données de registres

Alors qu'aucun rapport ne décrit de résultats sur la mortalité dérivant du registre britannique, les données du registre américain ont donné lieu à plusieurs types d'analyses. Les résultats de celles-ci semblent cependant divergents si on se fie aux résultats et interprétations recensés dans les rapports révisés. Tous les rapports ne font pas état de l'ensemble des analyses, et leurs conclusions se contredisent de ce fait jusqu'à un certain point. Il semble que les analyses basées sur l'ensemble des 27 692 patients diagnostiqués entre 1986 et 2000 sont suggestives d'un avantage pour le groupe des enfants dépistés en ce qui a trait au risque de décès lié à la FK^[16]. On reproche toutefois aux données les plus anciennes de

^a Correspondant à 4 décès parmi 60 enfants dépistés contre 7 décès parmi 57 enfants non dépistés et à une réduction relative du risque de 47 %.

^b Les enfants avec un IM n'étant pas comptabilisés dans cette analyse, ni dans un groupe ni dans l'autre.

possibles erreurs de classification sur le mode de diagnostic (sur histoire familiale, IM, symptômes ou dépistage)^[16]. Les analyses effectuées sur l'échantillon de 13 687 sujets diagnostiqués après 1986 confirmeraient cette observation selon KCE mais pas selon deux autres revues^[16;65]. En effet, la revue du CDC indique que, si les patients avec IM sont exclus, les courbes de survie sont quasi identiques jusqu'à l'âge de 14 ans^[16]. Par ailleurs, selon Grosse et collaborateurs (2006) la différence sur le plan de la mortalité de toutes causes se chiffre à 2 décès pour 100 enfants atteints et que celle-ci n'est pas statistiquement significative^[65].

Grosse et collaborateurs (2006) ont procédé à une analyse originale des données de 2001 du registre de patients de la CFF sur une base géographique. Ils rapportent que le risque cumulatif de décès liés à la FK jusqu'à l'âge de 10 ans en dehors d'un IM était moins élevé dans les États américains qui ont mis en place un programme de DN (1/154 décès; 0,65 pour 100) que dans ceux n'ayant pas instauré un tel programme entre 1986 et 1991 (74/3 147 décès; 2,35 pour 100)^a. Cependant, les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs (différence de risque = 1,70; ratio de risque = 3,62; $p = 0,13$ pour les deux). Les résultats étaient très similaires quand les taux de mortalité ont été estimés pour prendre en considération le suivi inégal des patients (différence de taux = 1,9 pour 1 000 personnes-années; ratio de taux = 3,7; l'extrapolation sur 10 ans estime une différence de risque de 1,9 % sur la base des taux de mortalité estimés). Les auteurs avisent que ces données ne sont pas ajustées pour les différences de prise en charge entre les États et qu'un biais lié à la sous-estimation des décès en lien avec la FK répertoriés dans le registre de la CFF n'est pas exclus^b. À leur avis, ce dernier peut entraîner une sous-estimation de l'impact du DN sur la survie^[65].

Autres résultats

Après avoir discuté séparément les résultats sur les risques cumulatifs de mortalité dérivant des diverses études, Grosse et collaborateurs (2006) ont combiné les résultats des études non américaines. Ceci a révélé une différence moyenne de risque cumulatif de mortalité de 9 % favorisant les groupes dépistés (0,6 % contre 9,6 %; $p < 0,001$). Ils soulignent que les différences de risque de mortalité observées à partir de données australiennes, italiennes et françaises sont semblables (9,1 %, 10,2 % et 8,3 %) entre elles, mais différentes de celle dérivant de données britanniques (5,6 %)^[65].

Grosse et collaborateurs (2004) proposent d'évaluer indirectement l'impact du DN sur la mortalité à partir de données observationnelles étudiant l'association entre le statut nutritionnel et la survie, puisque l'impact du DN sur le statut nutritionnel est considéré comme démontré^[16]. Les auteurs rapportent les résultats d'analyses multivariées de données de registres américains suggérant que : (i) les enfants dont le poids (selon l'âge) est inférieur

^a Les États ayant instauré un programme de DN entre 1986 et 1991 incluent le Colorado, le Wisconsin et le Wyoming alors que ceux n'ayant pas instauré un tel programme incluent tous les autres États, sauf le Connecticut, le Montana et la Pennsylvanie car le DN était pratiqué dans quelques hôpitaux.

^b Cette sous-estimation est due au fait que, en général, le nombre de patients perdus au cours du suivi à partir des registres était le double de celui de patients dont le décès est confirmé.

au 5^e centile^a entre 1 et 5 ans sont quatre fois plus à risque de décéder durant les 8 années subséquentes que ceux se situant au-dessus du 50^e centile pour le même paramètre (95 % IC : 2,1-7,3); (ii) les garçons de 7 ans avec une taille (selon l'âge) inférieure au 5^e centile ont un RR de décès durant l'enfance et l'adolescence de 6,3 en comparaison de ceux ayant une taille supérieure au 50^e centile (95 % IC : 2,1-16,7). Finalement, ces auteurs rapportent que les analyses multivariées d'une étude britannique réalisée auprès d'adolescents et d'adultes atteints de FK suggèrent une forte association entre la taille et la mortalité ($p < 0,0001$).

5. Qualité de vie

On rapporte une seule étude, dérivant de l'essai clinique du Wisconsin, qui a évalué la qualité de vie sur la base d'un questionnaire validé pour les enfants de 10 ans et plus^{b[11;13;16]}. L'étude concerne des enfants âgés de 10 à 15,5 ans, dont 15 dépistés et 21 diagnostiqués sur symptômes. Il y avait des différences significatives entre les deux groupes en termes d'âge au diagnostic, de profil génétique et de fonction pulmonaire^{c[13]}. Globalement, aucune différence significative n'a été détectée entre les deux groupes pour les scores des échelles^[11;13;16]. Toutefois, la revue Cochrane mentionne que pour l'échelle spécifique à la santé, les scores étaient meilleurs dans le groupe DN que dans le groupe témoin ($p = 0,02$)^[13]. On a reproché à cette étude sa faible puissance, la non-justification des exclusions, la nature générique du questionnaire utilisé et le fait qu'elle ait été réalisée longtemps après le diagnostic chez des participants d'âge variable^[11;13;16]. Selon la revue Cochrane, une large étude basée sur un questionnaire spécifique pour la FK serait en cours^[13].

9.3.2.2 Impact sur la prise en charge des patients

Si les données sur le pronostic clinique, la survie et la qualité de vie des enfants permettent d'examiner l'impact direct du DN sur la santé, plusieurs publications se sont également intéressées à l'âge auquel le diagnostic était posé, à l'existence ou non de symptômes au moment du diagnostic, aux traitements requis après le diagnostic et à la fréquence des hospitalisations. En effet, ces paramètres peuvent témoigner indirectement de différences sur le plan de l'évolution clinique potentiellement liées au pronostic à plus long terme des enfants dépistés et non dépistés. Selon les auteurs de KCE, le fardeau de traitement (*burden of care*) pourrait même mieux refléter la sévérité de la maladie que l'atteinte de la fonction pulmonaire puisque celle-ci peut se manifester tardivement.

^a Il est à noter ici une discordance par rapport à la revue de la HAS qui se réfère à cette étude en évoquant une comparaison entre les groupes d'enfants ayant des poids et tailles inférieurs ou supérieurs au 50^e centile.

^b Cet outil, le *Child Health Questionnaire – Child Self-Report Form*, explore 12 dimensions liées à la qualité de vie des enfants et n'est pas spécifique pour la FK.

^c On note une plus grande fréquence de la mutation delF508 dans le groupe DN ainsi qu'une moins bonne fonction pulmonaire, mais celle-ci n'est plus détectée après ajustement pour les infections au *Pa*.

1. Âge au diagnostic et présentation clinique initiale

Résultats des essais cliniques

La première publication dérivée de l'essai clinique américain révélait une différence statistiquement significative de l'âge moyen au moment du diagnostic, qui était de 12 semaines pour le groupe dépisté contre 72 semaines pour le groupe contrôle ($p < 0,001$)^[11]. Les publications ultérieures ont confirmé l'existence de telles différences, mais les chiffres absolus fluctuent de façon importante^a, ce qui se conçoit aisément lorsqu'on prend en compte la distribution très étendue des résultats^[12]. L'âge médian se situerait autour de 7 semaines chez les enfants dépistés et autour de 23 semaines dans le groupe contrôle^{b[12]}.

Les auteurs du rapport KCE indiquent qu'il y a une différence significative dans la médiane (mais pas dans la moyenne) d'âge au diagnostic entre la cohorte sans DN et la population de patients avant la randomisation pour l'essai clinique américain. Comme cela a été discuté à l'annexe 11, ils sont d'avis que ce décalage peut témoigner d'un biais potentiel, souci que ne partagent pas les auteurs de la revue Cochrane.

On rapporte que dans l'essai clinique britannique l'âge moyen au diagnostic est également significativement plus bas chez les enfants dépistés ($n = 58$) que chez ceux diagnostiqués sur symptômes, étant respectivement de 9 et de 51 semaines^c ($p < 0,001$)^[11-13]. Les médianes d'âge n'ont pas été indiquées^[12;13]. La HAS précise que 1/3 des enfants dépistés à la naissance étaient asymptomatiques et 2/3 présentaient un symptôme gastro-intestinal, un symptôme respiratoire ou les deux. Dans le groupe des enfants diagnostiqués, 75 % présentaient à la fois des symptômes respiratoires et gastro-intestinaux^[11].

Résultats des études de cohortes

La HAS rapporte que les données françaises comparant 77 enfants dépistés en Bretagne à 32 enfants non dépistés en Loire-Atlantique indiquent un âge moyen au diagnostic moins avancé au sein du groupe dépisté (37 vs 372 jours; $p < 0,001$)^d. Il est à noter que ces deux groupes étaient comparables sur le plan de l'âge gestationnel, du poids et de la taille à la naissance, de la fréquence de la mutation delF508^[11].

Résultats des études dérivant de données de registres

Selon les données dérivant de registres américains, la médiane d'âge au diagnostic est de 14,5 mois (*Inter-Quartile Range* ou IQR)^e = 4,2-65,0 mois) sur la base de symptômes autre qu'un IM, de 0,2 mois (IQR = 0-0,9 mois) à la suite du diagnostic d'un IM et de 0,5 mois

^a Ainsi trouve-t-on dans le rapport KCE une série de résultats s'échelonnant pour l'âge moyen entre 7 et 14 semaines pour le groupe dépisté, et entre 60 et plus de 100 semaines dans le groupe non dépisté.

^b Notons que la revue Cochrane rapporte des âges moyens au diagnostic de 13 et 107 semaines respectivement, et des âges médians de 7 et 28 semaines, après exclusion des enfants avec IM.

^c Notons que le groupe non dépisté comprend 9 FN du DN.

^d Les résultats rapportés par KCE pour la même étude, mais sur la base d'une référence différente, appuient cette tendance, quoique les données ne sont pas identiques et qu'il n'est pas clair si c'est l'âge moyen ou médian au diagnostic qui est discuté (âge au diagnostic de 38 *versus* 472 jours pour les cohortes dépistées et non dépistées, respectivement; $p < 0,005$).

^e Écart entre les quartiles inférieurs et supérieurs.

(IQR = 0-0,9 mois) à la suite du DN^[16]. Ces données indiquent également que le diagnostic est posé avant 1 mois et avant 3 mois chez, respectivement, 50 % et 75 % des enfants dans les groupes DN alors qu'il est posé avant 3 mois et après 1 an chez, respectivement, 19 % et 50 % des patients diagnostiqués sur symptômes^[11]. De plus, 70 % des patients dépistés ne présentaient aucun symptôme, alors que 40 % de ceux diagnostiqués sur IM présentaient des complications^[11;16]. Parmi les enfants diagnostiqués sur symptômes en dehors d'un IM, 40 % présentaient à la fois des complications pulmonaires et nutritionnelles (âge médian au diagnostic = 8,3 mois), 24 % présentaient des complications nutritionnelles (âge médian au diagnostic = 5,9 mois), 23 % des complications pulmonaires (âge médian au diagnostic = 25,8 mois) et 13 % des complications pulmonaires, nutritionnelles et d'autres moins communes comme des désordres hydroélectrolytiques, des polypes des fosses nasales et une atteinte hépatique (âge médian au diagnostic = 16,2 mois)^[11].

2. Impact sur le recours à l'hospitalisation et sur l'intensité du traitement

La HAS déplore le fait que les résultats des études sont « contrastés et difficiles à interpréter » car les analyses n'ont généralement pas été ajustées pour le génotype des patients, le degré de sévérité de la maladie ou le type d'infections présentes chez les enfants^[11].

Résultats des essais cliniques

Les résultats concernant l'hospitalisation étaient contradictoires pour les deux essais cliniques. L'étude britannique a montré que durant la première année de vie le nombre^[11;12;18] et la durée^[11;16;18;64] des admissions étaient significativement moindres pour le groupe DN que pour le groupe témoin^a. Pour l'essai américain, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne le nombre ou la durée des hospitalisations^{b[11;12;16]}. Grosse et collaborateurs (2004) précisent toutefois que les analyses n'étaient pas ajustées pour le génotype et les infections pulmonaires^[16]. Cette dernière étude n'a pas non plus montré de différence significative dans le recours aux traitements antibiotiques inhalés ou par voie intraveineuse^[12]. Les auteurs de KCE avancent que ces résultats non significatifs de l'essai américain sont peut être en lien avec l'acquisition précoce de l'infection au *Pa* dans le groupe dépisté. Cependant, Grosse et collaborateurs mentionnent que la fréquence des hospitalisations pour les sujets non dépistés était plus faible que prévu, ce qui pourrait indiquer une sous-estimation des hospitalisations, d'autant plus qu'une des premières publications dérivant de cet essai a rapporté un taux plus élevé, quoique non significatif, d'hospitalisations dans le groupe DN après ajustement pour le centre de traitement^[16].

Résultats des études de cohortes

En Australie, la durée moyenne des hospitalisations durant les deux premières années de vie était de 4 jours *versus* 27 jours ($p < 0,01$) pour les groupes dépistés et non dépistés, respectivement^[16;18;64]. La durée d'hospitalisation était également significativement moins

^a Le nombre moyen d'hospitalisation était de 1,3 *versus* 3,2^[11;12;18] et la durée moyenne de 19,2 jours *versus* 27 jours ($p < 0,01$)^[11;16;18;64].

^b Tous âges confondus, 51 % des enfants du groupe DN avaient eu recours à l'hospitalisation contre 34 % des enfants du groupe témoin. Pour la durée des hospitalisations, aucune donnée quantitative n'était rapportée.

longue dans le premier groupe avec un séjour de plus de une semaine chez 21 % contre 67 % des enfants ($p < 0,001$)^[18].

Les données françaises indiquent que la fréquence des hospitalisations était significativement plus élevée chez les enfants diagnostiqués sur symptômes que chez les enfants dépistés^[11;12;16], avec une proportion d'enfants nécessitant au moins une hospitalisation avant l'âge de 10 ans de 49 % pour le groupe dépisté contre 86 % ($p < 0,0001$ selon CDC mais $p < 0,001$ selon KCE) pour l'autre groupe^[12;16]. Par contre, il n'y avait pas de différence significative pour l'utilisation d'antibiotiques inhalés ou par voie intraveineuse (pas de données quantitatives à l'appui)^[12;16].

Résultats des études dérivant de données de registres

Selon des données dérivant du registre américain pour des enfants diagnostiqués avant l'âge de 1 an et nés entre 2000 et 2002, la proportion de patients ayant dû être hospitalisés l'année où le diagnostic a été posé était de 22 % (IC : 18-28) chez les enfants dépistés contre 64 % (IC : 60-67) chez les enfants non dépistés (OR = 3,7 (IC : 2,3-5,9); $p < 0,001$)^{a[12;16]}. Par contre, il n'y avait pas de différence significative pour la durée d'hospitalisation^[12]. Grosse et collaborateurs (2004) mentionnent également qu'il n'y avait pas de différence significative lorsque l'analyse était restreinte aux sujets diagnostiqués après 1986^[16].

Une analyse^b de données dérivant de registres britanniques ayant inclus 184 patients dépistés et 950 autres diagnostiqués sur symptômes indique que l'intensité des traitements était moins élevée chez les groupes dépistés que chez les groupes témoins même si, selon KCE, la fonction respiratoire était similaire. Les comparaisons portaient sur toute une série de paramètres thérapeutiques touchant autant au traitement de l'insuffisance pancréatique qu'à celui des affections respiratoires^c.

Finalement, le rapport KCE signale l'existence d'une étude dérivée du registre britannique qui établit un lien entre l'âge au diagnostic, le fardeau de traitement et les issues cliniques. Des analyses transversales ont été réalisées en considérant 990 patients homozygotes pour la mutation delF508 âgés de 1 à 10 ans entre 2000 et 2010. Les enfants dépistés avaient une meilleure croissance, moins de morbidité et un fardeau de traitement plus léger que d'autres diagnostiqués sur symptômes après l'âge de 2 mois (âge médian au diagnostic de

^a Ces données ne tiennent pas compte de différences entre les groupes par rapport à de potentiels facteurs confondants (p. ex. âge)^[66].

^b Selon la HAS, il s'agit d'une analyse ajustée pour l'âge et le génotype. Les enfants inclus étaient nés après 1994 et âgés de 1 à 9 ans.

^c Parmi les différences notées entre les patients dépistés et non dépistés signalons : la proportion de patients ayant eu recours à des apports d'enzymes pancréatiques de substitution (89 % vs 95 %, $p < 0,001$)^[11], la proportion de patients recevant des traitements de faible intensité (65 % vs 47 %, $p < 0,005$)^[11;12], la proportion de patients ne recevant pas d'antibiotiques par voie intraveineuse (75 % vs 64 %, $p = 0,06$)^[11], la proportion de patients recevant plus de 2 thérapies nébulisées (9 % vs 19 %, $p < 0,05$)^[11;12], le nombre de thérapies de plus de 3 mois (2 vs 3 $p = 0,005$)^[12], la proportion de patients ayant eu recours à des traitements antibiotiques intraveineux durant les 3 premières années de vie (20 % vs 42 %, $p = 0,05$) et à l'âge de 7 à 9 ans (15 % vs 38 %, $p = 0,05$)^[12], la proportion d'enfants ayant reçu des antibiotiques nébulisés, des mucolytiques ou des corticoïdes (22 % vs 44 % entre 1 et 3 ans, 41 % vs 60 % entre 4 et 6 ans ($p < 0,05$) et 55 % vs 67 % entre 7 et 9 ans)^[16].

9 mois). Les enfants diagnostiqués sur symptômes avant l'âge de 2 mois avaient un statut nutritionnel similaire, mais un fardeau de traitement plus lourd que les patients dépistés. Les auteurs du rapport KCE considèrent qu'il s'agit d'une étude clé démontrant que l'avance de l'âge au diagnostic améliore l'issue clinique des patients. La description de cette étude est toutefois succincte. Ils notent en outre que la proportion de patients colonisés au *Pa* dans cette étude est supérieure aux taux atteignables aujourd'hui avec une prise en charge optimale, de sorte que les bénéfices d'un âge au diagnostic inférieur à 2 mois ont pu être sous-estimés. À la lumière de ces résultats, ils estiment qu'un âge au diagnostic avant 2 mois est non seulement réalisable dans le cadre d'un programme de DN mais devrait faire partie des cibles essentielles pour tout programme.

9.3.2.3 *Bénéfices du DN pour la famille*

Certains auteurs argumentent que, grâce à l'avance de l'âge au diagnostic et à la découverte de porteurs, le DN « accroîtrait les effets du conseil génétique »^[11], mais cet argument n'est pas développé davantage ni étayé par des références bibliographiques. D'autres auteurs soulignent les bénéfices du DN en lien avec la possibilité de faire des choix reproductifs éclairés. Bien qu'on lie ce bénéfice à l'avance de l'âge au diagnostic résultant du DN^[16], on ne mentionne pas de données comparant cette issue entre groupes dépistés et non dépistés. Selon Grosse et collaborateurs (2004), les résultats des études sont variables quant à l'utilisation de l'information provenant du DN par les parents dans leurs choix reproductifs, ce qui pourrait refléter des différences culturelles et des différences liées aux pratiques en matière de conseil génétique^[16].

Finalement, la HAS n'a pas détecté d'études sur les avantages, les inconvénients et l'impact du conseil génétique sur les parents et les familles. Ce service semble être sous-utilisé puisque, selon Grosse et collaborateurs (2004), une étude du Wisconsin, réalisée auprès de 138 familles après la mise en place du programme de DN, indique que seuls 2/3 des parents dont l'enfant a reçu le résultat de porteur ont bénéficié d'un conseil génétique.

9.3.3 **Conclusions des revues par rapport aux bénéfices du DN**

Comme une multitude d'issues ont été étudiées pour évaluer les bénéfices du DN et que les résultats sont très différents de l'une à l'autre, nous présentons d'abord les conclusions des rapports révisés pour chacune des principales issues, avant d'évoquer les conclusions générales et les principales orientations et recommandations de ces rapports. Cependant, plusieurs enjeux ou recommandations de nature décisionnelle ou organisationnelle seront abordés dans le chapitre 11.

9.3.3.1 *Conclusions pour chaque issue*

1. Croissance et état nutritionnel

Les auteurs s'accordent pour dire que c'est principalement pour la croissance et l'état nutritionnel que les données sur les bénéfices du DN sont les plus convaincantes. Cette conclusion se base surtout sur les résultats de l'essai clinique américain, mais également sur le fait que la majorité des résultats dérivant des études de cohortes ou des données de registres vont dans le même sens^[11-13;16]. Seul l'essai clinique britannique ne contribue pas à

démontrer un effet préventif sur la malnutrition chronique. De plus, Grosse et collaborateurs (2004)^[16] (et la HAS sur la base de ce rapport^[11]) soulignent que, vu l'association (indépendante du DN) de meilleures mesures anthropométriques avec la réduction de la mortalité dans certaines études, la prise en charge nutritionnelle précoce à la suite d'un DN pourrait avoir un impact indirect sur la survie à long terme. Toutefois, ces résultats dérivent principalement d'analyses de données de registres américains et d'une étude britannique publiée en 1997 dont la qualité n'a pas été commentée. D'après le système de gradation des données *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT)^a, Grosse et collaborateurs (2004) accordent seulement un niveau 3 pour l'évidence concernant les bénéfices du DN sur la croissance et l'état nutritionnel. En effet, même si les principaux résultats dérivent d'un essai clinique de haute qualité, il s'agit d'issues portant sur les processus physiopathologiques (*disease-oriented outcomes*) et non d'issues reflétant directement le pronostic des patients (*patient-oriented outcomes*). Toutefois, les auteurs soulignent que la classification de cette issue n'est pas évidente et que l'évidence dérivant de l'essai du Wisconsin aurait été classifiée de niveau 1 si la taille selon l'âge, par exemple, avait été considérée comme une issue de type *patient-oriented outcome*^[16].

2. Développement cognitif

Les auteurs de KCE concluent que les bénéfices nutritionnels, notamment ceux en lien avec la prévention d'une déficience à long terme en vitamine E, pourraient améliorer la fonction cognitive, mais ils soulignent le fait que ces données sont généralement basées sur un faible nombre de patients^[12]. Sur ce point, les auteurs de la HAS estiment que les données probantes sont insuffisantes, vu qu'une seule étude s'est penchée sur le sujet^[11]. La revue Cochrane retient que, globalement, les résultats de l'essai clinique du Wisconsin ne montrent pas de bénéfices significatifs du DN sur l'état cognitif, mais indiquent que la malnutrition pourrait affecter la fonction cognitive^[13]. Grosse et collaborateurs (2004) considèrent que l'évidence dérivant de l'essai clinique du Wisconsin pour les patients ayant une déficience en vitamine E se classe au niveau 1 du système SORT, puisque le développement cognitif est considéré comme un *patient-oriented outcome*. Toutefois, ils soulignent la nécessité de réaliser plus de recherche pour évaluer l'impact du DN sur cette issue^[16].

3. Fonction respiratoire

La HAS considère que l'impact du DN n'est pas encore clair pour l'amélioration de la fonction respiratoire, vu les résultats contradictoires des études^[11]. Les revues Cochrane, KCE et celle de Grosse et collaborateurs (2004) soulignent le manque de preuves pour cette issue à partir de l'essai du Wisconsin et attribuent les résultats à la plus grande fréquence d'insuffisance pancréatique^[12;13;16], de mutations sévères^[12;13] et de colonisation bactérienne précoce^[12;13;16] dans le groupe dépistage par rapport à celui des témoins. Notons qu'au moment de dresser le bilan de l'impact du DN sur la fonction pulmonaire, les revues Cochrane, KCE et celle de Grosse et collaborateurs (2004) n'ont pas repris les résultats de l'essai clinique britannique. Par ailleurs, KCE souligne que les études de cohortes ayant examiné cette issue ne sont pas dénuées de limites^[12]. De plus, Grosse et collaborateurs (2004) précisent que la majorité de ces études de cohortes ont démontré des bénéfices pour

^a Davantage d'informations à cet égard sont fournies dans l'annexe 10.

les scores radiologiques, mais pas pour les mesures de la fonction pulmonaire^[16]. Toutefois, alors que Grosse et collaborateurs (2004) concluent que l'impact du DN sur le statut pulmonaire demeure incertain, les revues de Cochrane et de KCE semblent croire, malgré les bémols avancés, au potentiel du DN à améliorer l'état pulmonaire. Seule la position de KCE est justifiée par la multiplicité d'études de cohortes indépendantes reflétant en général une tendance qui appuie ce potentiel. Finalement, Grosse et collaborateurs (2004) mentionnent que même si l'essai du Wisconsin avait démontré un bénéfice du DN sur le plan pulmonaire, cette évidence n'obtiendrait que la cote 3 selon le système de gradation SORT puisqu'il s'agit d'un *disease-oriented outcome*.

4. Survie

La majorité des rapports^[11;12;16] soulignent la difficulté de documenter l'impact du DN sur la mortalité compte tenu du faible nombre de décès avant l'âge de 10 ans en lien avec une amélioration de la prise en charge des patients, et de la difficulté de réaliser des essais cliniques randomisés à large échelle et avec un suivi suffisamment long^[11;12;16;65]. En 2004, Grosse et collaborateurs ont considéré qu'il est difficile de se prononcer sur les bénéfices du DN à partir d'études individuelles et ont suggéré qu'une méta-analyse de données sur la survie de patients pourrait fournir des estimations plus robustes.

La HAS conclut que l'impact du DN sur la mortalité et l'espérance de vie n'est pas encore clair à cause de la faible puissance des études et en raison de leurs résultats contradictoires^[11]. KCE considère que, globalement, les études suggèrent que le DN diminuerait modestement la mortalité, bien que la puissance des études pour la mortalité avant 10 ans soit limitée par le faible nombre d'évènements^[12]. Grosse et collaborateurs (2004) octroient un niveau 2 pour les évidences dérivant d'études de cohortes et de l'essai clinique britannique, qui globalement suggèrent une réduction de 50 % ou plus des taux de mortalité dans les groupes dépistés^[16]. Ces auteurs soulignent cependant que le nombre absolu de décès durant l'enfance est faible et que la majorité des résultats individuels des études ne sont pas statistiquement significatifs. Dans une autre revue publiée en 2006, Grosse et collaborateurs ont souligné la difficulté de se prononcer sur les bénéfices du DN sur la mortalité liée à la FK, à cause de biais de publication, de la sous-documentation des décès en lien avec la FK (surtout dans les données dérivant de registres), de différences dans la prise en charge et du manque de signification statistique des résultats dans certaines études^[65]. Toutefois, la réduction estimée du nombre de décès liée au DN de la FK leur a semblé comparable à celle enregistrée ou extrapolée pour d'autres maladies génétiques, y compris l'anémie falciforme et la galactosémie^a. Ils considèrent que, chez les enfants sans IM, les résultats des études indiquent que, globalement, la différence absolue de risque cumulatif de mortalité jusqu'à 10 ans se situe entre 0 et 10 % et que les données du registre américain indiquent une petite différence dans le risque absolu de décès de l'ordre de 1,5 à 2 %.

^a Ces estimations dérivent d'analyses économiques et de données sur la mortalité publiées pour ces deux maladies.

5. Qualité de vie

L'évidence sur l'impact du DN sur la qualité de vie a été considérée non concluante dans les rapports qui se sont penchés sur cette issue^[11-13;16].

6. Avance de l'âge au diagnostic

Les bénéfices du DN sont considérés comme démontrés pour l'avance de l'âge au diagnostic^[11;12]. De plus, les auteurs estiment que l'avance de l'âge au diagnostic permet d'orienter les patients plus rapidement vers des centres de soins spécialisés et d'offrir aux familles un conseil génétique^[11;12].

7. Hospitalisation et intensité des traitements

La HAS conclut que l'impact du DN en termes de réduction du recours à l'hospitalisation (études contradictoires) et aux traitements (une seule étude) n'est pas encore démontré^[11]. Par contre, KCE et Grosse et collaborateurs (2004) considèrent que la majorité des études suggèrent que le DN allégerait le fardeau du traitement^[12] et le recours à l'hospitalisation^[12;16]. La revue de Grosse et collaborateurs (2004) octroie un niveau 2 pour la qualité de l'évidence en lien avec l'impact du DN sur le recours à l'hospitalisation, bien que les auteurs soulignent que l'essai clinique du Wisconsin ne corrobore pas ces résultats^[16].

8. Bénéfices pour les familles

Grosse et collaborateurs (2004) citent plusieurs avantages pour les familles d'enfants qui bénéficient du DN, comme l'élimination de l'errance diagnostique, l'utilisation de l'information génétique pour les choix reproductifs futurs et l'identification d'autres cas non diagnostiqués dans la fratrie^[16]. La HAS commente que le DN permet aux parents d'avoir accès au conseil génétique et au diagnostic prénatal^[11]. Cependant, la qualité de l'évidence pour ces divers bénéfices n'est pas commentée.

9.3.3.2 Conclusions globales

Globalement, les auteurs de la HAS considèrent que, en 2008, peu de bénéfices du DN sont formellement démontrés et que la décision d'instaurer un programme de DN pour la FK « relève plus de convictions scientifiques et d'un choix de société que d'un choix fondé exclusivement sur des preuves »^[11].

KCE considère que les bénéfices démontrés du DN seraient applicables en Belgique, mais que la balance entre les avantages et les inconvénients, liés par exemple aux diagnostics équivoques et à la détection d'hétérozygotes, ne pencherait en faveur des avantages que si le programme de DN se pliait à des critères de qualité stricts. Les auteurs formulent d'ailleurs plusieurs recommandations par rapport à ces critères de qualité, que nous aborderons dans la discussion^[12].

La revue Cochrane conclut que le DN de la FK entraîne des bénéfices sur la croissance et la prévention de la malnutrition, qui à son tour pourrait influencer l'état cognitif, et sur l'état pulmonaire au cours de la petite enfance^[13]. Les auteurs de cette revue soulignent que les études actuelles ne permettent pas de tirer de conclusions sur les bénéfices à long terme

pour la fonction respiratoire, car les résultats sont affectés par des facteurs confondants (état pancréatique et infections pulmonaires précoces). Finalement, ces auteurs mentionnent que la recherche sur les bénéfices du DN doit se poursuivre tout en accordant une attention particulière à la rigueur et aux défis méthodologiques; ils reconnaissent néanmoins que certains biais sont vraisemblablement inévitables.

Grosse et collaborateurs (2004) ont octroyé, toujours selon le système de gradation SORT, un grade de recommandation B pour le DN de la FK aux ÉU sur la base d'un niveau d'évidence 1 pour l'impact sur l'état cognitif, 2 pour l'impact sur la mortalité et le recours à l'hospitalisation, et entre 1 (résultats de l'essai clinique du Wisconsin) et 2 (études de cohortes) pour la croissance^{a[16]}. Ces auteurs ont considéré que l'évidence en faveur des bénéfices est « prépondérante » sur les risques du DN. Les risques potentiels relevés concernent les infections pulmonaires précoces, l'anxiété en lien avec les FP et l'incompréhension des conséquences du statut de porteur. Cependant, les auteurs avisent qu'une nette balance en faveur des bénéfices ne serait assurée que si toute une série de précautions sont mises en œuvre pour réduire la probabilité de survenue des inconvénients du DN. Ces précautions et les facteurs de succès d'un programme de DN seront abordés dans la discussion. Par ailleurs, les auteurs discutent du fait que les bénéfices du DN ne sont probablement pas également distribués pour tous les patients atteints de la FK. Ainsi, les enfants qui bénéficieraient le plus du DN sont ceux qui seraient en dessous des normes anthropométriques acceptées, ceux souffrant d'un déficit en micronutriments et ceux exposés à l'errance diagnostique malgré la sévérité de leur tableau clinique. Par contre, les enfants atteints de FK mais ayant une fonction pancréatique normale ou dont la maladie se manifeste par un IM bénéficieraient probablement moins du DN. Ainsi, ces auteurs pensent que la comparaison, dans la majorité des études, de moyennes d'issues ne permet pas d'apprécier correctement les bénéfices du DN.

^a Rappelons que ces auteurs ont exprimé certaines réserves à propos du système de gradation de l'évidence et des recommandations utilisé, tout en soulignant la difficulté de réaliser des essais cliniques randomisés pour évaluer le DN de maladies comme la FK.

10 CONTEXTE ACTUEL DU DIAGNOSTIC ET DE LA PRISE EN CHARGE INITIALE DES ENFANTS ATTEINTS DE LA FIBROSE KYSTIQUE AU QUÉBEC

Nous présentons dans ce chapitre un aperçu général des services offerts et des ressources disponibles au Québec dans les cliniques spécialisées en FK pour la clientèle pédiatrique et dans deux laboratoires réalisant des analyses moléculaires dans le cadre du bilan diagnostique de la maladie^a.

10.1 MÉTHODOLOGIE

Deux questionnaires ont été développés afin de documenter cette partie du rapport. Le premier a été adressé aux cliniques pédiatriques spécialisées dans la prise en charge d'enfants atteints de FK. La recension de ces cliniques s'est faite sur la base des informations figurant dans le *Manuel des ressources destinées à la collectivité FK* de FKQ. Huit^b cliniques desservant une clientèle pédiatrique sont identifiées dans le document. Toutefois, lors des démarches visant à présenter l'étude aux cliniques concernées, on nous a informés que celle du Centre de santé et de services sociaux (CSSS) de Gatineau n'est plus en activité depuis deux ans; la clientèle de son bassin de desserte est maintenant prise en charge à Ottawa. Les sept autres cliniques identifiées sont le Centre hospitalier régional de Rimouski, le Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), le Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, le Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, l'HME, le CSSS de Rouyn-Noranda et le Complexe hospitalier de la Sagamie (Hôpital de Chicoutimi).

Les objectifs de ce questionnaire étaient de documenter :

1. la structure administrative et l'organisation générale des cliniques;
2. l'organisation des soins et des services offerts aux enfants atteints de FK ainsi qu'à leurs parents;
3. les procédures usuelles et actuelles de diagnostic sur symptômes et de prise en charge pour la clientèle pédiatrique;
4. les procédures usuelles et actuelles de dépistage prénatal et familial (en cascade);
5. les enjeux en lien avec les procédures actuelles de diagnostic et de prise en charge précoces de la FK et les options potentielles pour y faire face.

Les infirmières coordonnatrices de chacune des cliniques ont été contactées par téléphone afin de présenter l'étude et susciter leur participation. Cette prise de contact s'est étendue de la fin du mois de juin au début du mois d'août, l'enquête coïncidant avec la période de vacances. Toutes ont accepté de participer. Deux de ces cliniques n'ont toutefois pu compléter l'exercice à temps, mais une de celles-ci a pu fournir des réponses à certaines questions (elles sont intégrées dans la présentation des résultats). Les infirmières

^a Il n'a pas été possible de contacter les laboratoires biochimiques offrant le TS qui ne sont pas en lien avec les cliniques spécialisées.

^b Il est à noter que trois autres cliniques (l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de l'Université Laval, la clinique de l'Hôtel-Dieu de Montréal et l'Institut thoracique de Montréal) n'ont pas été approchées, car elles desservent une clientèle composée exclusivement d'adultes.

coordonnatrices avaient la responsabilité de contacter les chefs de laboratoires réalisant le TS ou toute autre personne dans les cliniques spécialisées susceptibles de les aider à remplir le questionnaire.

Un deuxième questionnaire a été adressé aux deux principaux laboratoires réalisant le dosage de la TIR ou les analyses de biologie moléculaire pour la FK, soit celui de l'HME et celui du CHUQ. Les objectifs de ce questionnaire étaient de documenter :

1. la structure administrative et l'organisation générale des laboratoires;
2. les différents tests offerts par le laboratoire pour le diagnostic de la FK chez les nouveau-nés et les enfants en général;
3. les protocoles utilisés dans le cadre d'investigations diagnostiques, du dépistage prénatal et du dépistage familial (en cascade);
4. les principaux enjeux en lien avec l'offre des services diagnostiques et les options potentielles pour y faire face.

Les directeurs des deux laboratoires ont été invités en personne à participer à l'exercice et ont accepté de le faire.

Ces deux questionnaires auto-administrés ont été développés à partir des principaux enjeux en lien avec le dépistage, le diagnostic et la prise en charge précoces de la FK recensés à partir de la revue de la littérature. Compte tenu des délais, il a été impossible de les pré-tester. Plusieurs questions ont conséquemment prêté à des interprétations divergentes. De plus, la longueur des questionnaires a fait en sorte que certaines parties ont été moins bien remplies. On peut considérer toutefois qu'à défaut d'être exhaustif le portait dégagé à partir de l'information fournie donne un aperçu général de la situation^a.

Le tableau suivant donne un aperçu du volume de clientèle dans les six cliniques répondantes.

Tableau 9 Volume de clientèle dans les cliniques spécialisées en FK au Québec pour l'année 2011

Clinique	Nb de patients < 18 ans	Nb de patients 18 ans et +	Nb de patients total
A	120	-	120
B	203	-	203
C	?	?	82
D	9	24	33
E	16	19	35
F	75	-	75

^a Les résultats dérivant de ces enquêtes présentés dans ce chapitre respectent les règles de l'anonymat pour les cliniques pédiatriques mais pas pour les laboratoires étant donnée le nombre limité de ces derniers. Un consentement à cet effet a été toutefois obtenu auprès des directeurs des laboratoires du CHUQ et de l'HME.

10.2 ORGANISATION GÉNÉRALE DES LABORATOIRES ET DES CLINIQUES

10.2.1 Affiliation

Les deux laboratoires sont situés dans des centres hospitaliers universitaires. C'est aussi le cas de quatre des cliniques spécialisées. Le rattachement départemental a été précisé pour cinq cliniques : pédiatrie (n = 3), pneumologie pédiatrique (n = 1) et programme cardiopulmonaire dans un hôpital desservant une clientèle d'enfants et d'adultes (n = 1).

10.2.2 Agréments

Les deux laboratoires ont été inspectés et ont reçu l'agrément d'Agrément Canada à l'automne 2010. Selon un laboratoire, ces audits sont effectués tous les trois ans, à moins que des déficiences importantes soient relevées. Un des deux laboratoires a, de plus, reçu un agrément du *Clinical Laboratory Improvement Amendments* (CLIA) en 2007 (reconduit lors de la dernière visite au laboratoire en 2008).

Toutes les cliniques répondantes sont « accréditées » par FKC. Selon deux cliniques, des visites d'accréditation sont effectuées tous les cinq à sept ans. Une clinique a précisé que la visite comprend un examen des lieux et une rencontre avec chaque intervenant de la clinique, et aboutit à la production d'un rapport d'accréditation. Ce processus d'accréditation sert essentiellement à valider l'admissibilité des cliniques aux subventions offertes par FKC. L'utilisation du terme accréditation peut toutefois prêter à confusion, car seul un organisme comme Agrément Canada a autorité pour accréditer une organisation médicale canadienne. De plus, Agrément Canada ne délègue pas son autorité.

10.2.3 Financement

Toutes les cliniques sont financées, d'une part, à partir du budget de leur établissement respectif et, d'autre part, à partir de fonds provenant de FKC. Seulement deux cliniques ont précisé à quoi ces derniers fonds sont utilisés^a. En plus de subventions de recherche, FKC octroie de l'aide financière aux cliniques pour subvenir aux besoins des parents, par le recrutement de personnel par exemple. Les autres sources de financement mentionnées incluent des « dons » de compagnies pharmaceutiques qui sont alors utilisés pour financer la formation et/ou l'achat d'équipements spécialisés (n = 2 cliniques), des sommes de donateurs (particuliers ou entreprises privées) qui permettent l'achat d'équipements et de fournitures (n = 1) et/ou des subventions de recherche (n = 1).

Le financement des deux laboratoires dépend exclusivement du budget de leur établissement.

^a Dans un cas, l'argent sert à payer le salaire de l'infirmière coordonnatrice et des frais de formation. Dans l'autre, les fonds couvrent les frais d'inscription, de transport et d'hébergement pour assister aux congrès nord-américain ou européen sur la FK et à la journée provinciale sur la maladie.

10.2.4 Dotation en ressources et formation

10.2.4.1 Cliniques

Globalement, les six cliniques répondantes ont la configuration de base suivante avec des variations minimales (voir tableau 1 de l'annexe 13) :

- Un directeur/coordonnateur (pédiatre) responsable de la gestion administrative et du fonctionnement clinique.
- Une infirmière coordonnatrice qui agit comme personne-ressource auprès des patients et des divers intervenants. Elle est généralement responsable de l'enseignement qui doit être prodigué aux parents et, dans la mesure du possible, à d'autres membres de la famille qui pourraient prendre la relève dans les cas où les parents ne sont pas disponibles (travail, voyage, etc.) ou pour leur donner un peu de répit. Elle assure le suivi téléphonique et l'organisation des rendez-vous.
- Pédiatres (de un à trois selon les cliniques), dont certains avec une sur-spécialisation (pneumologie, gastroentérologie...).
- Pneumologues (là où la sur-spécialisation en pneumologie pédiatrique n'est pas disponible).
- Physiothérapeute, pour enseigner les techniques de dégagement des voies respiratoires et dispenser les soins au besoin.
- Nutritionniste/diététiste, pour assurer le suivi nutritionnel et l'enseignement aux parents et à la famille.
- Travailleur social, pour aider le patient et sa famille à faire face aux répercussions sociales, affectives et psychologiques de la maladie; il aide aussi la famille dans les démarches nécessaires pour obtenir de l'aide financière.
- Inhalothérapeute, pour effectuer les tests de fonction respiratoire, prodiguer de l'enseignement au patient et à sa famille, et vérifier l'entretien et l'utilisation d'équipements comme les nébuliseurs et les compresseurs.

D'autres professionnels sont également disponibles, le plus souvent sur référence (tableau 1 de l'annexe 13) :

- Gastroentérologue
- Endocrinologue
- Pharmacien
- Microbiologiste et infectiologue
- Conseiller en génétique
- Oto-rhino-laryngologiste
- Psychologue/Psychiatre

Tout le personnel habituel des cliniques participe à des activités de formation continue. Chaque année et à tour de rôle, une des cliniques organise la Journée provinciale de la FK, qui offre des conférences et un lieu d'échanges entre les professionnels concernés. Toutes les cliniques sont aussi représentées au congrès annuel nord-américain et, pour deux cliniques au moins, au congrès européen. Une clinique a déclaré également que les pneumologues assistent à une conférence annuelle organisée par FKC. Par ailleurs, deux centres organisent pour les professionnels, lors des journées de clinique FK, des formations didactiques ou des présentations sur des nouveautés, l'état d'un patient et/ou la conduite à tenir pour des cas particuliers.

Les cliniques disposent de certaines ressources matérielles ou y ont accès (quatre cliniques ont rempli cette section du questionnaire). Ces ressources sont :

- Clinique A : service d'imagerie médicale complet (tomodensitométrie, radiologie, ostéodensitométrie...), matériel informatique (un ordinateur par intervenant; notes informatisées), bureaux de consultation (n = 5), laboratoire de physiologie respiratoire incluant spirométrie et oscillation forcée;
- Clinique B : service d'angiographie et appareils pour test de fonction pulmonaire;
- Clinique C : compresseur pour nébulisation et « frequencer », qui peut remplacer le *clapping* pour le drainage bronchique;
- Clinique D : appareil de spirométrie.

10.2.4.2 Laboratoire

Les deux laboratoires sont dirigés par un médecin détenant une expertise en génétique moléculaire et/ou en biochimie clinique, assisté d'autres médecins ou professionnels détenant aussi cette expertise, de spécialistes en sciences biologiques, de technologues médicaux et de personnel pour le soutien administratif et le travail de bureau.

Le matériel qu'on y trouve comprend les appareils à *polymerase chain reaction* (PCR) (n = 2), les appareils automatisés d'extraction d'ADN (n = 2), des équipements pour des gels d'acrylamide (n = 1), un Luminex 100 (n = 1) et un séquenceur ABI3130 (n = 1). Les besoins potentiels d'équipements supplémentaires sont énoncés à la dernière section de ce chapitre.

10.3 LE DIAGNOSTIC DE LA FK AU QUÉBEC

10.3.1 Démarches diagnostiques : étapes, acteurs concernés, délais et communication des résultats

Une seule clinique a indiqué suivre un protocole de confirmation diagnostique sans fournir de précisions là-dessus. Les cinq autres répondants ont résumé, de manière variable, les grandes étapes de confirmation diagnostique appliquées, les délais de réalisation et les acteurs concernés par chacune des étapes ainsi que les modalités de communication des résultats. Les réponses détaillées des cliniques sont présentées dans le tableau 2 de l'annexe 13.

Généralement, la démarche diagnostique débute par la réalisation de 2 TS à des dates distinctes. Le délai pour réaliser le premier test est très variable dans les trois cliniques ayant précisé l'information : 12-24 heures, 1-2 semaines et 8-10 semaines, respectivement. Celui pour la réalisation du 2^e TS est de 24 heures pour une clinique, de 7 jours pour une autre et non précisé pour les autres centres (dont un offre le TS une journée par semaine seulement). Tous les tests sont réalisés par le personnel de laboratoire des centres hospitaliers auxquels les cliniques sont rattachées.

Il semble que l'annonce des résultats du TS aux parents soit faite, selon les régions, soit par le médecin traitant, soit par le personnel de la clinique (nous n'avons pas d'information précise sur ce sujet pour trois cliniques). Une seule clinique a précisé que le délai pour transmettre ces résultats est d'une semaine. Finalement, la prise en charge de l'enfant dans la clinique FK débute moins d'une semaine après le 1^{er} TS dans une clinique et le jour même de l'examen dans une autre clinique.

L'analyse de l'ADN figure toujours parmi les autres tests pratiqués pour la confirmation diagnostique. Une clinique a précisé que ce test est demandé d'emblée si le poids de l'enfant ne permet pas de réaliser le TS. Les délais de traitement pour l'analyse moléculaire rapportés par quatre répondants étaient variables (20 jours, 3-4 mois, 5-6 semaines et 4-5 semaines, respectivement). Deux cliniques ont brièvement décrit les moyens de communication des résultats. Dans les deux cas, c'est le personnel de la clinique FK qui se charge de contacter les parents du patient. Une clinique a en plus précisé que la communication se fait par téléphone ou lors d'un rendez-vous en génétique. Quatre centres ont rapporté avoir parfois recours au séquençage complet du gène CFTR, essentiellement si aucune mutation n'est détectée par le panel initial. Les prélèvements sont alors envoyés à l'extérieur du Québec. Une seule clinique a indiqué un délai de traitement d'environ un mois pour les analyses réalisées à l'extérieur du Québec.

Quatre répondants ont listé le dosage de la TIR parmi les tests de confirmation diagnostique et l'un d'entre eux a précisé que le délai moyen de traitement est de deux jours.

Finalement, aucune clinique ne procède au dosage de protéines dans le méconium ou à la mesure de différence du potentiel nasal. Par contre, un centre demande le dosage de la PAP avec un délai de traitement moyen de un mois.

10.3.2 Tests

10.3.2.1 Le dosage de la TIR

Le dosage de la TIR dans le sang n'est réalisé qu'au CHUQ. Une centaine de tests est réalisée chaque année. Les demandes proviennent généralement de pédiatres néonatalogistes et de médecins généticiens lorsqu'il y a une suspicion de FK chez un nouveau-né. Le test est effectué soit sur le papier buvard de DN, soit sur un nouveau prélèvement.

10.3.2.2 Les tests d'ADN

Les tests d'ADN sont réalisés à la fois au CHUQ et à l'HME, mais les protocoles et le spectre des mutations recherchées diffèrent.

1) Protocole et méthodes du CHUQ :

Au CHUQ, c'est le laboratoire de diagnostic moléculaire du service de biochimie relevant du département de biologie médicale qui effectue les tests ADN en lien avec la FK. Le protocole analytique cible cinq mutations (delF508, 621+1G>T, A455E, 711+1G>T, 3199del6)^a et se base sur une amplification allèle-spécifique par Technique d'Amplification des Acides Nucléiques (TAAN) avec quatre réactions indépendantes (deux paires d'amorces différentes par allèle testé : deux paires d'amorces pour chaque allèle normal, deux paires d'amorces pour chaque mutation), effectuées dans des tubes différents afin de minimiser le risque de perte allélique artéfactuelle. L'analyse est réalisée dans un cadre diagnostique ou de dépistage de porteurs anténatal ou en cascade, à la suite de la découverte d'un cas index dans la famille. Ce panel de cinq mutations a une sensibilité de 92,5 % pour les mutations connues de FK parmi la clientèle clinique du RUIS Laval, et de plus de 95 % pour la clientèle du SLSJ. La grande majorité des échantillons analysés au CHUQ proviennent du SLSJ et le suivi des individus identifiés (conseil génétique et investigation supplémentaire des parents) est effectué par le médecin requérant et son équipe.

Le laboratoire a effectué 1634 analyses en 2011-2012 pour des mutations individuelles (nombre d'individus testés = 405), dont plus de 90 % réalisés pour le dépistage de porteurs. Les délais moyens pour les analyses de l'ADN pour la FK sont de 18 jours (moins de 14 jours pour les urgences). Cependant, divers modes de fonctionnement sont appliqués (sur la base d'ententes avec les établissements demandeurs) selon l'urgence de la requête et, dans certains cas (exemple : diagnostic prénatal), les résultats peuvent être disponibles 48 heures après réception de l'échantillon.

Les grandes étapes de la procédure d'analyse sont les suivantes :

- Réception de l'échantillon et saisie de la requête dans le système informatique du laboratoire (SIL); Vérification de la conformité de l'échantillon et de la requête. S'il y a lieu, selon le type de non-conformité, l'analyse pourrait être : i) effectuée avec un commentaire de non-conformité; ii) retardée en attente d'information complémentaire; ou iii) refusée avec demande d'un nouvel échantillon et/ou une nouvelle requête;
- Allocation d'un numéro identifiant de laboratoire unique;
- Séparation de l'échantillon en différents aliquotes permettant une reprise de l'analyse à partir du spécimen initial;
- Extraction de l'ADN automatisée pour un aliquot;
- Vérification de la qualité et quantité de l'ADN purifié;

^a Les requérants (génétiiciens, pneumologues, gastroentérologues ou pédiatres) peuvent demander de rechercher les cinq mutations ou les trois premières uniquement. Cette façon de faire a été établie suite à des consultations avec les généticiens et cliniciens prescripteurs préalables au démarrage du service.

- Analyse TAAN en regroupant les échantillons par réaction analytique (mutation à tester et paire d'amorces);
- Validation technique des résultats bruts de l'analyse TAAN selon des critères préétablis de qualité, et préparation des documents pour l'interprétation;
- Interprétation, validation et saisie des résultats par un médecin de laboratoire (ayant une formation complémentaire en génétique moléculaire humaine) avec génération automatique d'un rapport standardisé par le SIL;
- Les résultats sont transmis au médecin requérant (ou au laboratoire expéditeur) par la poste, ou par télécopie vers un local sécurisé pour les demandes urgentes. Le laboratoire inclus des contrôles de qualité interne^a pour chaque série d'analyse et participe au programme de contrôle de qualité externe de biologie moléculaire du College of American Pathologists (CAP);
- Archivage des échantillons pendant six mois^b. Certains échantillons ayant des génotypes particuliers sont conservés pour une période plus longue à des fins de contrôle de qualité interne ou de validation technique.

Les erreurs pré-analytiques, analytiques (< 1 %) et post-analytiques (< 1 %) sont comptabilisées et documentées. Les erreurs pré-analytiques semblent être les plus fréquentes et surtout en lien avec l'identification inadéquate de l'échantillon. Le laboratoire, qui a reçu l'agrément de l'organisme Agrément Canada, applique un protocole d'incident/accident.

2) Protocole et méthodes de l'HME :

a) Indications et mutations recherchées

C'est dans le laboratoire de biologie moléculaire de l'HME que sont principalement réalisés les tests moléculaires lors du bilan diagnostique de FK chez les jeunes enfants. Le volume de tests demandés est de 160 par année environ. De plus, près de 5 000 tests (pour environ 2 000 patients) y sont effectués dans le cadre d'un dépistage de porteurs. Les délais de traitement sont d'environ 3 à 5 jours pour les tests de diagnostic prénatal, de 15 à 20 jours pour des tests considérés prioritaires (femmes enceintes et enfants de moins de 2 ans) et de 4 à 8 semaines pour le reste des cas. Le protocole analytique suivi est décrit ci-dessous :

- Analyse de la mutation **delF508**, qui représente entre 60 % et 70 % des mutations CFTR chez les Canadiens français et 70 % chez les Caucasiens.
- Si le patient est homozygote pour cette mutation, un diagnostic de FK est confirmé. Les parents sont néanmoins testés afin de confirmer que le patient a réellement deux copies de cette mutation et non une copie de **delF508** associée à une délétion exonique en trans (dans l'autre allèle).

^a Contrôles de qualité internes des trois génotypes pour chaque mutation testée et pour chaque série; contrôle sans ADN (« no template ») pour chaque série; et contrôle de la réaction TAAN.

^b Le sang total est entreposé dans une pièce sécurisée à -20 °C durant 6 mois après l'analyse. L'ADN est entreposé dans une pièce sécurisée à 4 °C durant 6 mois après l'analyse. Une utilisation subséquente des échantillons peut avoir lieu uniquement pour des fins d'analyses supplémentaires prescrites par le médecin requérant, de reprise, de contrôle de qualité interne ou de validation.

- Si le patient est hétérozygote ou non porteur de la mutation **delF508**, les investigations se poursuivent avec la mutation canadienne-française **p.S489X** et un panel de 71 autres mutations.

La liste complète des mutations est la suivante : **delF508**, **p.I507del**, **621+1G>T**, **p.A455E**, **3849+10kbC>T**, **1717-1G>A**, **p.W1282X**, **p.G542X**, **p.R560T**, **p.N1303K**, **p.G85E**, **p.R553X**, **394delTT**, **p.M1101K**, **p.R117H**, **p.G551D**, **p.Y122X**, **p.S1255X**, **1898+1G>A**, **p.R347H**, **3876delA**, **2183AA>G**, **2184delA**, **p.V520F**, **2307insA**, **3905insT**, **711+1G>T**, **2789+5G>A**, **p.A559T**, **1078delT**, **p.Y1092X**, **3120+1G>A**, **p.S549N**, **p.R334W**, **p.R1162X**, **p.S549R**, **p.R347P**, **3659delC**, **1898+5G>T**, **dele2,3**, **p.E60X**, **p.R75X**, **405+3A>C**, **406-1G>A**, **444delA**, **p.R117C**, **p.G178R**, **p.L206W**, **935delA**, **p.F311del**, **p.G330X**, **p.R352Q**, **p.S364P**, **p.G480C**, **p.Q493X**, **1677delTA**, **1812-1G>A**, **p.G622D**, **2055del9insA**, **2143delT**, **p.K710X**, **p.Q890X**, **2869insG**, **3120G>A**, **3199del6**, **p.R1066C**, **p.W1089X**, **p.D1152H**, **p.R1158X**, **3791delC**, **p.S1196X**, **p.S489X**.

Selon les responsables du laboratoire, cette liste est basée sur les recommandations de l'ACMG et de l'American College of Obstetricians and Gynecologists. Ces recommandations concernent la recherche de 23 mutations du gène CFTR identifiées comme étant les plus fréquemment répertoriées chez les patients avec FK, ainsi que 49 mutations additionnelles les plus fréquemment identifiées dans la population mondiale. À partir de ce panel, le taux de détection atteint plus de 95 % chez les Canadiens français originaires du Saguenay et chez les Juifs Ashkenazi, 90 % chez les Canadiens français et les Caucasiens, 83 % chez les Américains hispaniques, 77 % chez les Afro-Américains et 55 % chez les Américano-Asiatiques (communication personnelle du D^r A. Ruchon; août 2011).

Pour le dépistage de porteurs anténatal et en cascade, seules les mutations préalablement décelées chez les parents ou les membres de la famille sont testées. Si le patient référé n'est pas porteur de la mutation familiale, une analyse complémentaire sera réalisée en fonction de l'origine ethnique du patient. Par exemple, si le patient vient du SLSJ ou de Charlevoix, l'analyse de la mutation familiale sera complétée par un panel de cinq mutations (**delF508**, **621+1G>T**, **A455E**, **711+1G>T**, **3199del6**). Ces mutations détecteraient plus de 94 % des mutations chez les individus originaires du SLSJ et 90 % chez les personnes originaires de Charlevoix (communication personnelle du D^r A. Ruchon; août 2011). S'il s'agit d'un Canadien français des autres régions du Québec ou d'un Caucasien, l'analyse portera sur **delF508**, la mutation la plus fréquente dans cette population. Si la mutation familiale n'est pas connue, l'analyse portera sur le panel de 72 mutations directement. Le dépistage des porteurs est aussi offert avec le panel de 72 mutations pour les indications suivantes :

- chez les parents d'un fœtus pour lequel l'échographie obstétricale a décelé des signes associés à la FK (intestins hyperéchogènes, IM, calcifications intra-abdominales et hépatiques);
- chez les couples consanguins;
- chez une personne dont les antécédents familiaux sont inconnus (adoption) ou chez les conjoints de porteurs connus.

b) Organisation générale des procédures, de la réception à la transmission des résultats

Cette section présente plus en détail les procédures en place pour réaliser les tests d'ADN à l'HME :

- 1) Réception de l'échantillon, de la requête et du formulaire de consentement par un technologiste du laboratoire. Si l'échantillon n'est pas conforme (par exemple, sang dans des tubes non-EDTA, culture cellulaire non confluente) ou qu'il n'est pas accompagné d'une requête adéquatement remplie, il ne sera pas traité. Le médecin ou le laboratoire requérant sera contacté, et le test retardé.
- 2) Transfert des requêtes au secrétariat du laboratoire pour vérification des informations (type d'analyse demandée, indications cliniques, présence d'histoire familiale avec arbre généalogique complété), suivi de l'entrée des données du patient dans la base de données du laboratoire et allocation d'un numéro d'identification unique du laboratoire. Cette étape est critique pour la détermination des panels de mutations à tester.
- 3) Une fois le numéro d'identification du laboratoire attribué, l'extraction de l'ADN est réalisée par un technologiste, et la liste de tests à réaliser pour le patient est établie et vérifiée par un des directeurs du laboratoire.
- 4) Le processus analytique peut donc commencer. Les échantillons sont regroupés par type de mutation à tester.
- 5) Le technologiste responsable d'un test interprète ses résultats, qui sont aussi parallèlement interprétés et validés par un des directeurs.
- 6) Lorsque tous les résultats sont disponibles, le directeur les analyse puis rédige, avec l'aide d'adjointes administratives, le rapport final, qui est validé et signé par deux directeurs avant d'être envoyé au médecin requérant, qui transmet les résultats au patient.

Les résultats urgents sont envoyés par télécopie vers un local sécurisé, et les autres sont envoyés par la poste uniquement aux médecins et/ou conseillères en génétique (et/ou infirmières) dont le nom est spécifié sur la requête.

Contrôle de qualité externe – Le laboratoire participe depuis six ans au programme de contrôle de qualité du CAP, qui a lieu deux fois par année pour les tests de la FK.

Contrôle de qualité interne – Le laboratoire possède un système de vérification du transfert des échantillons sanguins lors de l'étape d'extraction d'ADN, ainsi que lors des transferts d'ADN au moment de la réalisation des diverses techniques, pour prévenir les erreurs d'échantillonnage. Chaque test est réalisé avec les contrôles positifs et négatifs adéquats et accompagné d'un contrôle pour la contamination.

Le manque d'information lors d'une requête de test pour histoire familiale de la FK est fréquent (environ 5 % des demandes). Les erreurs pré-analytiques composent < 1 %, soit le même pourcentage que pour les erreurs analytiques et post-analytiques. Moins de 1 % des échantillons d'ADN sont inadéquats; dans ce cas, le médecin ou le laboratoire requérant sont prévenus, et un nouvel échantillon est demandé.

Les échantillons d'ADN sont conservés pour un minimum de cinq ans. Les résultats des tests sont conservés pendant 10 ans au laboratoire. Le diagnostic final est versé dans le dossier médical des patients et conservé indéfiniment dans la base de données du laboratoire.

10.3.2.3 Le Test de sudation

Cette section fournit des informations sur les pratiques en lien avec le TS dans les laboratoires de biochimie rattachés aux cliniques spécialisées. Le nombre de répondants a varié d'une question à une autre pour la section du questionnaire recueillant ces informations.

Tel qu'indique le tableau ci-dessous, les valeurs seuils du TS varient d'une clinique à l'autre :

Tableau 10 Valeurs seuils pour le TS appliquées dans les cliniques spécialisées en FK au Québec

Clinique	Test négatif	Zone grise	Test positif
A	< 35 mmol/l	[35 – 60] mmol/l	> 60 mmol/l
B	< 35 mmol/l	[35 – 60] mmol/l	> 60 mmol/l
C	< 30 mmol/l si < 6 mois	[30 – 60] mmol/l si < 6 mois	> 60 mmol/l
C	< 40 mmol/l si > 6 mois	[40 – 60] mmol/l si > 6 mois	> 60 mmol/l
D	< 40 mmol/l	[40 – 60] mmol/l	> 60 mmol/l
E	< 60 mmol/l	[60 – 80] mmol/l	> 80 mmol/l
F	?	?	?

Le nombre annuel de TS réalisés varie énormément d'une clinique à l'autre, avec 3 à 5, 140, 150, 360, 1 000 et 1 100 tests, respectivement^a. Ainsi, seul un laboratoire effectue un nombre de TS en dessous du volume minimal de 50 tests par année requis pour maintenir une expertise suffisante selon les guides de pratiques (rappelons qu'il est question des laboratoires en lien avec des cliniques spécialisées; les procédures peuvent être différentes dans les établissements ne disposant pas d'une telle clinique).

Les procédures usuelles appliquées du prélèvement de l'échantillon jusqu'à la transmission des résultats ont été décrites dans deux questionnaires et étaient à peu de chose près identiques :

- Préparation du patient et stimulation de production de la sueur (un laboratoire précise : par iontophorèse);
- Durée de collecte de la sueur de 30 minutes dans les deux cas^b;

^a Il est à noter que pour un laboratoire cette donnée est précisée pour une année de calendrier (2010-2011), alors que pour les autres une moyenne approximative par année est fournie.

^b La durée de l'ensemble des procédures est de 50 minutes pour un laboratoire et variable entre 117 et 127 minutes pour l'autre laboratoire.

- Préparation de l'appareil (chloridomètre) pour dosage des ions chlorures dans la sueur (contrôle de qualité interne, étalonnage) (donnée fournie par un laboratoire);
- Dosage des chlorures dans la sueur. Un laboratoire précise que le dosage est réalisé en double si la quantité de la sueur le permet;
- Calcul (donnée fournie par un laboratoire);
- Une reprise du test est demandée si le volume de sueur est inférieur à 10 ml ou si le résultat du dosage est supérieur à la valeur seuil (donnée fournie par un laboratoire);
- Saisie des résultats (donnée fournie par un laboratoire);
- Dans les deux laboratoires, si le résultat est supérieur à la valeur seuil, le médecin ou l'infirmière de la clinique spécialisée en est immédiatement avisé.

Cinq des six questionnaires fournissent des informations concernant les ressources humaines engagées dans le TS. Les procédures sont généralement effectuées par le technologiste médical du laboratoire (n = 4 laboratoires). La participation des biochimistes cliniques (n = 2 laboratoires) et de médecin biochimiste (n = 1 laboratoire) a été signalée.

Le matériel utilisé est le suivant (cette information est partiellement disponible pour quatre laboratoires) :

- Appareils d'induction et de collecte de la sueur (4 laboratoires);
- Appareil pour dosage des chlorures dans la sueur (3 laboratoires);
- Réactifs pour stimulation de la sueur et dosage du chlore (2 laboratoires).

Quatre répondants font état de contrôle de qualité interne, et trois laboratoires mentionnent participer au programme de contrôle de qualité externe par le CAP; deux de ces derniers ont précisé que ce contrôle est réalisé au rythme de trois fois par année.

Trois laboratoires confirment comptabiliser les erreurs pré-analytiques, analytiques et post-analytiques, mais ne peuvent nous produire de statistiques à cet effet. Un autre laboratoire ne comptabilise pas ce genre d'erreur, alors que deux autres n'ont pas fourni de réponses claires.

Le pourcentage d'échantillons avec un volume de sueur insuffisant ou avec tout autre problème qui fait en sorte que l'échantillon est inadéquat varie entre 2,7 % et 3 % dans trois cliniques et entre 5 % et 6 % pour la quatrième clinique qui a fourni l'information. Pour les deux autres laboratoires, ce pourcentage n'était pas connu. Dans tous les cas, une reprise du test est faite si le prélèvement est perdu ou inutilisable.

Aucun laboratoire ne conserve les échantillons; les résultats du test sont inscrits au dossier du patient.

10.4 PRISE EN CHARGE DE LA FK AU QUÉBEC

10.4.1 Démarches de prise en charge : étapes, acteurs concernés et délais dans la prise en charge des enfants atteints

Cette section du questionnaire a été remplie de façon variable quant au niveau de détails et à la nature des informations fournies. Deux cliniques ne l'ont pas remplie. Les réponses détaillées des quatre autres centres sont présentées dans le tableau 3 de l'annexe 13. Dans deux cas, ces réponses reprenaient essentiellement l'énumération des étapes menant au diagnostic.

Globalement, il ressort de cela qu'aucune clinique ne dispose d'un protocole écrit de prise en charge et de traitement de la FK. À la suite du diagnostic, on procède en général à l'hospitalisation des patients afin d'effectuer un bilan clinique et paraclinique complet, d'offrir l'information, l'enseignement (physiothérapie respiratoire et nutrition) et le support (rencontre avec travailleur social) nécessaires aux parents et de planifier le suivi. La prise en charge semble être essentiellement la même pour les formes classiques et atypiques de la FK. Celle des formes équivoques dépendra du suivi clinique et des résultats d'examens complémentaires.

La fréquence des suivis et la durée moyenne des visites varient quelque peu d'une clinique à l'autre, comme le montrent les tableaux 11 et 12 :

Tableau 11 Fréquence des suivis et durée moyenne des visites pour les formes classiques dans les cliniques spécialisées du Québec, selon l'âge de l'enfant

Clinique	Fréquence (< 1an)	Durée (< 1 an)	Fréquence (1-2 ans)	Durée (1-2 ans)
A	1 mois	1 h 30	3 mois	1 h 30
C	1 mois	1 h 30	3 mois	1 h 30
B	1 mois jusqu'à 6 mois Tous les 2 à 3 mois ensuite	1 h à 3 h	3 mois	1 h à 3 h
D	3 mois	?	3 mois	?
E	3 mois	2 h à 3 h	3 mois	2 h à 3 h
F	?	?	?	?

Tableau 12 Fréquence des suivis et durée moyenne des visites pour les formes atypiques dans les cliniques spécialisées du Québec, selon l'âge de l'enfant

Clinique	Fréquence (< 1 an)	Durée (< 1 an)	Fréquence (1-2 ans)	Durée (1-2 ans)
A	2 à 3 mois	1 h 30	2 à 3 mois	1 h 30
C	1 mois	1 h 30	3 mois	1 h 30
B	1 mois jusqu'à 6 mois Tous les 2 à 3 mois ensuite	1 h à 3 h	3 mois	1 h à 3 h
D	3 à 6 mois	?	6 à 12 mois	?
E	?	?	?	?
F	?	?	?	?

10.4.2 Couverture des traitements

Les traitements sont généralement tous couverts par les divers régimes d'assurance publics et privés à l'exception :

- de certains suppléments nutritionnels et vitaminiques (n = 2 cliniques);
- de certains médicaments spécifiques [TOBI Podhaler, Hyper-Sal, Cayston (Aztréonam)] (n = 3);
- des compresseurs (n = 3);
- des nébuliseurs (n = 3);
- des appareils pour la physiothérapie respiratoire (n = 4).

10.4.3 Prévention et contrôle des infections dans les cliniques spécialisées

Les mesures de prévention des infections semblent assez semblables d'une clinique à l'autre, se basant principalement sur la désinfection des salles et des équipements entre chaque visite. Dans trois centres, chaque patient est dirigé vers une salle d'examen où il restera tout au long de sa visite; les intervenants s'y déplaceront à tour de rôle. Une clinique évite d'avoir une salle d'attente pour réduire le contact entre patients et remet même à la famille un téléavertisseur si une salle individuelle n'est pas prête à son arrivée. On porte une attention particulière aux patients porteurs de bactéries spécifiques (Cepacia, SARM) ou de germes multirésistants; ils sont alors vus soit en fin de journée de consultation (n = 1) et dans des lieux distincts, soit lors de journées spécifiques (n = 1). De même, si la clinique dessert à la fois une clientèle pédiatrique et adulte, les rendez-vous sont donnés à des journées différentes pour les deux clientèles (n = 2). Le port du masque est exigé s'il y a symptômes d'infection des voies respiratoires (n = 4). Des dépliants sur la prévention des infections sont également remis dans un centre.

10.4.4 Assurance qualité

Un programme d'assurance qualité ne semble en place que dans une clinique (si on excepte les visites d'accréditation de FKC). Il consiste en un sondage (questionnaire) remis au patient et traité par la Direction de la qualité, de la planification, de l'évaluation et de la performance de l'établissement, qui assure la rétroaction auprès de l'équipe soignante. Par ailleurs, une clinique utilise de façon informelle l'appréciation des parents sur les services dont ils bénéficient.

10.4.5 Rôle des parents et observance des traitements

Selon trois cliniques, les parents sont responsables d'administrer tous les traitements à domicile à l'enfant, surtout jusqu'à l'âge de 6 ans, après quoi leur rôle est perçu comme étant davantage d'encourager et de surveiller l'enfant dans sa prise en charge des traitements. Une clinique mentionne que certaines familles demandent de l'aide à leur CSSS local, à l'école ou au service de garde pour obtenir que certains traitements y soient faits. Dans un des centres, les parents participent aux traitements même au cours de l'hospitalisation.

Diverses méthodes sont appliquées pour encourager l'observance des traitements :

- Stimulation positive (pas de précisions; n = 1 clinique);
- Approche motivationnelle par la travailleuse sociale (n = 1);
- Valorisation des succès et des efforts (n = 2);
- Discussion approfondie des résultats des bilans complémentaires effectués et de la progression clinique de l'enfant (n = 2)^a;
- Simplification des traitements (n = 1);
- Visites rapprochées au besoin (n = 1);
- Fixation d'objectifs réalistes selon les capacités des patients et des familles (n = 1).

10.4.6 Services et information offerts aux parents

Aucune clinique ne semble utiliser des protocoles préétablis et standardisés pour l'offre des services et informations aux parents avant ou après la confirmation du diagnostic de FK. Les cliniques ne semblent pas avoir non plus de programme d'assurance qualité pour ces services.

Une clinique précise qu'aucun service n'est offert aux parents avant la confirmation diagnostique. La clientèle est donc généralement dirigée vers le site Internet de FKC et, à la demande des parents ou du médecin de famille, un document contenant des informations sur le TS est fourni. Dans d'autres cas, s'il s'agit d'un patient envoyé à la clinique par le médecin traitant sur la base de signes cliniques, le médecin de la clinique (et parfois l'infirmière) rencontre les parents pour leur fournir des informations concernant le TS (n = 2), les procédures pour confirmer le diagnostic (n = 1), la maladie (n = 2), les différents diagnostics possibles (n = 1) et les éventuelles conséquences quant à la prise en charge de

^a Par exemple, une clinique utilise des graphiques et des tableaux pour la discussion des paramètres respiratoires et nutritionnels.

la santé de l'enfant (n = 1). Une clinique précise que le soutien pré-diagnostic vise essentiellement à répondre aux questions des parents. Cependant, deux centres semblent également offrir, au besoin, un conseil génétique et un soutien psychologique dès cette étape.

Après le diagnostic, les parents rencontrent en général les divers intervenants de la clinique FK, non seulement pour la prise en charge de l'enfant, mais également pour recevoir de l'information concernant la physiopathologie de la maladie (n = 3) et de l'enseignement sur la prise en charge de l'enfant (n = 3). Une clinique fournit aussi des renseignements sur les programmes gouvernementaux, et une autre offre à la famille un plan de soins et des documents de synthèse. Quatre cliniques ont spécifié offrir des services de conseil génétique^a le même jour que le TS dans un cas, ou dans un délai de 1 à 7 jours (n = 1) ou de 1 à 4 semaines (n = 1) dans d'autres cas (information non disponible pour une clinique). Un soutien psychologique (n = 3) et/ou une rencontre avec un travailleur social (n = 2) semblent être proposés au besoin. Une clinique précise que des visites à domicile par la physiothérapeute de la clinique sont offertes pour au maximum un an aux familles résidant à moins de 50 km de l'établissement.

Par ailleurs, quatre cliniques proposent le dépistage familial en cascade en recherchant, en général, les mêmes mutations que pour l'enfant atteint. L'offre est systématique pour les parents dans toutes les cliniques, mais une seule a précisé les délais pour accéder au service (2 à 3 semaines), et deux ont indiqué les délais pour l'obtention des résultats (1 et 4 mois, respectivement). Une clinique propose en plus ce dépistage à la fratrie dans un délai de 1 à 2 mois, et deux autres semblent le proposer aux autres membres de la famille, surtout ceux âgés de plus de 18 ans et/ou ceux désirant avoir des enfants.

10.5 LA GESTION DE L'INFORMATION

Une clinique n'a pas rempli cette section du questionnaire alors qu'une autre a seulement mentionné que l'implantation d'un système d'information est prévue. Un autre centre a indiqué que les paramètres des patients sont informatisés et disponibles pour le personnel de la clinique FK sans préciser le type de système d'information utilisé. Deux autres centres recueillent les données cliniques des patients et les consignent dans le système d'information central de l'établissement, généralement à chaque visite. Un de ces centres a précisé que les informations (données démographiques, résultats des tests, notes de consultations, visites au service des urgences...) sont accessibles aux professionnels de la santé concernés par le suivi du patient. Finalement, une clinique dispose d'un système d'information spécifique. Les données recueillies comprennent la date du diagnostic, le fil des événements ayant conduit au diagnostic, l'identification des mutations, le pédiatre assurant le suivi conjoint et les informations relatives à chaque visite à la clinique spécialisée (poids, taille, médication, signes cliniques, professionnels rencontrés...). Ces données sont compilées à chaque visite et également entre les visites, lorsque le patient se présente pour des cultures bactériologiques en consultation externe.

^a Il n'a pas été spécifié si ce sont les médecins de la clinique de FK ou des conseillères génétiques ou encore des généticiens qui offrent ce service.

Toutes les cliniques participent aussi à la collecte annuelle de données pour le RCDP, mis en place par FKC, après avoir obtenu le consentement des patients ou des parents.

Les deux laboratoires ont aussi un système d'information. Pour le premier, les résultats saisis sont compilés dans le système centralisé du laboratoire de l'établissement sous la responsabilité du Département des technologies de l'information. Les données colligées portent sur les volumes des tests et l'analyse de fréquence des mutations (pour des fins de contrôle et de validation).

Le deuxième laboratoire dispose d'une base de données indépendante du système informatique du laboratoire central (base de données Access). Les informations concernant les statistiques (type, volume de tests) sont colligées mensuellement et envoyées à l'administration centrale de l'hôpital et au MSSS (Gestlab). Les données relatives aux contrôles de qualité interne du laboratoire (temps de réponse, résultats) sont colligées périodiquement (de 3 à 6 mois) et évaluées par les directeurs du laboratoire. On souhaiterait toutefois migrer vers un système plus performant et polyvalent.

10.6 ENJEUX RELEVÉS PAR LES RÉPONDANTS

10.6.1 Ressources humaines

Un laboratoire fait état de difficultés, dans l'allocation des ressources, pour le recrutement de personnel en général et dans le recrutement de spécialistes en génétique moléculaire en particulier, et ce, en ce qui concerne les volets professionnel et technique. Pour le volet professionnel, l'Université McGill et, sous peu, l'Université de Montréal offrent une formation reconnue par le CCGM autant aux résidents en médecine qu'aux candidats au doctorat en sciences cliniques. Toutefois, seuls les résidents bénéficient d'un financement pour suivre cette formation. Pour le volet technique, on considère que la formation des technologistes médicaux offerte par les cégeps est incomplète et ne tient pas suffisamment compte des nouvelles techniques et technologies de génétique moléculaire. Une formation complémentaire spécialisée est offerte dans certaines provinces (Ontario, Alberta, Colombie-Britannique).

Un laboratoire soulève aussi le problème que pose le remplacement de personnel technique et administratif, surtout pour un congé de longue durée. Ces absences non compensées entraînent des délais supplémentaires pour le traitement des analyses moléculaires.

Par ailleurs, deux cliniques font état d'un manque potentiel de disponibilité de technologistes pour effectuer le TS advenant une augmentation du nombre de tests à réaliser. De façon plus générale, le fait que des professionnels associés à la clinique ne le soient qu'à temps partiel est considéré comme problématique dans quatre cliniques, dont une souligne les répercussions de ce problème sur la coordination des divers rendez-vous lors d'une même visite. Trois cliniques déplorent aussi le manque de disponibilité de services de psychiatrie/psychologie accessible à la clientèle; une clinique mentionne bénéficier du soutien d'une fondation lui permettant de répondre partiellement à ce besoin. D'autres répondants signalent le manque de conseillers génétiques (n = 2), de nutritionnistes à temps plein (n = 2), de physiothérapeutes (n = 1), de travailleur social (n = 1) et/ou de pharmacien

(n = 1). Un répondant juge insuffisants les budgets de formation alloués aux professionnels de la clinique.

10.6.2 Ressources matérielles

Pour les cliniques spécialisées, la pénurie de locaux disponibles est relevée par trois répondants, situation d'autant plus problématique si l'on tient compte de l'importance de prévenir les infections croisées entre patients. Deux cliniques mentionnent aussi le besoin d'acquérir de nouveaux appareils pour les TS, soit parce qu'ils sont désuets (1 clinique), soit parce que la demande est trop forte (1 clinique). Une autre clinique relève le besoin d'équipement pour réaliser des épreuves respiratoires du nourrisson. On fait état également d'un manque de matériel éducatif à jour en français (1 clinique) et de matériel directement accessible aux patients. On donne l'exemple des compresseurs, pour lesquels les parents doivent passer par leur CLSC ou par le distributeur.

En ce qui concerne les laboratoires, une modernisation du plateau technique est prévue d'ici un an au laboratoire du CHUQ, surtout pour améliorer le débit des analyses moléculaires offertes (appareil de génotypage multiplex et séquenceur automatique), ce qui entraînera par contre un besoin accru en ressources professionnelles spécialisées. Le laboratoire de HME est en attente de financement pour pouvoir procéder à l'acquisition d'équipements, dont certains viseraient à réduire les coûts de la détection de mutations familiales rares ou à améliorer l'efficacité de l'analyse de mutations individuelles (pyroséquenceur, séquenceur ABI3500, robot pour aliquoter les réactifs, machines à PCR supplémentaire). Ces fonds serviraient aussi au développement de nouveaux tests (par exemple : MLPA offert dans d'autres provinces, mais pas au Québec) et à la migration vers un système informatique plus performant.

10.6.3 Procédures de diagnostic et prise en charge

Parmi les enjeux relevés à ce chapitre, mentionnons la difficulté à réaliser le test de sudation chez les bébés pesant moins de 3 kg et/ou ayant moins de deux semaines de vie, à cause du faible volume de sueur produite (1 clinique). Un répondant juge nécessaire de standardiser la pratique du TS et de concentrer sa réalisation dans les cliniques spécialisées étant donné les faibles volumes de tests effectués à certains endroits et les variations importantes d'un établissement à l'autre dans les mécanismes de contrôle de la qualité. La nécessité de développer un système rigoureux d'assurance qualité est soulignée par la même clinique. Par ailleurs, deux cliniques déplorent les délais parfois longs pour la réalisation du TS et proposent comme solution la disponibilité d'un deuxième appareil (surtout pour éviter les délais en lien avec un bris prolongé du premier appareil) et de plus de ressources financières.

En ce qui concerne le dosage de la TIR, le laboratoire du CHUQ soulève le manque d'informations cliniques accompagnant la requête, ce qui limite la compilation des indications et l'interprétation des résultats, surtout en fonction de facteurs pouvant influencer les niveaux de la TIR (exemple : l'âge au prélèvement). L'entreposage des échantillons sanguins semble aussi poser un problème, car idéalement, il doit se faire à -20 °C, ce qui serait très coûteux compte tenu de la demande encore très ponctuelle.

Pour les analyses moléculaires, le laboratoire de HME déplore le manque d'informations transmises dans les requêtes sur l'histoire familiale des patients, ce qui entraîne des retards. Ce problème est principalement lié à une formation médicale inadéquate en génétique.

Finalement, en réponse à une question ouverte, les répondants ont exprimé leurs perceptions des enjeux et des besoins en lien avec les procédures de prise en charge, réponses dont les thèmes et les niveaux étaient très variables :

Enjeux et besoins concernant l'organisation générale des services :

- Assurer, pour chaque enfant, l'accès à un pédiatre pour éviter les déplacements aux urgences ou autres lieux (le pédiatre peut alors contacter le médecin spécialisé en FK si nécessaire pour avoir les consignes pour le suivi du patient) (n = 1);
- Assurer l'accès aux suppléments nutritionnels et aux stimulants d'appétit (n = 1);
- Améliorer les protocoles de suivi en se conformant à des standards reconnus et en évitant les contraintes dans leur application (exemple : contraintes en lien au manque de remboursement de certains traitements par la RAMQ) (n = 1);
- Réussir le transfert de la clientèle atteignant l'âge de 18 ans vers le réseau de services pour adultes malgré le manque de ressources disponibles (n = 1);
- Assurer la présence régulière aux rendez-vous, principalement pour les familles à faibles revenus (n = 1);
- Mettre à jour le matériel éducatif en français (n = 1);

Enjeux et besoins représentant un défi pour la prestation des soins :

- Assurer une bonne information et formation aux parents concernant la maladie et les traitements à suivre afin de répondre au mieux à leurs inquiétudes (n = 1);
- Améliorer la communication directe entre les patients et les divers intervenants (n = 1);
- Coordonner les multiples rendez-vous d'une même journée pour les patients (n = 1);
- Assurer l'enseignement des techniques d'inhalothérapie aux patients malgré le manque de temps (n = 1);
- Maintenir l'adhésion au traitement, particulièrement pour les enfants atteints de formes atypiques de la FK (n = 1);
- Dépister les complications potentielles, surtout pour les cas atypiques (n = 1);
- Maintenir la meilleure fonction respiratoire possible et le meilleur statut nutritionnel (n = 1).

11 ENJEUX ASSOCIÉS À L'OFFRE DE SERVICE POUR LE DÉPISTAGE, LE DIAGNOSTIC ET LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS DE LA FK ET DE LEURS PARENTS

Les chapitres précédents ont recensé un nombre important d'enjeux concernant le diagnostic, la prise en charge et le dépistage de la FK.

Pour l'ensemble des enjeux examinés, nous avons tenté de documenter quatre questions :

- 1) Quel est l'enjeu examiné?
- 2) Pourquoi est-ce un enjeu?
- 3) Quelles sont les conséquences (immédiates / à long terme) de cet enjeu?
- 4) Quel est le contexte québécois pour cet enjeu?

Cette série de questions offre au lecteur une meilleure compréhension de chacun des enjeux.

11.1 ENJEUX ASSOCIÉS AU DIAGNOSTIC DE LA FIBROSE KYSTIQUE

11.1.1 L'errance diagnostique

L'errance diagnostique correspond à l'étape où l'enfant présente des symptômes, mais le diagnostic de la FK n'est pas posé. C'est la conséquence de deux principaux facteurs. Le premier est inhérent aux caractéristiques de la maladie puisque, parfois, le tableau clinique initial est non spécifique. Le deuxième est en lien avec le manque de connaissances des médecins de première ligne au sujet de la maladie et de ses symptômes initiaux, particulièrement chez le jeune enfant.

Plusieurs auteurs soulignent l'errance diagnostique pour les patients atteints de FK en dehors d'un programme de DN, ainsi que ce qui en résulte comme stress et anxiété pour la famille et comme erreurs diagnostiques. Ces erreurs peuvent être responsables de complications pour les enfants affectant ainsi leur pronostic^[11;12;16]. De plus, l'errance diagnostique peut occasionner de multiples consultations et hospitalisations, ce qui entraîne des coûts pour le système de santé. Par exemple, Grosse et collaborateurs (2004) mentionnent qu'une étude réalisée dans le Colorado a montré que 86 % d'enfants non dépistés ont reçu un diagnostic erroné ou incomplet et que tous ont été exposés à des hospitalisations^[16].

Au Québec, plusieurs intervenants clés considèrent que la maladie et ses premiers symptômes ne sont pas bien connus par les médecins de première ligne. Généralement, les médecins attendent d'avoir un portrait clinique plus complet avant de procéder aux investigations spécifiques à la FK, pourtant accessibles. La situation au Québec est exacerbée par l'organisation actuelle des soins de santé qui fait que les enfants n'ont souvent pas de médecin de famille ou de pédiatre qui assure leur suivi régulier. Ainsi, lors des épisodes cliniques initiaux, ils sont examinés par différents médecins, aux urgences par

exemple. L'absence de continuité des soins ne favorise pas la possibilité de faire des liens entre les différents épisodes précoces pour penser au diagnostic de la FK.

Ces manquements sont tenus en grande partie responsables des retards au diagnostic observés. Selon certains intervenants, la médiane actuelle de l'âge au diagnostic au Québec est inacceptable et devrait être devancée à 2 mois de vie.

11.1.2 Le bilan et les protocoles diagnostiques

Le diagnostic de la FK repose essentiellement sur la pratique du TS, test diagnostique de référence. Généralement, deux TS, pratiqués à des moments différents, ou un TS et une analyse moléculaire sont nécessaires pour la confirmation diagnostique. Par la suite, un bilan diagnostique plus complet, comportant une analyse moléculaire (si elle n'a pas encore été réalisée) et plusieurs investigations cliniques et de laboratoire, doit être réalisé. Par ailleurs, dans certains cas, la combinaison des résultats du TS et de l'analyse moléculaire n'est pas suffisante pour poser un diagnostic de FK, et des investigations complémentaires (répétition du TS, séquençage, etc.) s'avèrent nécessaires. Ces situations sont rencontrées par exemple lorsque le résultat du TS est positif ou intermédiaire et que moins de deux mutations sont identifiées, ou lorsque le TS est normal et que deux mutations sont identifiées, mais une seule est reconnue pour causer la FK. La FK ou une condition associée au gène CFTR (CRMS) peuvent alors être suspectées^a. Rappelons que les définitions des CRMS et les algorithmes diagnostiques pour les confirmer ne sont pas encore définitifs et risquent d'évoluer avec l'avancement des connaissances (voir section 7.2.3), ce qui complique encore plus la démarche diagnostique dans certains cas.

Ainsi, on recommande que le bilan diagnostique de la FK soit réalisé dans des centres de soins spécialisés et qu'il repose sur des protocoles préétablis, standardisés entre les centres et conformes aux guides de pratiques. De tels protocoles doivent être disponibles pour les formes classiques de la FK ainsi que pour les formes atypiques et les cas équivoques. Par ailleurs, il est recommandé que les divers tests diagnostiques utilisés dans le cadre de ces protocoles soient normalisés.

Selon les données contextuelles colligées, les étapes, procédures et protocoles menant au diagnostic positif de la FK ne sont pas standardisés pour tous les centres spécialisés du Québec. Les investigations diagnostiques, leur conformité à des guides de pratiques et leur contrôle par des programmes d'assurance qualité sont variables pour les cas classiques, les cas atypiques et les cas équivoques. Par ailleurs, certains tests ne sont pas normalisés dans les centres spécialisés, et une inquiétude a été soulevée au cours des entrevues quant aux démarches diagnostiques des cas atypiques et aux délais pour la réalisation et la transmission des résultats de certains tests. Cependant, on rapporte une étroite collaboration entre les centres FK, tout comme une volonté de mieux harmoniser les démarches diagnostiques et les pratiques cliniques.

^a Le syndrome métabolique lié à CFTR est caractérisé par des symptômes légers et/ou restreints à quelques organes avec : (i) deux TS intermédiaires et moins de deux mutations; et (ii) un TS normal et deux mutations dont une seule connue pour causer la FK.

11.1.3 Les tests de confirmation diagnostique

11.1.3.1 Le test de la sueur

Le TS est le test diagnostique de référence; il oriente les investigations et les examens subséquents. Sa réalisation doit être standardisée dans des centres de soins spécialisés en FK et répondre à des exigences en conformité avec les guides de pratiques (voir section 7.1.3). De façon générale, les guides de pratiques s'entendent sur les critères généraux de qualité (expérience du laboratoire, méthode de collecte de la sueur, etc.), mais quelques variations sont observées pour certains critères spécifiques (poids et âge de l'enfant, durée de collecte, pourcentage d'échantillons avec volume insuffisant de sueur). La réalisation du TS est difficile pour les enfants dont l'état clinique n'est pas stable et pour les nouveau-nés, surtout à cause du risque d'obtenir une quantité insuffisante de sueur. De telles circonstances exigent la reprise du TS ou la pratique d'emblée de l'analyse moléculaire, ce qui allonge les délais. Les résultats des TS peuvent être normaux, anormaux ou intermédiaires, et les valeurs seuils pour ces trois catégories peuvent varier selon l'âge de l'enfant. Quelques maladies (hypothyroïdie ou diabète insipide) peuvent entraîner des résultats FP pour le TS. À l'opposé, une quantité insuffisante de sueur, des méthodes analytiques non fiables ou des erreurs techniques ou d'interprétation peuvent être à l'origine de résultats FN, surtout dans les laboratoires insuffisamment expérimentés. Par ailleurs, certaines mutations du gène CFTR peuvent être associées à un TS normal ou intermédiaire, d'où l'importance d'interpréter les résultats du TS en fonction de la clinique.

Une enquête réalisée en 2004 auprès des 37 centres spécialisés (*network* de FKC) réalisant les TS au Canada a documenté les méthodes analytiques utilisées et la fréquence d'échantillons avec un volume insuffisant de sueur en distinguant les populations de patients âgés de moins et de plus de 3 mois^[39]. Vingt-six centres ont répondu à l'appel et avaient effectué un total de 7 599 TS en 2003 (médiane = 218,5; étendue = 42 à 1 203). Les informations demandées selon l'âge des patients ont été fournies par 22 centres, dont 10 avaient une population constituée d'adultes exclusivement. Les 22 centres avaient effectué 6 682 TS en 2003, dont 8 % pour des enfants de moins de 3 mois. Pour la population d'enfants âgés de moins de 3 mois, la médiane de la proportion d'échantillons avec un volume insuffisant de sueur était de 18,3 %, et l'incidence de tels échantillons dépassait 5 % dans 15/19 centres et était ≤ 20 % dans 11/19 centres. Pour la population âgée de plus de 3 mois, la médiane de la proportion d'échantillons avec un volume insuffisant de sueur était de 4,5 %, et l'incidence de tels échantillons dépassait 5 % dans 6/19 centres. L'enquête a également suggéré que certains centres effectuaient moins de 50 TS par année. Ainsi, les auteurs ont conclu que la pratique du TS serait une faiblesse d'un éventuel programme de DN pour la FK au Canada. Ils ont souligné que, dans l'éventualité d'un DN, il sera nécessaire de standardiser les procédures analytiques, d'adhérer à un programme d'assurance qualité et d'établir un consensus pour l'âge optimal^a et le poids minimal de l'enfant pour effectuer le TS, autant pour les enfants nés à terme que pour les enfants prématurés. L'étude ne présente pas de résultats selon les provinces, et il n'est pas possible de savoir si ses résultats s'appliquent au Québec.

^a Pour les enfants prématurés, il peut être indiqué de tenir compte de l'âge corrigé pour l'âge gestationnel.

Les données contextuelles indiquent plusieurs écarts pour la pratique du TS au Québec. En particulier, on déplore le manque de réglementation qui fait que le test peut être réalisé en dehors des hôpitaux comptant des centres spécialisés en FK. Le défaut de standardisation des protocoles analytiques et des valeurs seuils est noté pour ces laboratoires, mais également pour les centres spécialisés. En effet, les laboratoires ne semblent pas se conformer aux guides de pratiques concernant l'agrément, les programmes d'assurance qualité, l'établissement de consensus au regard de l'âge optimal et du poids minimal de l'enfant pour la réalisation du TS, le nombre minimal de tests réalisés par année et la documentation des taux d'échec et du pourcentage d'échantillons avec une quantité de sueur insuffisante. De plus, les délais pour l'obtention d'un rendez-vous de TS sont variables d'un laboratoire à un autre et peuvent être longs dans certains centres, possiblement en raison du manque de certaines ressources humaines (technologistes) et matérielles.

11.1.3.2 Les tests ADN

Pour diagnostiquer la FK, il faut non seulement identifier 2 mutations, mais aussi avoir la preuve que ces mutations altèrent la fonction protéinique et se manifestent phénotypiquement. Les panels de mutations ne peuvent être exhaustifs et considèrent en général les mutations les plus fréquentes dans une population pour atteindre des niveaux de sensibilité et de spécificité adéquats et préétablis. La sensibilité d'un panel de mutation va dépendre, entre autres, de la composition des groupes ethniques d'une population donnée. Des mutations spécifiques à certains groupes ethniques ne sont parfois pas couvertes, vu leur rareté dans la population. De plus, l'hétérogénéité génétique qui caractérise la FK et le manque de connaissances au sujet de certaines mutations limitent l'exhaustivité des panels de mutations, aussi larges soient-ils. Ainsi, devant des signes suggestifs de la FK (signes cliniques, ou TS anormal ou intermédiaire) et l'absence de mutations détectées par la biologie moléculaire, on procède habituellement à des analyses de séquençage ciblées de certaines régions du gène ou du gène au complet.

Au Québec, les pratiques semblent être standardisées pour les tests ADN qui sont centralisés dans le laboratoire de biologie moléculaire de l'HME, sauf pour la recherche de cinq mutations réalisée au laboratoire du CHUQ pour les patients de la région du SLSJ dans le cadre du dépistage de porteurs. Le laboratoire de l'HME semble avoir établi des indications et une conduite à tenir pour la réalisation des tests ADN, et rapporte suivre des guides de pratiques récents. De façon générale, l'obtention d'un résultat est de 6 à 8 semaines pour le test moléculaire une fois l'échantillon prélevé. Ce délai est parfois plus long à cause d'un manque en personnel, surtout en techniciens et professionnels spécialisés en génétique moléculaire, ou de requêtes incomplètes^a. L'enjeu principal concerne la couverture de mutations propres à certaines populations ethniques, ce qui a motivé l'élargissement récent du panel de mutations de 43 (avec une recherche manuelle de 4 mutations spécifiques à la population canadienne-française) à 72 mutations. Malgré cet élargissement, des tests de séquençage s'avèrent parfois nécessaires, car la couverture du panel utilisé, bien que de 90 % pour la population canadienne-française, est faible pour certains groupes ethniques, surtout dans des régions comme Montréal. Alors que le

^a Toutefois, le laboratoire a récemment adopté un nouveau formulaire pour les requêtes qui devrait réduire les retards subis à cause d'un manque d'informations cliniques.

séquençage spécifique de certaines régions du gène CFTR est réalisé sur place, le séquençage total du gène exige l'envoi des échantillons à un laboratoire hors du Québec, ce qui occasionne des délais additionnels.

11.2 ENJEUX ASSOCIÉS À LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ET DES PARENTS

11.2.1 La nécessité de la prise en charge dans un centre spécialisé

Une prise en charge rapide (soit 24 à 72 h après le diagnostic, ou 1 à 3 jours ouvrables en l'absence de symptômes) en centre de soins spécialisé en FK par une équipe multidisciplinaire est fortement recommandée par la majorité des auteurs ainsi que par divers guides de pratiques et consensus américains, européens et australiens^[11;12;16]. Certains la considèrent même comme un facteur pronostique. Bien que certaines données appuient les bénéfices d'une prise en charge en centre de soins spécialisé, la qualité des données probantes laisse à désirer, et leur considération et interprétation sont variables selon les rapports révisés (voir l'annexe 6). Toutefois, intuitivement, le cadre des centres de soins spécialisés semble préférable pour tous les patients atteints de la FK vu la lourdeur de la prise en charge thérapeutique et la nécessaire ségrégation des patients selon leurs résultats bactériologiques.

Sept centres de soins spécialisés sont dénombrés au Québec. Répartis dans les principales régions de la province (Rouyn-Noranda, Rimouski, Montréal (n = 2), Québec, Chicoutimi, Sherbrooke), ces centres desservent généralement bien la population FK pédiatrique québécoise. Ainsi, selon plusieurs intervenants clés, le Québec a réalisé un pas majeur sur ce plan. Toutefois, on souligne que certains patients résident dans des régions non desservies ou sont suivis dans des centres spécialisés relativement éloignés de leur lieu de résidence (150 km et plus). Ces familles doivent alors parcourir des distances non négligeables pour se rendre à la clinique la plus proche. Ces mêmes intervenants ont aussi souligné qu'il peut être difficile de s'entendre avec les établissements locaux pour obtenir des services professionnels de proximité pour ces familles. Par ailleurs, à notre connaissance, aucune clinique itinérante n'a été mise en place pour pallier ces manques. Nous ne disposons pas, à l'heure actuelle, de données sur la proportion de patients habitant ces régions éloignées ou non desservies, ni sur le type de prise en charge dont ils bénéficient. Étant donné le faible nombre de patients dans certaines régions et les exigences des guides de pratiques quant au nombre minimal de patients pour les centres de soins spécialisés (50 patients suivis par année), les objectifs d'amélioration de la qualité des soins et de réduction de la disparité géographique des services offerts seront peut-être difficiles à concilier. En effet, parmi les centres actuellement établis, au moins deux ont un effectif de moins de 50 patients.

11.2.2 Enjeux cliniques de prise en charge

11.2.2.1 Modalités de prise en charge dans les centres de soins spécialisés

La littérature insiste sur la nécessité de standardiser les protocoles de prise en charge et de suivi des patients atteints de FK pour les divers centres spécialisés. Ces protocoles doivent également être le plus conforme possible aux guides de pratiques les plus récents et faire

l'objet d'un contrôle de qualité strict. Des protocoles de prise en charge et de suivi préétablis pour les diverses formes de la FK doivent être disponibles, mais on admet qu'ils soient moins bien établis pour les cas atypiques et équivoques que pour les formes classiques.

Toutefois, même pour les formes classiques, les modalités de prise en charge restent symptomatiques et non curatives, et une adaptation de la prise en charge et du suivi est requise selon l'état du patient. De plus, les visions quant au degré d'agressivité des traitements varient dans la pratique et ne sont pas toujours appuyées par des données probantes. Par exemple, pour les traitements de l'état nutritionnel, certains recommandent que les protocoles soient proactifs et préventifs, surtout dès la mise en évidence de 2 mutations liées à l'insuffisance pancréatique, et ce, malgré l'absence d'évidences pour les bénéfices d'un traitement pré-symptomatique. Par ailleurs, la physiothérapie est recommandée par certains guides, même en l'absence d'atteinte pulmonaire démontrée, même si son impact sur le pronostic à long terme n'a pas été démontré et qu'il n'y a pas encore de consensus sur les stratégies à appliquer pour les nourrissons asymptomatiques. Par ailleurs, il n'y a généralement pas de consensus sur la nécessité d'un traitement prophylactique pour les infections pulmonaires et son agressivité ni sur la conduite à tenir et les modalités de traitements des infections au *Pa*^[67]. Les stratégies utilisées incluent une surveillance microbiologique intensive et/ou un traitement antibiotique agressif dès la découverte de la colonisation par le *Pa*. Selon une revue critique de la littérature publiée en 2004, l'avantage net, tenant compte des bénéfices et des risques, d'un traitement antibiotique précoce ciblant les patients asymptomatiques colonisés au *Pa* n'est pas clairement démontré (annexe 7).

Concernant les enfants atteints de formes atypiques et pour lesquels le diagnostic est équivoque, les questions sur la nécessité du suivi à réaliser et ses modalités (durée, fréquence, type d'évaluations à faire, etc.) sont controversées et peuvent avoir plusieurs conséquences en termes d'utilisation des ressources et d'organisation des services. Ces enfants ne remplissent pas tout à fait les critères de FK, mais certains développeront des symptômes apparentés. Les guides de pratiques et les recommandations actuelles exigent au minimum un bilan diagnostique, un suivi pour ces patients ainsi qu'un soutien psychologique et un conseil génétique pour les parents.

Les données contextuelles suggèrent globalement que les centres spécialisés du Québec n'ont pas de protocoles de prise en charge précoce ni de programmes d'assurance qualité préétablis. Certains intervenants clés considèrent que la conformité des protocoles thérapeutiques aux guides de pratiques et leur standardisation, particulièrement pour la prise en charge des patients atteints de formes atypiques, pourraient être optimisées. Ces problèmes sont peut-être accentués par le manque d'accréditation officielle des centres spécialisés, un facteur préconisé dans les guides de pratiques pour des fins d'assurance qualité, quoique l'accréditation de centres de soins ne soit pas pratique courante au Québec. De plus, le faible nombre de tels centres dans la province et l'étroite collaboration qui existe entre eux, surtout lors de participation à des conférences nationales et internationales sur la maladie, laissent présager un tableau de pratique assez homogène et efficace, même s'il y a place à amélioration.

Par ailleurs, certains informateurs clés mentionnent que la situation au Québec est beaucoup moins avantageuse que celle des pays scandinaves, dans lesquels un programme de DN n'a pas été instauré, mais où les taux de survie de patients atteints de la FK ont pu être améliorés grâce à des modalités thérapeutiques sophistiquées et agressives. Par exemple, on mentionne que les patients scandinaves habitent en général à une trentaine de minutes d'un centre spécialisé, qu'ils sont suivis tous les mois et bénéficient de certains soins (ex. : physiothérapie) à domicile. Par opposition, au Québec, certaines régions ne sont pas desservies par des centres spécialisés en FK^a, le suivi, même quand il est réalisé dans de tels centres, se fait la plupart du temps tous les 2 à 3 mois, certaines thérapies ne sont pas toujours disponibles ni remboursées par les assurances et des soins à domicile sont rarement offerts. Le nombre de visites et le temps accordé aux patients varient d'un centre à l'autre en fonction des ressources disponibles. Certains centres manqueraient de ressources pour offrir des soins équivalents à ceux des grands centres (locaux, équipements, services médicaux, soins, formation aux parents, formation aux professionnels, etc.). Cette situation complique parfois l'offre et la coordination des divers soins qu'un patient doit recevoir lors de ses rendez-vous et accentue les variations de la qualité des soins entre les régions du Québec.

11.2.2.2 La prévention de la contamination croisée et les risques d'infection précoce au Pa

Des mesures préventives pour éviter les contaminations et les infections croisées (à domicile ou en clinique) sont recommandées dans les guides de pratiques, aussi bien pour les patients atteints de formes classiques que pour ceux atteints de formes atypiques (ou CRMS) ou pour lesquels un diagnostic équivoque est en vigueur. Ces mesures préventives doivent être instaurées dès l'envoi de l'enfant pour un bilan diagnostique de FK.

Il est recommandé de procéder au suivi de pratiques de bonne qualité, surtout pour les normes d'hygiène et la séparation d'enfants infectés et non infectés, pour éviter la surinfection bronchopulmonaire précoce. À ce titre, le comité sur les infections nosocomiales de l'INSPQ a émis en 2004 un avis scientifique listant des recommandations pour le contrôle de germes pathogènes multirésistants, surtout le *Bc*, chez les patients atteints de FK^[68]. Celles-ci se penchent sur : les précautions de base d'hygiène et de désinfection (lavage et aseptisation des mains, port de masque, de gants, de blouses ou d'équipements à usage unique, aseptisation de matériel et d'équipement); l'isolement de patients infectés (surtout vis-à-vis d'autres patients ou de populations vulnérables telles que les nouveau-nés, les immunodéprimés, etc.); les mesures éducatives auprès des patients (lavage des mains, port de masques, contact avec d'autres patients, désinfections des surfaces et objets manipulés, mesures pour réduire les effets psychosociaux de l'isolement, information sur le risque de transmission des infections); les mesures à prendre en milieu ambulatoire (minimalisation du temps passé dans les salles d'attente et des contacts entre patients, y compris lors de séances de physiothérapie ou d'autres procédures de traitement ou de prise en charge, mise en place du matériel nécessaire pour les mesures d'hygiène, élimination d'objets à partager entre les patients tels que les jeux, décontamination du matériel utilisé pour les patients

^a La démographie du Québec est toutefois différente de celle de la Scandinavie.

infectés); la surveillance microbiologique (fréquence et germes recherchés); les vaccins à recevoir par les patients et leurs parents.

Certaines indications suggèrent que ces mesures préventives sont en vigueur dans les centres spécialisés du Québec, mais il ne semble pas qu'un processus de vérification soit en place concernant la standardisation de ces mesures et leur conformité à des guides de pratiques. Selon les intervenants clés interrogés, la contamination croisée entre les patients FK mérite une attention particulière de la part des professionnels de la santé pour éviter que les patients contaminés et non contaminés se retrouvent dans les mêmes locaux. Certaines cliniques signalent avoir besoin de plus de locaux.

11.2.2.3 Conseil génétique et autres services offerts aux parents

Les guides de pratiques recommandent que la confirmation diagnostique de la FK et la découverte de 1 ou 2 mutations dans CFTR soient toujours suivies de l'offre d'un conseil génétique aux parents et aux membres de la famille susceptibles d'être porteurs, surtout ceux en âge de procréer. Ce conseil génétique est proposé dans le but de fournir un soutien psychologique à la famille et de lui expliquer les implications pour ses choix reproductifs. Le conseil génétique et le soutien psychologique doivent être fournis aux familles d'enfants atteints de formes classiques ou atypiques (ou CRMS), même en l'absence de symptômes, et pour ceux recevant un diagnostic équivoque. Pour les cas atypiques et équivoques, le conseil génétique est une occasion de revenir sur les incertitudes diagnostiques et pronostiques. En général, on recommande que le conseil génétique soit offert le plus rapidement possible dans les deux mois suivant le diagnostic. La CFF préconise même de jumeler le conseil génétique et le TS pour réduire le stress familial, à moins que la coordination des deux rendez-vous n'entraîne un délai pour effectuer le TS^[42]. Toutefois, la disponibilité d'une information de qualité accessible au moment opportun est parfois problématique.

Au Québec, une inquiétude est soulevée quant aux professionnels qui doivent fournir le conseil génétique, quant au moment où ce service devrait être offert et également quant à la disponibilité des ressources nécessaires pour l'offrir au moment opportun. Certains intervenants clés ont souligné le manque de conseillères génétiques ou d'infirmières spécialisées pouvant procurer un conseil génétique, ce qui oblige les médecins traitants à pallier ce manque. Les enquêtes auprès de cliniques spécialisées ont confirmé ce problème, en plus de révéler des délais variables entre le TS et le conseil génétique. Parmi trois cliniques répondantes, une seule offre ces services le même jour, alors que pour les autres le délai entre les deux est de 1 à 7 jours et de 1 à 4 semaines, respectivement. De plus, certaines cliniques ont souligné le manque de psychiatres et de psychologues, et la nécessité d'améliorer l'information et la formation, y compris le matériel éducatif, qu'on offre aux parents ainsi que les moyens pour communiquer avec eux. Par ailleurs, les cliniques ne semblent pas appliquer de protocoles préétablis ou de programmes d'assurance qualité pour l'ensemble des services et informations offerts aux parents avant ou après la confirmation diagnostique.

11.2.3 Impact familial et rôle des parents

11.2.3.1 Impact social du diagnostic de la FK

L'annonce d'un diagnostic de FK peut grandement modifier la dynamique familiale et son environnement immédiat. L'engagement des parents dans la prise en charge des enfants atteints est primordial, dès la confirmation diagnostique, et accapare une grande partie de leur temps. Les conséquences et les compromis requis sur le plan du travail, de l'éducation des enfants, et des services de garderie, par exemple, sont substantiels, surtout pour les familles moins aisées ou bénéficiant de moins de support. Certaines cliniques spécialisées ont d'ailleurs souligné la difficulté parfois à assurer la présence régulière de ces familles aux divers rendez-vous nécessaires pour le traitement et le suivi de l'enfant.

Par ailleurs, certains intervenants clés ont mentionné que les parents font parfois face à diverses formes de discrimination dans le cadre de leur emploi. De nombreux retards et absences, et parfois une hausse de tarif des assurances collectives, entretiendraient cette discrimination. Les intervenants attribuent la situation plus particulièrement à une méconnaissance de la maladie au sein de la population générale.

11.2.3.2 L'observance des traitements et rôle des parents

Comme pour toute autre maladie chronique, l'observance du traitement est importante pour la FK, et le rôle des parents est majeur pour optimiser celle-ci.

Au Québec, les centres des soins spécialisés offrent une formation de une journée à une semaine (selon les ressources disponibles) aux parents d'enfants atteints de FK. Ceux-ci rencontrent alors tour à tour les professionnels qui vont s'engager dans la prise en charge et le suivi de l'enfant afin de comprendre l'ensemble des traitements requis et acquérir une certaine autonomie pour s'occuper de leur enfant. Certains membres de la famille élargie peuvent aussi être interpellés et formés pour offrir un répit aux parents, en les remplaçant à l'occasion. La majorité des cliniques ont recours à des pratiques spécifiques, quoique variables, pour encourager l'observance des traitements. Malgré tout, certaines cliniques reconnaissent que l'observance des traitements représente un défi, surtout pour les patients atteints de formes atypiques de la FK.

11.2.3.3 Disponibilité des traitements, services à domicile et couverture des traitements et services

Au Québec, certains médicaments et technologies (instruments) ne sont pas couverts par le régime d'assurance maladie du Québec, le régime d'assurance médicament du Québec et les régimes d'assurance privés, ou sont tout simplement non disponibles (Santé Canada). Dans ce dernier cas, une demande en bonne et due forme doit être faite auprès des autorités responsables pour les obtenir. Cette situation prévaut également pour certains services professionnels (psychologues ou soins à domicile de physiothérapie, par exemple) qui sont peu ou pas disponibles au public dans certaines régions. Les parents doivent alors déboursier des montants parfois élevés pour subvenir aux soins et traitements requis pour

leur enfant. Certaines familles sont obligées de demander de l'aide au CSSS local, à l'école ou au service de garde pour que certains traitements y soient effectués.

11.3 ENJEUX ASSOCIÉS AU DÉPISTAGE NÉONATAL

11.3.1 Les enjeux techniques

Pour ce qui est du DN, les chapitres 9.1 et 9.2 ainsi que les annexes 8 et 9 décrivent la variabilité des protocoles techniques et des recommandations. Cette variabilité concerne entre autres le choix des tests (TIR+TIR, TIR+ADN, TIR+PAP), les valeurs seuils pour la TIR, le panel de mutations pour les tests d'ADN, et l'utilisation d'autres techniques comme le séquençage. De ces choix peut dépendre le nombre d'enfants atteints de formes classiques ou atypiques de la FK et avec des diagnostics équivoques détectés, mais aussi d'enfants porteurs. Or, de tels résultats peuvent entraîner des enjeux cliniques, sur le plan de la définition du bilan complémentaire à privilégier et du suivi optimal à mettre en œuvre, ainsi que des enjeux organisationnels, en termes de ressources à y consacrer entre autres. Comme cela est décrit plus loin, des enjeux psychosociaux, éthiques et organisationnels sont aussi liés à la détection des porteurs. Avant d'aborder ces types d'enjeux, nous discutons successivement de diverses considérations techniques dont les conséquences doivent être analysées avant de prendre une décision concernant l'implantation d'un DN.

11.3.1.1 La qualité et la nature des données sur la performance du dépistage néonatal

Plusieurs enjeux ont été recensés concernant les données sur la performance du DN :

- Selon le rapport KCE, la comparaison de la performance des divers protocoles est difficile vu la variabilité des protocoles évalués dans les études primaires.
- La fréquence des résultats FN est difficile à estimer avec la plupart des devis d'étude, et leur identification peut dépendre de facteurs organisationnels.
- La définition des résultats FP et leur identification dépendent dans une certaine mesure des objectifs du DN et des méthodes utilisées pour établir le diagnostic positif. Ces derniers, ainsi que les critères de classification, ont évolué au cours du temps.
- La supériorité d'aucun protocole actuellement utilisé dans le cadre de programmes ou de projets pilotes de DN n'a pu être clairement démontrée.
- La performance d'un protocole donné peut varier d'une population à une autre, puisque l'origine ethnique influence la prévalence de la maladie, les niveaux de TIR et la distribution des mutations.

La qualité des preuves et le fait qu'aucun protocole ne se démarque nettement des autres ouvrent la voie à de nombreuses suggestions sur les façons d'améliorer la performance du DN. Or, nous ne disposons pas nécessairement des données requises pour statuer sur les conséquences de ces recommandations.

Au chapitre 9.2 sont présentées les données d'analyses réalisées par la CAHTA^[64] et le NHS R&D HTA^[18] combinant les résultats de plusieurs études primaires pour trois types de protocoles : TIR seul, TIR+TIR et TIR+ADN. Les différences des choix techniques plus pointus, comme les valeurs seuils ou le panel de mutation, peuvent être source de résultats discordants, voire remettre en question ou invalider la combinaison des données. D'après les données révisées, le recours à la TIR seule est désuet, étant donné ses faibles spécificité et VPP, mais aucun des deux autres protocoles ne se démarque clairement.

L'évaluation de la sensibilité et de la spécificité du DN est difficile à cause de la fréquence de situations où le diagnostic n'est pas certain (formes asymptomatiques, atypiques ou dysfonctionnement du gène CFTR)^[12]. Les deux rapports HAS et KCE soulignent également la difficulté d'estimer le vrai taux de FN du DN. Ainsi, KCE rapporte une estimation de 3,8 % d'enfants atteints de la FK et non détectés par le DN provenant de l'essai du Wisconsin (excluant les FN en lien avec des erreurs techniques ou administratives)^[12]. HAS rapporte les résultats d'une étude (devis et qualité non décrits) qui a évalué le nombre de FN du DN sur 10 années, durant lesquelles le protocole de DN a varié : TIR-TIR (1990-1992; FN = 9), TIR-TIR-delf508 (1992-sept. 1998; FN = 6), TIR-TIR-31 mutations (à partir d'octobre 1998; FN = 0)^[11]. Les sujets de l'étude étaient des patients nés dans la région de Lombardie entre 1990 et 1999 qui étaient négatifs lors du DN et inclus dans le registre italien de la FK. Le diagnostic de FK a été évoqué à la suite de l'apparition de symptômes et a été confirmé par un TS ou une analyse de l'ADN. Quinze FN ont été identifiés sur 774 687 patients testés, dont un seul avait la forme classique (homozygote pour delf508). Une étude rétrospective a montré que l'application du protocole TIR-TIR-31 mutations à l'ensemble des FN n'aurait permis d'en identifier qu'un parmi les 15, mais le recul était insuffisant pour identifier les FN du DN basé sur ce dernier protocole.

La variabilité des protocoles étudiés fait donc en sorte qu'aucun consensus ne se dégage ni pour le meilleur protocole, ni pour les spécifications plus précises des protocoles comme les valeurs seuils ou le nombre de mutations. En effet, les estimations sur la sensibilité et la spécificité des principaux protocoles dont nous disposons portent sur les protocoles dans leur ensemble et non sur chacune des étapes des algorithmes utilisés. Cette appréciation globale constitue un avantage dans la mesure où elle traduit les conséquences pour les enfants FP ou FN au terme du processus de dépistage. Par contre, le fait qu'avec les études examinées nous ne disposions pas de données pour chacune des étapes ne nous permet pas de voir si les améliorations suggérées pour les tests de 1^{re}, 2^e ou 3^e intention sont réellement à même d'améliorer la performance globale et dans quelle mesure l'amélioration d'un paramètre entraîne la détection d'un plus grand nombre de résultats équivoques par exemple. Si des données fiables étaient disponibles pour chacune des étapes, ce type d'exercice d'évaluation a priori pourrait être conduit à l'aide de modélisations en attendant des données expérimentales.

Les recommandations sont variables, mais plusieurs vont dans le sens d'abaisser les seuils, de rechercher un plus grand nombre de mutations ou d'utiliser davantage d'examen complémentaires. Ces recommandations-là ont donc des répercussions organisationnelles et posent la question des paramètres à privilégier. Il est difficile de se prononcer, avec les

données actuellement révisées, sur les conséquences d'une quête de la sensibilité maximale.

11.3.1.2 Le dosage de la TIR

Plusieurs méthodes ont cours pour établir la valeur seuil pour le dosage de la TIR. La proportion de résultats positifs entraînant des examens complémentaires est une des considérations entrant en ligne de compte, et plusieurs se basent donc sur la distribution des résultats dans la population en retenant divers centiles pour déterminer le seuil. La sensibilité du protocole est l'autre considération importante. Par ailleurs, on admet que les taux de TIR dépendent de l'âge et du groupe ethnique, de sorte que ces facteurs doivent aussi être pris en compte dans l'interprétation des résultats.

Le dosage de la TIR constitue le test de première intention dans tous les protocoles en vigueur. Pour un test de première intention, on vise habituellement une sensibilité élevée, puisque les FN à cette étape ne feront l'objet d'autres tests que s'ils deviennent symptomatiques ultérieurement. La valeur seuil utilisée pour le dosage de la TIR est donc un déterminant majeur, mais pas le seul, de la sensibilité du protocole de DN. Par contre, en abaissant le seuil de la TIR, davantage d'échantillons seront analysés au moyen du test de 2^e intention et, selon la nature et les caractéristiques de ce dernier, davantage de résultats intermédiaires et équivoques ou de porteurs seront identifiés. Classiquement, on compte sur la spécificité du test de 2^e intention pour ramener la VPP du protocole à un niveau acceptable. Ici cependant, la variété des résultats pouvant être obtenus complique la situation et commande la prise en compte des conséquences pour chaque forme de résultat.

Le choix de la valeur seuil pour le dosage de la TIR détermine en grande partie le nombre d'analyses complémentaires devant être effectuées au sein du programme de DN (répétition de TIR sur un second échantillon ou analyse d'ADN, entre autres), mais aussi, selon les résultats de ceux-ci, le nombre d'examens additionnels subséquents découlant de la découverte de cas atypiques ou de diagnostics équivoques. Tel que cela a été mentionné dans la section 9.2.2, la proportion de porteurs est plus élevée dans la population d'enfants ayant un premier dosage TIR élevé que dans la population générale. Ainsi, plus la valeur seuil de la TIR est basse, plus le potentiel d'identifier des porteurs est élevé.

11.3.1.3 Le nombre de mutations recherchées

Plusieurs enjeux ont été recensés concernant le panel des mutations à inclure dans les protocoles de DN :

- On distingue au moins deux écoles de pensée quant au choix du panel de mutations à utiliser, l'une visant une couverture assez importante des mutations présentes dans la population, l'autre ciblant préférentiellement les mutations délétères. Les critères précis à privilégier dans un cas comme dans l'autre semblent varier selon les auteurs.
- La plus-value sur le plan de la sensibilité du protocole de DN et les répercussions d'élargir un panel de mutations sont plus difficiles à estimer dans le contexte d'une population aux origines ethniques diversifiées. L'ajout de mutations spécifiques à divers groupes

ethniques, voire le séquençage^a, sont néanmoins présentés comme les solutions au problème des populations mixtes.

- L'utilisation d'un large panel de mutations est d'ailleurs communément invoquée comme un moyen pour augmenter la sensibilité du DN.
- Il faut distinguer les caractéristiques recherchées pour les tests utilisés dans le cadre du DN à l'échelle populationnelle des critères utilisés pour bâtir un panel de mutations à des fins diagnostiques chez des individus symptomatiques.

Ces enjeux révèlent de possibles failles sur le plan des processus décisionnels. En effet, la variabilité des arguments évoqués pose la question du bien-fondé des choix préconisés et souligne la difficulté de concilier plusieurs considérations différentes. La cohérence entre ces procédés décisionnels et les objectifs du DN mérite peut-être d'être explorée plus à fond. De plus, les conséquences des choix techniques ne semblent pas toujours avoir été soupesées avant l'instauration des programmes de DN.

Comme cela est décrit au chapitre 9.2.2, les décisions sur le panel de mutations se fondent sur divers critères : sur une cible théorique en termes du taux de couverture des mutations dans une population (> 80 %, par exemple), sur la fréquence de chacune des mutations dans la population (> 0,5 %, par exemple), sur le caractère pathogène des mutations. La performance visée pour le DN est une considération additionnelle ainsi que les questions d'équité relatives à l'atteinte de valeurs semblables pour différents sous-groupes de la population. En effet, le taux de couverture de mutations ethno-spécifiques est susceptible de moduler la balance entre les bénéfices et les risques dans la population ciblée.

Parmi les objectifs pas toujours ouvertement admis et ne faisant pas l'unanimité figure l'accroissement des connaissances. En effet, augmenter le nombre de mutations recherchées dans le cadre du DN, notamment celles dont le potentiel pathogène est incertain, améliorerait l'état des connaissances tout en augmentant la sensibilité du programme, quoique au prix d'une plus faible spécificité et de la détection de plus de porteurs.

Alors qu'aux ÉU on favorise l'amélioration des connaissances et donc l'utilisation d'un large panel de mutations, l'Australie dépiste uniquement les mutations de classe I-III, l'Angleterre ne recherche que 4 mutations, la France a récemment recommandé la révision du large panel de mutations appliqué et surtout le retrait de la mutation R117H^b.

Les programmes qui choisissent de ne pas inclure les mutations de classe IV ou V en raison de leur association à des phénotypes plus légers avancent que ces mutations seront identifiées par le DN en présence d'une mutation de classe I, II ou III sur l'autre chromosome. C'est le cas lorsque le TS est positif (ou intermédiaire), puisqu'un tel résultat

^a Actuellement, le séquençage est surtout utilisé dans le cadre de la confirmation diagnostique. Toutefois, le rapport de KCE présente le séquençage comme la méthode d'avenir dans le cadre du DN.

^b Dans le programme de DN français, 15 % des enfants avec des résultats anormaux au DN représentaient des cas équivoques, dont plus de la moitié aurait la mutation R117H^[11]. Selon KCE, cette mutation serait également souvent identifiée chez les cas équivoques détectés par le programme de DN du Massachusetts, ceux-ci comptant pour 11 % des enfants positifs au DN^[12].

motivera la poursuite des investigations pour identifier la deuxième mutation. Certains auteurs signalent cependant que des enfants avec mutations de classe IV ou V peuvent développer des symptômes pulmonaires même si le TS n'est pas positif, puisque la classification se base principalement sur la présence d'une insuffisance pancréatique. À l'inverse, l'identification de mutations associées à des phénotypes plus légers rend difficile la discussion du pronostic à long terme.

Les lacunes dans les connaissances, en particulier en ce qui a trait au pronostic à long terme en présence de certaines combinaisons de mutations, font de toute évidence partie des motifs en faveur de l'utilisation de panels plus larges de mutations. En outre, les deux rapports HAS et KCE soulignent que, en l'absence de bonnes données sur le vrai taux de FN du DN, ce taux devrait être réduit par l'utilisation du protocole TIR+ADN avec un large panel de mutations^[11;12]. Toutefois, le rapport KCE recommande de restreindre la recherche de mutations à celles associées à un risque élevé de développer la FK et de limiter l'identification de cas équivoques. Ainsi, le panel de mutations belge ne considérerait pas la mutation R117H et plusieurs autres pouvant être associées à des diagnostics équivoques^[12].

Selon les recommandations de l'ECFS, le panel de mutations choisi devrait inclure les mutations fréquemment rencontrées dans la population locale d'individus avec FK, incluant les minorités ethniques. Au-delà d'un seuil de détection de 80 %, la VPP augmente peu, mais le nombre de porteurs identifiés augmente^[41]. Par contre, des mutations plus rares retrouvées chez des minorités ethniques pourront améliorer la performance du test. L'inclusion de la mutation R117H est encore débattue. Selon les recommandations de la CFF, le choix du panel de mutations devrait se baser sur la fréquence des allèles dans la population visée^[42].

L'augmentation du nombre de mutations recherchées par le laboratoire de DN est principalement préconisée pour augmenter la sensibilité du protocole de DN, et une des retombées souvent discutée est l'augmentation du nombre de porteurs identifiés. Cependant l'effet réel de cette mesure semble aussi dépendre des procédures mises en place en aval, tant dans le laboratoire de DN que dans les laboratoires diagnostiques. En effet, si la TIR est élevée et que l'on utilise un panel de mutations étendu, on identifiera un plus grand nombre de porteurs qui auront un TS négatif que si l'on utilise un panel étroit (certains porteurs sont plus susceptibles d'avoir une TIR élevée). L'utilisation d'un panel étroit pourrait, d'un autre côté, considérer comme porteurs des sujets qui, avec un panel plus étendu, seraient classés comme ayant un diagnostic équivoque malgré un TS négatif (deux mutations dont une pour laquelle la signification clinique est incertaine et qui ne serait de ce fait pas comprise dans le panel étroit). L'avantage d'identifier ces individus avec un diagnostic équivoque n'est pas clair pour l'instant, mais par prudence un suivi est recommandé dans la plupart des protocoles. Par contre, si la TIR est élevée et que le TS est intermédiaire, la plupart des protocoles sont en faveur d'une investigation plus poussée lorsque le bilan initial ne révèle pas 2 mutations connues. Dans ce cas, l'étendue du panel de mutations recherchées en laboratoire de DN n'influence probablement pas tellement le nombre final de diagnostics équivoques.

Les pressions en faveur d'une augmentation du nombre de mutations recherchées augmentent les coûts du dépistage et les proportions de sujets hétérozygotes, atteints de formes atypiques de la FK et présentant un diagnostic équivoque dépistés^[12;16]. Tel que décrit précédemment, les recommandations des guides de pratiques au sujet du suivi des formes atypiques et des diagnostics équivoques ne sont pas anodines sur le plan des conséquences pour les enfants et les familles concernées ni pour les professionnels impliqués dans l'offre des services. L'identification de ces sujets augmente aussi les coûts du bilan diagnostique et du suivi, ainsi que les incertitudes de l'information à fournir par le conseil génétique. Une prise en charge, généralement lourde et coûteuse, peut s'avérer inutile pour certains sujets^[11;12].

Les répercussions sur les ressources et, par conséquent, sur la capacité des systèmes de santé d'offrir un suivi approprié incluant le conseil génétique généralement recommandé sont rarement pleinement appréciées avant l'implantation du DN. Les exemples français et albertains témoignent des difficultés liées à la sous-estimation des problèmes liés au suivi des cas équivoques et des porteurs.

11.3.1.4 Autres avenues : PAP et séquençage

Deux autres avenues sont fréquemment évoquées pour pallier certaines difficultés rencontrées : le dosage de la PAP, qui pourrait être utilisé comme test de seconde intention après la TIR, et le séquençage, qui pourrait soit remplacer les autres tests d'ADN, soit être utilisé en complémentarité de ceux-ci dans certaines circonstances.

L'utilisation du dosage de la PAP pourrait réduire le recours aux tests d'ADN et les enjeux qui y sont liés (consentement, cas atypiques, porteurs, coûts), et représenter une solution de remplacement à l'analyse moléculaire dans les populations dont l'origine ethnique est diversifiée. Cependant, la qualité et la quantité des données sur la performance des protocoles incluant la PAP sont limitées, et il n'est pas encore clair si le nombre de diagnostics équivoques serait augmenté ou réduit, ce qui influe grandement sur le nombre de tests complémentaires à réaliser.

En ce qui a trait au séquençage, le rapport KCE émet plusieurs mises en garde^[12]. D'une part, la disponibilité de ces méthodes de séquençage par Internet peut entraîner une consommation directe par les parents en l'absence de conseil génétique. Les parents dont l'enfant a un test TIR positif au DN et un test d'ADN détectant 0 ou 1 mutation pourraient par exemple être enclins à recourir à ce type de services, ce qui peut avoir des conséquences secondaires non prévues sur l'utilisation des services cliniques des réseaux de santé publics. Ce type de pratique contourne également les modalités de contrôle, voire les contrôles de qualité. Le rapport KCE semble appuyer l'utilisation de ces méthodes dans le futur pour les populations d'origine ethnique mixte, tout en insistant sur la nécessité de baliser ces pratiques, avec une centralisation du séquençage et de la caractérisation *in vitro* de la fonction des mutations ainsi que des normes pour le *turn-around time* du DN si ces méthodes sont appliquées. Ils soulignent, en outre, l'importance de continuer à dépister et rapporter les résultats des mutations associées à un potentiel de maladie grave^[12]. Ces

dernières recommandations vont, jusqu'à un certain point, à l'encontre des avis favorables à l'élargissement du panel de mutations recherchées discutés précédemment.

11.3.1.5 Les paramètres influant sur le choix du protocole de dépistage

Comme nous l'avons décrit plus haut, plusieurs protocoles de DN sont utilisés dans les programmes existants, aucun ne semble démontrer de supériorité claire sur le plan de la performance, et les recommandations sont également variées. Il semble néanmoins y avoir une prépondérance de l'utilisation de TIR/ADN et une tendance à y associer des démarches supplémentaires (2^e dosage de la TIR; procédure *failsafe*, etc.). Même dans ce cas de figure, plusieurs choix doivent être faits pour déterminer : i) la valeur seuil de la TIR; ii) le choix des mutations; et iii) le choix d'investigations supplémentaires (y compris l'ajout de méthodes spécifiques telles que la MLPA ou le séquençage).

Les raisons sous-tendant ces choix dépassent le cadre classique de la mise en balance de l'augmentation de la sensibilité et de la réduction de la spécificité. Les difficultés associées au diagnostic positif et les lacunes des connaissances (sur la performance des protocoles de DN, sur les FN, sur le pronostic à long terme de certaines formes génotypiques...) font en sorte que les situations d'incertitude sont relativement fréquentes, particulièrement lorsqu'il y a discordance entre plusieurs résultats (de la TIR, de l'analyse moléculaire et de la TS). Dans ces circonstances, plusieurs poussent à la réalisation d'examens complémentaires. Une augmentation de la sensibilité est donc souvent obtenue au prix de l'augmentation de la détection de porteurs, de formes atypiques et de cas équivoques. Les conséquences pour le conseil génétique et la prise en charge clinique doivent être prises en compte, de même que les répercussions sur l'organisation des services.

Les prises de position récentes en arrivent d'ailleurs à élargir l'horizon des considérations pour ce qui apparaissait auparavant souvent comme des enjeux purement techniques. Un guide européen spécifie que le choix du protocole de DN dépendra en définitive des caractéristiques locales en termes de financement, de la faisabilité du recueil des échantillons (surtout un 2^e échantillon sanguin pour un éventuel 2^e dosage de la TIR), de l'accès aux services cliniques et de la distribution des mutations CFTR dans la population desservie, ainsi que des priorités en matière de sensibilité visée, des politiques concernant le dépistage de porteurs, d'accès aux TS et des coûts. Ainsi, l'existence d'un seul protocole à l'échelle de l'Europe semble irréaliste, mais la performance de chaque protocole demeure un enjeu et doit être examinée avec soin^[41]. Après avoir décrit les protocoles variés utilisés en Alberta, en Colombie-Britannique, en Saskatchewan et en Ontario, la récente prise de position du comité de pratique clinique du CCGM formulait entre autres les recommandations suivantes pour tous les programmes provinciaux de DN introduisant le DN de la FK^[59] :

- Décider du protocole de DN avec la considération du dosage de la TIR comme test de première intention et des tests de l'ADN en 2^e ou 3^e intention.
- Ajuster les protocoles de DN, incluant le matériel éducationnel, aux besoins spécifiques de la population.
- Appliquer un séquençage total du gène CFTR pour les cas équivoques.

La prise en compte du contexte local est donc également mise de l'avant. Encore faut-il disposer des données régionales requises pour ce faire.

Au-delà des considérations cliniques et organisationnelles, plusieurs enjeux éthiques sont étroitement liés aux enjeux techniques. D'une part, selon les protocoles, plus ou moins de porteurs seront identifiés. Or, la divulgation du statut de porteur soulève des questions éthiques qui seront discutées plus loin. D'autre part, certains auteurs invoquent un enjeu d'équité en regard du niveau de sensibilité obtenu pour divers sous-groupes de la population. Pour cette raison, des protocoles prévoyant l'obtention d'un second échantillon pour dosage de la TIR si le premier résultat était très élevé mais aucune mutation de CFTR identifiée sont parfois préconisés^[41]. Compte tenu des multiples considérations soulevées, il n'est pas surprenant de constater que la conciliation d'objectifs multiples et potentiellement conflictuels peut être difficile. Il est par contre impératif d'être transparent par rapport aux objectifs visés (détecter le maximum de cas, minimiser les risques associés au DN, accroître les connaissances sur les mutations et la corrélation génotype/phénotype, réduire le nombre de porteurs détectés, minimiser les coûts et assurer la faisabilité du programme...) et leur importance relative, mais aussi par rapport aux répercussions de différente nature des choix se rapportant aux techniques de dépistage.

Certains auteurs ont souligné que la quête de la sensibilité maximale pour les programmes de DN n'est pas toujours la meilleure solution^[69]. C'est également l'avis de certains spécialistes du domaine pour le cas particulier de la FK qui préconisent un débat scientifique et sociétal, préalable à l'implantation d'un programme de DN, sur la question de la balance acceptable entre les taux de FN, FP, porteurs, etc. On suggère que la considération de valeurs seuils plus élevées pour la TIR puisse être souhaitable dans certaines sociétés, pour diminuer les taux de FP et de porteurs et, conséquemment, l'anxiété parentale et les coûts. Pour remédier à la sensibilité plus basse qui résultera inévitablement de cette démarche, il faudra alors miser sur une information optimale des professionnels de la santé par rapport à la possibilité de FN du DN et sur une large disponibilité des procédures diagnostiques nécessaires.

Enfin, les lacunes dans les connaissances font en sorte que, même après implantation du DN, il est nécessaire de procéder à un monitoring des résultats, de documenter les FN et d'ajuster certains choix techniques en conséquence.

11.3.2 Enjeux en lien avec le bilan diagnostique et la prise en charge

En général, les enjeux en lien avec les bilans, protocoles et tests diagnostiques ainsi qu'avec la prise en charge des patients discutés dans les diverses sections du chapitre 11.1 sont également valables dans le cadre d'un DN. Bien que le TS soit toujours considéré comme le test diagnostique de référence, et ce, quel que soit le protocole de DN adopté, le diagnostic positif repose maintenant souvent sur la combinaison des résultats du TS et de l'analyse moléculaire. Rappelons que même lorsque l'analyse moléculaire, à l'étape du DN, détecte une seule mutation, la pratique du TS est nécessaire pour permettre la distinction entre les enfants porteurs et les enfants atteints dont la deuxième mutation n'est pas détectée par le

panel en vigueur^a. Les difficultés du diagnostic positif, décrites au chapitre 7, surgissent particulièrement lorsque le TS se situe dans la zone grise des résultats intermédiaires, ce qui nécessite parfois des investigations plus poussées (répétition du TS, séquençage, autres examens paracliniques plus sophistiqués, suivi clinique, etc.). Parmi les enfants présentant de tels résultats, on compterait une plus grande proportion d'enfants avec des formes atypiques de FK et avec des diagnostics équivoques. Les enjeux en lien avec le bilan diagnostic de ces cas (discutés ci-dessus) se posent alors avec encore plus d'acuité.

Par ailleurs, plusieurs recommandations discutées ci-dessus sont des conditions préalables à l'implantation d'un programme de DN de la FK, notamment : la standardisation des protocoles diagnostiques, surtout la pratique du TS, et de prise en charge; la conformité de ces protocoles aux guides de pratiques; et leur réalisation dans un centre de soins spécialisé appliquant des mesures préventives efficaces des infections croisées.

Finalement, il est important de noter que les besoins en conseil génétique sont plus grands dans le cadre d'un DN que lorsque le diagnostic est posé sur symptômes, surtout si un protocole comportant une analyse moléculaire est adopté en raison d'un plus grand nombre de cas atypiques et équivoques et de porteurs détectés.

11.3.3 Les enjeux cliniques et psychosociaux

Un certain nombre d'enjeux cliniques et psychosociaux liés au DN ont été soulevés dans la littérature révisée. La section suivante dresse l'inventaire des principaux points de la littérature retenus concernant les vrais positifs, les formes atypiques et équivoques, les FP et les FN. Les répercussions de l'identification de porteurs sont finalement abordées dans un contexte où l'algorithme de dépistage comporte une analyse d'ADN.

Auparavant, il convient de signaler que l'annonce d'un résultat positif au DN, que celui-ci soit ou non confirmé par la suite, n'est pas sans causer des réactions chez les parents. KCE mentionne, sur la base de deux rapports d'évaluation des technologies, que l'annonce d'un dosage de TIR positif provoque de l'anxiété chez environ 70 % des parents et des signes de dépression psychologique chez environ 43 % des parents durant la période d'attente des résultats du TS^[12]. Une étude basée sur un protocole TIR/TIR+ADN et réalisée auprès de 21 sujets indique que c'est le moment d'attente du 2^e dosage de la TIR qui est le plus difficile pour les parents^[11]. Cette source d'anxiété supplémentaire est réduite lorsqu'un 2^e échantillon sanguin, sur lequel se base le 2^e dosage de la TIR, est systématiquement

^a Toutefois, il est à noter que la Colombie Britannique ne procède pas de la sorte afin d'atténuer les risques du DN, notamment l'anxiété et les inconvénients pour les familles d'enfants porteurs. Ainsi, parmi les enfants ayant un premier dosage TIR élevé et une seule mutation détectée, seuls ceux dont la TIR au 21^e jour de vie est encore élevée sont référés pour un TS. Sinon, si ce 2^e dosage est normal, les parents sont avisés que leur enfant n'est pas atteint de la maladie mais est probablement porteur d'une mutation FK. On leur donne alors le choix de bénéficier d'un TS ou de faire suivre leur enfant en soins de première ligne. La dernière option est choisie par 80 % des parents probablement en raison de la centralisation du TS à l'hôpital d'enfants de Vancouver (communication personnelle; D^r H. Vallance, Directrice du programme de DN de la Colombie-Britannique; décembre 2011).

prélevé pour tous les nouveau-nés^a et que les résultats du DN ne sont transmis aux parents qu'après l'obtention des résultats du 2^e dosage de la TIR.

Une autre étude, réalisée après l'instauration du DN systématique en France, a contacté 50 familles convoquées pour un TS, dont 38 % avaient révélé avoir trouvé l'information reçue à la maternité insuffisante. Cette étude confirme que la convocation au TS est angoissante, mais suggère que l'angoisse peut être minimisée par des délais courts entre l'appel et le diagnostic et par la discussion de la démarche diagnostique lors de l'appel^[11]. Il est à noter que le fait de raccourcir les délais peut être problématique pour les nouveau-nés de petits poids, vu le risque d'obtenir une quantité insuffisante de sueur^b.

Selon l'ECFS, un résultat positif au DN est associé à de l'anxiété et à des symptômes de dépression dans l'attente du résultat du TS. Ces symptômes persistent après l'obtention d'un résultat négatif au TS chez une minorité de parents. Pour cette raison, le délai entre le résultat positif du DN et l'évaluation diagnostique doit être aussi court que possible. Il est important que l'information soit communiquée aux parents de manière claire, car les concepts de résultats positifs et négatifs du DN peuvent porter à confusion^[41].

11.3.3.1 Pour les vrais positifs

Au-delà des bénéfices potentiels du DN en termes de prise en charge et de pronostic pour les enfants avec FK identifiés grâce à un DN, pour lesquels nous avons présenté la nature et la qualité des preuves précédemment, il existe une controverse entourant l'existence d'un risque pour les enfants atteints ainsi que des préoccupations quant aux effets psychosociaux du DN sur la famille.

Le risque d'infection précoce au *Pa*

Un des objectifs de la prise en charge des patients atteints de la FK, dépistés ou diagnostiqués sur symptômes, est de retarder au maximum les infections bronchopulmonaires, surtout celles en lien avec le *Pa*, afin de retarder l'exposition des patients aux antibiotiques et la colonisation bactérienne chronique à souches multirésistantes. En effet, de telles colonisations assombrissent le pronostic des patients, puisqu'elles ont été associées à un déclin rapide de la fonction respiratoire, à un fardeau thérapeutique considérable et coûteux et à une réduction de l'espérance de vie^[11;12].

Les résultats de l'essai clinique du Wisconsin avaient suggéré une association entre le DN et les infections précoces par le *Pa*^[11-13;16] (temps médian pour une culture positive = 3,01 vs 6,04 années; $p = 0,007^{[13]}$). Cependant, des analyses plus approfondies ont attribué ces résultats à un défaut de ségrégation entre patients dépistés et patients plus âgés et déjà traités pour des infections au *Pa*, dans un des deux centres impliqués dans l'étude^[11-13;16]. En effet, plus de patients dépistés (19/56) que non dépistés (7/47) étaient traités dans ce centre, dans lequel le temps médian pour l'acquisition d'une infection chronique au *Pa* était de 52 semaines pour les enfants dépistés et de 234 semaines pour les enfants diagnostiqués sur symptômes ($p = 0,0003^{[13]}$). Par contre, ce délai était de 289 semaines contre

^a Cette démarche est utilisée dans certaines régions comme le Colorado.

^b Ceci entraîne alors la reprise du TS et un délai supplémentaire qui peut être angoissant pour la famille.

130 semaines pour ces deux groupes, respectivement, dans le centre où la ségrégation entre les patients infectés et non infectés ne semble pas avoir posé de problèmes^[12]. Cependant, la revue de Grosse et collaborateurs (2004) précise que la transmission de personne à personne du *Pa* n'a pas été documentée par une analyse microbiologique dans l'essai du Wisconsin.

Une autre étude, révisée par la HAS, avait aussi indiqué que les patients ayant été suivis dès leur enfance dans des centres de soins spécialisés étaient colonisés plus tôt que les patients n'ayant jamais été suivis en centre de soins spécialisé ou ceux suivis uniquement à l'âge adulte (âge à la première colonisation vers 11, 18 et 16 ans, respectivement; $p < 0,001$)^[11]. Par contre, des études de cohortes réalisées au Connecticut, en Italie et en France ainsi que des études basées sur des données de registres britanniques ou américains n'ont pas confirmé l'association entre le DN et l'infection précoce au *Pa*^[11;12;16].

Ainsi, l'association du DN et des infections précoces au *Pa* n'est généralement pas considérée comme concluante. De plus, la majorité des auteurs soulignent que les risques d'infections bronchopulmonaires précoces sont évitables par l'application de règles d'hygiène strictes et le respect des recommandations de bonnes pratiques dans les centres de soins, que ce soit dans le contexte d'un programme de DN ou celui du suivi régulier des patients. Ces recommandations portent entre autres sur la séparation des patients selon leurs résultats bactériologiques durant le suivi en ambulatoire ou les hospitalisations, la surveillance bactériologique régulière et systématique ainsi que le traitement immédiat et agressif des infections détectées^[11;12;16]. D'après KCE, de telles pratiques ont contribué à la réduction de la prévalence des infections dans les centres de références belges (la prise en charge du patient dans un centre de soins spécialisé avant 2 ans réduit la prévalence des infections au *Pa* : 17,5 % vs 36,6 %; $p < 0,005$)^[12].

Les impacts psychosociaux du dépistage néonatal

À l'annonce d'un diagnostic de FK à la suite du DN, les parents d'enfants dépistés ressentent plus d'anxiété et de stress que ceux d'enfants diagnostiqués sur symptômes, selon le rapport de KCE. Selon Murray et collaborateurs (1999), 45 % (9/20) des parents du groupe DN dans une étude dérivant de l'essai clinique du Wisconsin contre 5,9 % (2/33) du groupe diagnostiqué sur symptômes avaient des scores de stress nécessitant un suivi psychiatrique, mais cette différence n'était toutefois pas statistiquement significative^[18]. Dans l'étude CHOPIN, révisée par le HCN (2010), les résultats positifs du DN de la FK provoquent choc et anxiété chez les parents^[17].

Ces conséquences doivent cependant être mises en perspective par rapport aux effets de l'errance diagnostique en l'absence de DN. Le dépistage semble en effet réduire l'anxiété en lien avec les délais du diagnostic et de la prise en charge thérapeutique^[11;12;16]. Selon le rapport de KCE, c'est donc l'impact psychologique négatif à long terme du délai diagnostique qui est réduit par le DN. Selon une étude révisée par les auteurs de la HAS qui lui reprochent plusieurs limites^a, le diagnostic après DN (avant 3 mois), comparé à celui établi sur symptômes (après 3 mois), réduirait le pourcentage de parents ayant indiqué avoir vécu

^a Faible puissance, devis rétrospectif et monocentrique et biais de sélection et de mémoire.

négativement la période pré-diagnostique (61,9 % contre 85,2 %, $p < 0,05$) et améliorerait la confiance des parents dans le milieu médical à court (OR = 3,84, IC : 1,02-14,54), mais pas à long terme. Par contre, le délai du diagnostic n'avait pas d'influence sur les perspectives futures des parents ni sur leur détresse psychologique (OR = 0,68, 95 % IC : 0,08-6,25), ou sur la perception des parents concernant la pertinence du DN^[11]. Les parents sont en générale en faveur du DN, même si une certaine anxiété est ressentie dans l'attente des résultats du TS^[12].

Selon l'ECFS, un retard dans le diagnostic de la FK affecterait le lien parent-enfant et le degré de confiance envers le personnel médical. La plupart des parents dont les enfants ont été diagnostiqués cliniquement rapportent de l'anxiété dans la période précédant le diagnostic et disent qu'ils auraient préféré un diagnostic plus précoce. Les parents d'enfants identifiés par DN ont vécu moins de stress que ceux dont les enfants ont été diagnostiqués cliniquement^[41].

Globalement, les rapports s'entendent pour dire que les données révisées ne démontrent pas d'impact négatif significatif du DN, comparativement au diagnostic sur symptômes, sur l'anxiété des parents, leur bien-être, leur relation avec leur enfant, ou sur les possibilités de ressentir une stigmatisation^[11;12;16]. Certains auteurs soulignent cependant l'importance des processus de communication avec les parents afin de réduire les enjeux d'ordre psychologiques^[12;16].

L'impact sur les décisions reproductives et la vie familiale n'a pas été révisé par tous les rapports. Selon Murray et collaborateurs, des données provenant d'un programme de DN américain datant de 1998 indiquent qu'environ le tiers des parents ayant un enfant atteint évitent d'avoir d'autres enfants^[18].

11.3.3.2 Pour les formes atypiques et les cas équivoques

Selon que le bilan diagnostique ait été instauré en raison de symptômes, sur histoire familiale (cascade familiale) ou à la suite du DN, la probabilité d'identifier des cas atypiques ou équivoques semble varier. Dans les rapports consultés, nous n'avons pas recensé de données explicites à ce sujet, mais il ressort que cette probabilité est plus élevée dans le cadre du DN. Ces situations peuvent provoquer anxiété et incompréhension pour les parents, puisque les conséquences pour le nouveau-né ne sont pas certaines. De plus, l'incertitude qui persiste quant au diagnostic et/ou pronostic complique le conseil génétique et la prise en charge. Pour les formes atypiques, une prise en charge lourde pourrait de se révéler non nécessaire, et la prise en charge doit être adaptée à l'évolution clinique du patient.

Il semblerait que, devant un diagnostic équivoque^a, les parents ressentent autant d'anxiété que ceux ayant obtenu des résultats positifs (faux ou vrai), mais que leur état s'améliore au fil du temps avec l'épanouissement de leur enfant. Les auteurs du rapport de la HAS

^a Le vocabulaire utilisé peut avoir des répercussions sur la réaction des parents. D'aucuns préconisent l'utilisation des termes « FK suspectée » au lieu de « résultats non concluants » pour réduire l'impact de l'incertitude^[12].

soulignent toutefois que, dans un cas comme dans l'autre, l'impact réel sur des parents est inconnu, puisqu'ils n'ont recensé aucune étude sur les conséquences psychosociales de l'identification de formes atypiques ou équivoques.

Selon l'ECFS, un suivi à long terme par un centre spécialisé en FK peut être indiqué pour repérer des signes précoces de FK. Cependant, cette décision doit être soupesée en tenant compte de l'impact sur la famille de ne pas savoir si l'enfant développera plus tard la FK et de l'effet sur l'assurance-maladie^[41].

Les recommandations de la CFF proposent une évaluation détaillée par un spécialiste de la FK, un deuxième TS, une analyse étendue de CFTR, et un suivi au moins une à deux fois par année à la recherche de signes ou symptômes de FK. La CFF souligne toutefois que le débat n'est pas résolu sur le bien-fondé d'identifier, étiqueter, suivre et traiter des enfants en l'absence d'une compréhension claire de leur pronostic^[42].

11.3.3.3 Pour les faux positifs

Les parents d'enfants ayant eu un résultat positif au DN mais chez qui le bilan diagnostique se révèle négatif ont eu à vivre l'anxiété provoquée par l'annonce initiale, comme décrit ci-dessus, mais selon certains auteurs les conséquences psychologiques pour ces parents semblent disparaître avec l'annonce d'un résultat négatif pour le TS et ne pas persister au-delà de trois mois^[12]. Le rapport de la HAS souligne toutefois que les résultats à cet égard sont discordants^[11].

Dans une étude bretonne révisée par la HAS (DN réalisé en 1993-1995 avec le protocole TIR+ADN), 34 familles ayant reçu un résultat FP ont été contactées deux ans après cet événement. Les auteurs concluent que la convocation au TS a été angoissante pour les parents qui étaient peu informés de l'éventualité d'un résultat FP^[11].

Trois revues décrivent une étude dérivant de l'essai du Wisconsin qui a comparé les perceptions de parents ayant obtenu des résultats FP, dont 104 parents d'enfants dépistés (résultats communiqués lors du DN) et 18 parents d'enfants diagnostiqués sur symptômes (résultats communiqués à l'âge de 4 ans après la divulgation des résultats du DN)^[11;13;16]. Selon la revue Cochrane^[13], le moment où le questionnaire a été rempli n'a pas été précisé, mais il semble que les données aient été colligées à quatre ans d'intervalle entre les deux groupes, rendant ainsi la validité des résultats incertaine. Les résultats de cette étude (tableau ci-dessous) indiquent globalement que leur compréhension du programme de DN et leur interprétation des résultats sont généralement meilleures dans le groupe DN que dans le groupe témoin, sauf pour l'interprétation des résultats du TS. Par rapport aux parents du groupe témoin, les parents du groupe DN avaient plus tendance à ressentir anxiété et choc à la suite des résultats.

Tableau 13 Perceptions de parents ayant obtenu des résultats faux positifs : résultats de l'essai du Wisconsin

Issue (références)	Résultats % groupe DN vs groupe témoin [OR (95 % IC)]
Mauvaise conception ou communication des résultats^[13]	
• Interprétation erronée des résultats du test TIR	24 vs 89 [0,06 (0,02 ; 0,16)]
• Interprétation erronée des résultats d'un TS négatif	12 vs 6 [1,87 (0,37 ; 9,38)]
Émotions^[11;13;16]	
• Anxiété	98 vs 67 [161,45 (21,57 ; 1 208,60)]
• Dépression	77 vs 67 [1,73 (0,54 ; 5,51)]
• Choc	76 vs 17 [14,42 (4,99 ; 41,68)]
• Incompréhension	52 vs 56 [0,87 (0,32 ; 2,35)]
• Confusion	61 vs 72 [0,61 (0,22 ; 1,71)]
• Colère	48 vs 67 [0,48 (0,18 ; 1,30)]

Des données dérivant de l'essai du Wisconsin discutées par Murray et collaborateurs (1999) indiquent que, une année après un résultat FP, 5 % des parents pensaient encore que leur enfant était atteint. Les parents d'enfants ayant eu un résultat FP étaient beaucoup plus affectés émotionnellement que ceux de témoins appariés selon l'âge^[18].

Selon la revue de Grosse et collab. (2004), une étude (non décrite) réalisée dans le Wisconsin auprès de parents d'enfants ayant eu un résultat FP, dont 106 dépisté par le protocole TIR et 63 autres par le protocole TIR/ADN, indique que, un an après le DN, 7 % et 10 %, respectivement, rapportent penser aux résultats du DN au moins une fois par semaine^[16].

Dans l'étude CHOPIN révisée par HCN (2010), les parents d'enfants ayant obtenu un résultat FP continuent à être tourmentés après infirmation du diagnostic^[17].

Selon les recommandations de la CFF, les parents d'enfants ayant une évaluation diagnostique négative pour la FK après un DN positif doivent être informés que leur enfant n'a pas la FK, mais une évaluation doit être faite à la recherche de signes cliniques pouvant expliquer une élévation de la TIR (petit poids de naissance, score d'Apgar bas, prématurité, ethnicité, etc.)^[42].

11.3.3.4 Pour les faux négatifs

Le risque associé aux résultats FN est que le diagnostic ne soit pas évoqué en temps opportun chez des enfants qui présentent des symptômes et qu'il soit établi plus tardivement qu'en l'absence de DN. L'estimation de la fréquence des FN est difficile comme cela a été

mentionné précédemment. Il est connu, par contre, que certaines situations les rendent inévitables. Le rapport de KCE décrit les situations suivantes^[12] :

- il existe des cas d'enfants homozygotes pour delF508 dont le dosage TIR est < 95^e centile;
- le dosage de la TIR peut être normal en présence d'un IM;
- le dosage de la TIR peut être affecté par une transfusion sanguine (collecte d'échantillon au moins 72 h après), une infection virale, une prématurité ou un faible poids de naissance pour la durée de la gestation;
- des variations temporelles pourraient être liées aux réactifs. KCE propose d'utiliser une valeur seuil « flottante » qui devrait être ajustée de façon journalière.

Ainsi, la majorité des auteurs soulignent la nécessité de transmettre un message clair aux professionnels de la santé en ce qui concerne la possibilité de FN du DN, à la suite de la mise en place d'un tel programme. Il est primordial que ces professionnels continuent à considérer le diagnostic de la FK devant des symptômes suggestifs de la maladie, une histoire familiale positive ou une origine ethnique associée à des mutations non comprises dans le panel des mutations recherchées par le DN^[11;12;16]. Les médecins, surtout les pneumologues, doivent être avisés que des patients atteints de formes atypiques de la maladie, mais dont l'évolution est imprévisible, peuvent se présenter à l'âge adulte. On préconise de suivre les comportements des médecins après instauration d'un programme de DN pour détecter d'éventuels changements qui pourraient suggérer que le diagnostic de la FK est moins considéré. Les critères proposés pour ce suivi incluent le nombre de TS prescrits par les professionnels de la santé de première ligne, qui ne devrait pas enregistrer une chute considérable. La comparaison de l'âge médian au diagnostic entre patients dépistés et patients diagnostiqués sur symptômes, donc les FN du DN, pourrait également être utile, puisque pour ce dernier groupe l'âge médian doit rester inférieur à l'âge au diagnostic sur symptômes avant l'instauration du DN^[16].

11.3.3.5 Pour les porteurs identifiés par le DN et leur famille

Lorsque le protocole du DN comporte une analyse d'ADN, un sous groupe d'enfants parmi ceux ayant obtenu un résultat de DN positif auront une TIR élevée et une seule mutation. Pour certains d'entre eux, le bilan diagnostique, notamment le TS, confirmera le statut de porteur. L'identification de ces porteurs semble avoir des effets psychologiques et modifier le comportement des parents, particulièrement si ceux-ci n'ont pas une bonne compréhension du statut de porteur et de ses conséquences. Les études sur l'impact de l'identification de porteurs peuvent considérer différentes issues, dont l'anxiété provoquée, la compréhension et la rétention de l'information transmise aux parents, l'interprétation faite des conséquences du statut de porteur, la communication intrafamiliale, et l'utilisation de l'information pour les choix reproductifs. N'ayant pas fait de recension spécifique de la littérature sur ce sujet pour la FK, nous ne sommes pas en mesure de statuer sur la consistance et la qualité des preuves pour chacune de ces issues. La collaboration Cochrane s'est penchée sur la question de l'impact de l'identification de porteurs en 2002, mais n'a pas recensé d'essais cliniques^[11]. La façon dont ces questions ont été abordées et dont l'argumentaire a été développé dans les rapports examinés est variable. Nous rapportons ici de manière

succincte le raisonnement mis de l'avant dans ces rapports et dans quelques guides de pratiques.

Une étude, révisée par la HAS et KCE, s'est penchée sur les effets psychologiques délétères majeurs de l'identification de porteurs. Réalisée en Australie en 2002, elle s'est basée sur un questionnaire adressé aux parents d'enfants porteurs nés entre 1996 et 1997 (n = 89 familles, dont 30 ont répondu) et en 2001 (n = 63 familles, dont 35 ont répondu). Les résultats indiquent que, six ans après le DN, 28 à 29 % des parents sont anxieux pour la santé de leur enfant et par rapport aux répercussions de leur statut de porteur sur leurs relations futures^[11;12], et 12 à 17 % d'entre eux s'inquiètent plus pour leur enfant qui a reçu le résultat de porteur que pour la fratrie^{a[12]}. La majorité des parents se souvenaient du résultat de porteur obtenu pour l'enfant dépisté et ont cherché à connaître leur statut génétique^[11]. Toutefois, la connaissance du statut de porteur de l'enfant n'a pas eu d'impact sur les choix reproductifs de 82 à 87 % des parents (cette proportion est de 78,7 % dans une autre étude citée par KCE), alors que 12 à 13 % d'entre eux ont décidé de ne pas avoir d'autres enfants et 6 % ont décidé d'en avoir moins^[11;12]. Ces résultats ont amené certains à suggérer que, si le diagnostic prénatal devait être considéré comme un marqueur de la valeur de l'information génétique fournie par le DN, les bénéfices ne s'appliquent que pour une minorité de patients.

KCE rapporte que des données quantitatives et qualitatives (non décrites) indiquent que la majorité des parents préfèrent être informés du statut de porteur de leur enfant. Les raisons invoquées incluent le désir de connaître leur propre statut génétique et de savoir si d'autres membres de la famille sont à risque d'être porteurs^[12]. À la lumière des résultats de l'étude CHOPIN, le rapport HCN de 2010 précise également que la majorité des parents préféraient connaître leur statut de porteur^[17].

L'information concernant le statut de porteur peut être mal comprise par les parents selon la revue de Grosse et collaborateurs (2004). Ces auteurs mentionnent qu'une étude du Wisconsin rapporte que 6 % de 63 familles dont l'enfant a bénéficié d'un DN (TIR/ADN) ont pensé que le statut de porteur impliquait que l'enfant pouvait développer la maladie^[16]. Une autre étude provenant de la même région et concernant 138 familles a montré que, bien que 88 % étaient conscients que leur enfant était porteur d'une mutation FK, certains ne comprenaient pas les implications de ce statut. En effet, 11 % des familles pensaient que l'enfant pouvait développer la maladie ou ne savaient pas si cela était possible, près de 50 % ont rapporté être désorientés et seulement 25 % ne ressentaient pas d'anxiété à propos des résultats. De plus, moins de la moitié des familles, qu'elles aient reçu ou non un conseil génétique, ont compris que leur risque d'avoir un enfant atteint était plus élevé que celui de la population générale^[16].

Grosse et collaborateurs (2004) rapportent que les études ne montrent généralement pas que la révélation du statut de porteur entraîne une stigmatisation ou une discrimination. Par contre, un malaise à contacter d'autres membres de la famille pour révéler ce statut est ressenti. Ces mêmes auteurs indiquent que, selon quelques études (une au Wisconsin, une

^a Toutefois, KCE mentionne une autre étude (non décrite) qui a constaté que, au moment du DN et après obtention des résultats du TS, les parents d'enfants ayant eu un résultat de porteur avaient des scores de stress comparables à ceux de parents d'enfants ayant eu un résultat de DN négatif.

au Massachussetts et une au Pays de Galles), la majorité des parents d'enfants porteurs étaient en faveur du DN et de la connaissance du statut de porteurs de leur enfant. Une étude du Massachussetts rapporte que 75 % des familles ayant bénéficié d'un programme de conseil génétique à la suite de la révélation d'un statut de porteur de leur enfant ont demandé de subir un test de porteur pour les deux parents^[16].

Selon les recommandations de la CFF, un conseil génétique devrait être offert dans le cadre du DN pour les enfants identifiés porteurs d'une mutation de la FK^[42]. Les parents doivent être avisés du risque pour les grossesses subséquentes et devront décider s'ils veulent être testés pour déterminer leur statut de porteur. Les risques pour les apparentés doivent également être discutés. Si, selon les guides de pratiques, l'information doit être transmise aux parents avec l'offre d'un conseil génétique et le suivi nécessaire, l'organisation du DN doit prendre en compte la disponibilité de tels services. Le contenu de l'information devrait aussi suivre des guides de pratiques tels que les guides européens^[41] et américains^[42]. L'offre d'un conseil génétique aux familles d'enfants porteurs d'une seule mutation CFTR augmente les besoins pour ce service, une demande à laquelle il n'est pas toujours évident de répondre comme en témoigne l'expérience de l'Alberta^[60].

L'impact du dépistage de porteurs sur la décision des parents de bénéficier du conseil génétique et du dépistage génétique semble dépendre de la qualité de l'information qu'ils reçoivent^[18]. Certains auteurs rapportent que les parents ont plus tendance à bénéficier du conseil génétique lorsque celui-ci est offert le même jour que la réception des résultats du TS que lors d'un rendez-vous ultérieur^[70]. La décision de divulguer l'information sur le statut de porteur dans le cadre d'un programme soulève donc non seulement des enjeux éthiques sur lesquels nous revenons plus loin, mais entraîne aussi des enjeux organisationnels. L'ECFS souligne que la transmission d'information exacte et fiable est cruciale au moment de l'identification de porteurs. Selon ces auteurs, il a été démontré que la rétention d'information par les parents n'est pas fiable à long terme et qu'ils ont, dès lors, une méconnaissance des conséquences réelles de ce statut de porteur et une anxiété persistante quant à la santé de leur enfant et à leur propre risque reproductif. Cela peut également soulever de l'animosité dans les familles^[41].

Les résultats d'un rapport d'ÉTS publié en 2009 indiquent que l'impact psychosocial de l'identification de porteurs est influencé par la qualité et la disponibilité au moment opportun de l'information et du soutien offerts aux parents, ainsi que par les modalités de communication des résultats^[70]. Devant le peu de données disponibles dans la littérature, les auteurs de ce rapport ont étudié les pratiques et les expériences en lien avec la communication du statut de porteur de mutations FK à la suite d'un DN aux moyens d'enquêtes qualitatives. Trois enquêtes inter-reliées ont été réalisées entre juin 2006 et novembre 2008 dans neuf régions de l'Angleterre auprès, respectivement, de coordonnateurs de programmes de dépistage (n = 8), de professionnels de la santé responsables de la communication de résultats de porteurs (n = 16) et de parents d'enfants

porteurs (n = 27 enfants)^a. Ces enquêtes ont globalement confirmé que le type d'information et le soutien offerts ainsi que les protocoles de communication appliqués (méthodes et professionnels de la santé concernés) lors de la divulgation d'un statut de porteur étaient variables et de qualité non optimale, ne répondant pas toujours aux guides nationaux. Or, il en ressort que l'anxiété et la détresse parentales sont beaucoup moins liées à la découverte du statut de porteur pour l'enfant qu'au manque de connaissance préalable d'un tel statut et de la possibilité de recevoir ce type de résultat à la suite du DN ou encore à la manière avec laquelle le résultat a été communiqué.

En effet, les parents se sont souvent sentis submergés par les informations sur le DN reçues au cours de la grossesse ou avant le DN, et mal préparés pour la possibilité d'un résultat de porteur. De plus, les processus pour communiquer la nécessité d'un deuxième échantillon sanguin^b ont été jugés inefficaces, aussi bien par les parents que par les professionnels de la santé, représentant ainsi une grande source d'anxiété parentale. C'est d'ailleurs à cette étape et au moment de l'attente des résultats que le manque de soutien et d'information (le comment et le pourquoi du test, ses issues possibles, les processus et le moment de communication des résultats) a été le plus souligné, par les professionnels et les parents. En effet, à ces étapes du DN, les parents ont souvent été livrés à leur anxiété et ont eu besoin de chercher des informations spécifiques additionnelles. Les professionnels de la santé et les parents interrogés étaient globalement d'accord qu'une rencontre en personne était la méthode à privilégier pour expliquer le besoin d'un deuxième échantillon sanguin et pour communiquer les résultats de porteur. Même si cette méthode risque d'augmenter l'anxiété des parents, elle permet aux professionnels concernés d'évaluer leur niveau de compréhension et d'adapter l'information transmise. Cependant, certains parents ont estimé que, si les justificatifs des tests et l'éventualité d'un résultat de porteur et ses implications sont bien clarifiés lors d'un contact en personne réalisés au moment du prélèvement du deuxième échantillon sanguin, ils ne voient pas d'inconvénients à recevoir les résultats par téléphone. Sinon, une interaction en personne avec un professionnel de la santé leur semble nécessaire pour la divulgation des résultats. C'était d'ailleurs cette méthode qui était la plus appliquée ou planifiée dans le cadre du DN de la FK en Angleterre^c. Cependant, les parents répondants ont déploré le fait que les professionnels de la santé concernés n'étaient pas toujours bien informés du processus du DN ni préparés à répondre à leurs questions. Par exemple, les parents ont souligné l'importance que le professionnel de la santé qui délivre

^a Ces enquêtes se sont basées sur des entrevues semi-structurées téléphoniques et/ou en personne et, pour les professionnels de la santé, sur des groupes de discussion (*focus groups*). La sélection des professionnels de la santé et des parents a été réalisée de manière à couvrir au maximum les diverses spécialités professionnelles et méthodes de communication appliquées. Les entrevues avec les parents ont été réalisées 3 à 7 mois après la réception des résultats de porteurs. De plus, des entrevues téléphoniques semi-structurées ont été réalisées avec le tiers de l'échantillon des parents, pour des fins de validation, environ 3 à 14 mois après l'entrevue en personne.

^b En Angleterre, le protocole de DN appliqué est TIR/ADN/TIR. Le 2^e dosage de la TIR est réalisé si le 1^{er} dosage TIR est élevé et si le test de l'ADN révèle 0-1 mutation. Dans le cas où une mutation est identifiée, si le 2^e dosage de la TIR est élevé, la FK est suspectée, et la démarche diagnostique est enclenchée, alors que si ce dosage est normal, l'enfant est considéré comme porteur sans qu'un TS ne soit effectué.

^c Il est à noter que, au temps de l'étude, l'implantation du programme de DN de la FK était récente ou en cours dans les régions considérées. Les processus de communication n'étaient donc pas tout à fait bien établis et définitifs, et les connaissances de la communauté des conditions et des résultats du DN n'étaient pas optimales.

les résultats commence la conversation par l'annonce que l'enfant est sain. L'enquête auprès des professionnels de la santé a révélé leurs besoins de plus de directives pour communiquer les résultats de porteurs, ce qui confirme les manques notés par les parents.

Les divers groupes participants à l'étude ont exprimé une préférence à ce que les résultats soient transmis à la famille par un professionnel de première ligne qui lui soit familier afin de réduire l'anxiété parentale. Toutefois, tous ont également émis des doutes concernant le niveau de compétence de tels professionnels à s'acquitter de cette responsabilité. Ainsi, les professionnels de la santé interrogés préféraient que les résultats de porteurs soient transmis par des professionnels spécialisés (en FK, dépistage ou génétique), étant donné la rareté des porteurs de mutations FK et la complexité des informations à transmettre. Par contre, pour les parents, le type de professionnels concernés importe peu tant et aussi longtemps qu'ils sont bien informés du processus du DN et capables de répondre à leurs questions.

Les parents ayant reçu de l'information écrite l'ont trouvée en général utile pour s'y référer pour eux-mêmes ou pour discuter des résultats avec la famille étendue. Cependant, certains ont déploré la complexité des renseignements, combinant des informations anténatales et postnatales, et le manque de certains détails qui auraient pu mieux les préparer à l'éventualité d'un résultat de porteur (prévalence de porteurs; schématisation des diverses issues possibles du DN, incluant l'identification de porteurs; etc.)

En somme, près de 50 % des parents ont rapporté avoir ressenti de l'anxiété à un moment ou à un autre du processus de DN et la rattachent surtout à : un manque de connaissance des processus de DN et de transmission des résultats; un manque d'accès à une information pertinente au moment opportun; ou des moyens et contenus non optimaux de communication des résultats par les professionnels de la santé. Cependant, l'impact psychologique négatif d'un résultat de porteur sur les parents semble être transitoire pour la grande majorité des cas, disparaissant après la communication avec un professionnel de la santé et la compréhension des conséquences du statut de porteur de leur enfant (bénignes pour sa santé, mais pouvant être importante pour ses choix reproductifs futurs). Cette compréhension semble être bonne en général, et la majorité des parents étaient malgré tout en faveur de recevoir l'information et de la transmettre à leurs enfants^a et à leur famille plus étendue. Les parents ont toutefois exprimé un besoin de soutien de la part des professionnels de la santé pour considérer le dépistage en cascade et y avoir accès et pour communiquer les résultats à la famille étendue^b. L'enquête révèle l'importance de la cohérence entre l'information fournie aux parents et l'accessibilité réelle au conseil génétique.

^a La majorité des parents considéraient certains messages comme importants à souligner : l'absence de risques pour la santé de l'enfant lui-même, l'importance de ne pas se sentir stigmatisé et d'éviter de blâmer les parents. La moitié des parents voulaient informer leur enfant eux-mêmes, alors que l'autre moitié voulait avoir en plus le support de professionnels de la santé, car le message serait considéré plus crédible, et l'enfant pourrait avoir plus d'informations et discuter plus amplement de ses choix.

^b Les réactions des familles étendues à l'annonce de l'information sur le statut de porteur ont été variables selon l'enquête réalisée auprès des parents : certains membres de la famille ont manifesté compréhension, soutien et désir de subir le test, alors que d'autres ont répondu négativement (dénî et effet sur la dynamique familiale), certains refusant de subir le test génétique, ce qui parfois était à l'origine de stress pour les parents.

Parmi les suggestions visant à améliorer les pratiques et les politiques concernant la communication d'un statut de porteur de mutation FK identifié à la suite d'un DN, les professionnels de la santé ont recommandé l'établissement de protocoles et de politiques nationaux normalisés, y compris des politiques préconceptionnelles, pour la divulgation de ces résultats, avec clarification des attentes à propos des diverses informations à transmettre aux parents et du rôle des professionnels concernés. On a également préconisé l'application des mêmes modèles de communication pour diverses maladies (l'anémie falciforme par exemple) et la création d'une catégorie spécifique de professionnels de la santé qui seraient responsables dans la divulgation des résultats de porteurs pour toutes les maladies du DN. La plus-value de cette démarche, surtout dans un contexte d'élargissement des programmes de DN, est de faciliter la continuité de liaison entre laboratoires, responsables et professionnels de première ligne ainsi que le maintien des compétences professionnelles pour délivrer de tels résultats et offrir du soutien pour les familles, même après la transmission des résultats (dépistage en cascade, discussion avec les autres enfants et la famille étendue). En effet, si chaque maladie est considérée séparément, l'exposition des professionnels à ce genre de situation peut être rare, et cela pourrait compromettre leur niveau de compétence. La nécessité d'améliorer les connaissances de la population en général sur la FK et sur le statut de porteur et de continuer les recherches sur l'efficacité, les coûts et les préférences parentales de divers modèles de communication du statut de porteur a également été soulignée. Finalement, les suggestions des parents répondants pour les aider à vivre plus positivement l'expérience de la réception d'un résultat de porteur comprennent la disponibilité de ressources Web^a crédibles suggérées par les professionnels de la santé et de personnes ressources tout au long du processus du DN, et même après la transmission des résultats, et la possibilité d'échanger avec des parents ayant vécu une situation semblable.

11.3.4 Enjeux communs à tous les programmes de dépistage néonatal

11.3.4.1 Les enjeux décisionnels

La liste des facteurs à prendre en considération dans l'évaluation de la pertinence d'implanter un programme de dépistage est longue. Parmi ceux-ci, les personnes consultées ont surtout insisté sur la nécessité de soupeser soigneusement les aspects suivants qui sont fréquemment oubliés dans les processus décisionnels :

- les coûts d'opportunité de l'ajout de la FK au programme de DN sanguin;
- le déplacement des ressources au détriment d'autres activités;
- les enjeux de coordination et de continuité entre les divers services concernés par le DN.

En effet, les sommes allouées au DN de la FK ne pourront être investies dans d'autres services, dont des services destinés à la même clientèle comme les services de suivi et de prise en charge clinique des patients avec la FK. Il y a donc lieu de considérer la balance

^a Les parents répondants ont trouvé que la majorité des ressources Web disponibles fournissent de l'information pour les enfants atteints et pas pour les enfants porteurs, ce qui a tendance à accentuer leur anxiété, surtout pendant l'attente des résultats, quand la possibilité que l'enfant soit réellement atteint de la FK est encore envisageable.

des risques et des bénéfices d'un diagnostic et d'une prise en charge précoce par opposition à une amélioration des services déjà existants, par exemple. Un des effets pervers de l'instauration de nouveaux services, comme un programme de DN, peut être d'occasionner un déplacement des ressources humaines se consacrant au préalable à d'autres tâches vers ces nouveaux services. Ceci peut comporter des conséquences indésirables qu'il y a intérêt à prévoir. Enfin, comme dans tout programme de DN, l'ajout de la FK nécessite une excellente coordination entre les différents centres responsables (laboratoires, centres spécialisés, autres établissements) pour éviter les retards et assurer qu'une prise en charge rapide de l'enfant nouvellement diagnostiqué permette de maximiser les bénéfices du DN.

11.3.4.2 Les enjeux éthiques et légaux

La divulgation du statut de porteur

La divulgation du statut de porteur n'entraîne pas uniquement des conséquences psychosociales, mais soulève également des questions d'ordre éthique. Celles-ci sont communes à plusieurs programmes de DN de maladies génétiques, mais se posent néanmoins avec acuité dans le cadre du DN de la FK. Pour certains, cette divulgation est considérée comme inévitable afin de ne pas enfreindre le droit des parents de faire des choix reproductifs éclairés. Pour d'autres, une divulgation systématique constitue une violation du droit de ne pas savoir des parents et de l'enfant. La question de la rétention d'information médicale ne fait pas non plus l'unanimité.

Le rapport de KCE précise que les bénéfices pour l'enfant de la divulgation du statut de porteur sont incertains et que le problème de la violation du « right-not-to-know » est posé. Bien que les effets à long terme de la divulgation du statut de porteur soient encore inconnus, il y a peu d'évidence actuellement qu'une telle divulgation expose l'enfant à une stigmatisation ou à une discrimination, ou affecte la relation mère-enfant. La nature de l'information à fournir aux parents ainsi que le conseil génétique (identification du parent porteur; distinction des couples avec un ou deux porteurs) sont incertains^[12]. Le problème d'équité vis-à-vis de la majorité des porteurs dont le statut demeure inconnu est également discuté^[11]. La place que les bénéfices secondaires (choix reproductifs pour les parents plutôt que bénéfices directs pour le nouveau-né atteint) devraient occuper dans le processus décisionnel est encore débattue. Certains auteurs insistent sur le fait que les bénéfices en matière de choix reproductifs peuvent également être atteints par le dépistage anténatal^[12].

Selon l'ECFS, l'identification de l'état de porteur chez un nouveau-né ne lui apporte aucun bénéfice à court terme et lui enlève le droit de ne pas savoir. Par contre, l'identification de couples porteurs à la suite de l'identification de l'état de porteur chez un nouveau-né pourra permettre au couple de prendre des décisions éclairées quant à leur risque d'avoir un enfant avec la FK. Quant aux couples où seul un des deux partenaires est identifié porteur, ils ont un risque plus élevé que le reste de la population d'avoir un enfant atteint, mais le niveau de risque précis est difficile à estimer^[41]. En France, les chiffres avancés indiquent que le dépistage d'un enfant porteur impliquerait que les parents ont un risque de 1/120 d'avoir un autre enfant atteint, ce qui est supérieur au risque admis pour le diagnostic prénatal de la trisomie 21 (1/250)^[11].

Compte tenu de ces enjeux, plusieurs options organisationnelles font l'objet de débats. Ainsi, d'aucuns suggèrent que la révélation du statut de porteur ne soit pas systématique, mais soit faite à la demande des parents. Cela pose la question du type de consentement parental qui est requis pour le DN si des tests d'ADN sont réalisés. Certains auteurs recommandent un consentement parental spécifique pour la divulgation du statut de porteur. Dans ce cas, les parents doivent avoir l'option de participer au DN, mais de ne pas obtenir l'information sur le statut de porteur^[57]. La question d'un double consentement parental, un pour le DN et un pour la révélation du statut de porteur est une des solutions débattues en France. On craint toutefois qu'il y ait des répercussions sur le taux de participation au DN.

Le consentement parental

Le consentement parental est une autorisation explicite (ou implicite) des parents, suivant la prise de connaissance d'une information claire et appropriée, à voir leur enfant dépisté pour une maladie génétique spécifique.

La question du consentement parental pour le DN de la FK est largement débattue. Certains favorisent le consentement parental libre et éclairé alors que d'autres recommandent que le programme de DN soit obligatoire, surtout par crainte d'augmenter les taux de refus et miner ainsi l'intérêt de l'enfant. Les modalités d'application du consentement, s'il y a lieu, sont également débattues : le consentement doit-il être verbal ou écrit? Explicite ou implicite? Exigé d'un seul ou des deux parents? Faut-il un consentement séparé pour les tests de biologie moléculaire? Faut-il un consentement séparé pour la divulgation de l'information sur le statut de porteur? Telles sont les questions recensées dans la littérature.

Les recommandations et les pratiques varient selon les contextes. Selon les recommandations de l'ECFS, l'obtention d'un consentement parental est laborieuse. Une approche de « opting out » est suggérée, avec l'information fournie aux parents sur le DN en général^[41]. Le rapport de KCE recommande l'obtention d'un consentement parental oral explicite d'au moins un des parents après leur information des risques concernant les FP et les FN^[12]. En Nouvelle-Zélande, les parents sont appelés à consentir au dépistage et à la conservation des échantillons. Ils peuvent consentir aux deux, consentir au test sans consentir à la conservation ou consentir à aucun des deux^[71]. Au moment du consentement, la discussion doit porter sur le processus de dépistage (maladies testées, objectif, échantillon, résultats, conservation, etc.) ainsi que sur les bénéfices et les risques associés au dépistage. Le consentement doit être documenté par le clinicien à la maternité, et l'information doit être transmise au médecin généraliste qui assurera le suivi. L'information donnée aux parents doit être facile à comprendre et tenir compte de barrières individuelles à la compréhension (barrières de langue, surdité, déficience intellectuelle). Les parents doivent pouvoir obtenir des réponses à leurs questions. En France, la question d'un consentement parental séparé pour la réalisation des tests d'ADN se pose dans le cadre du DN de la FK puisqu'un tel consentement est prescrit par la loi.

Au Québec, une telle loi n'existe pas, même si en clinique un consentement est demandé pour les tests d'ADN. Pour le DN actuellement en place au Québec, le consentement est implicite. Cependant, il a déjà été relevé que tout ajout de maladie au programme de DN

devrait entraîner un réexamen de ces dispositions. L'ajout d'un test d'ADN pourrait avoir une influence sur les issues de cette réflexion.

L'utilisation secondaire des échantillons

Le DN récolte systématiquement des échantillons sanguins des nouveau-nés afin de procéder aux tests (ex. : TIR, ADN). La conservation et l'utilisation secondaire des échantillons sanguins font l'objet d'intenses discussions.

La littérature révisée mentionne entre autres qu'une réglementation concernant l'utilisation des échantillons sanguins prélevés sur les papiers buvards pour la recherche génétique ou autre est nécessaire, car il est possible d'extraire de l'ADN à partir de ces échantillons. Des modalités de la protection de la vie privée doivent aussi être en place pour éviter que les employeurs et les assureurs aient accès à des informations génétiques, et donc pour éviter la discrimination des patients (politiques d'anonymisation des échantillons). Par ailleurs, on préconise la mise en place de politiques concernant la divulgation au patient d'informations concernant son état de santé révélées par les recherches entreprises sur les échantillons sanguins prélevés lors du DN. Généralement, il est recommandé d'exiger systématiquement le consentement parental pour l'utilisation des échantillons sanguins pour des fins non-thérapeutiques. De plus, un comité d'éthique devrait se prononcer sur toute utilisation des échantillons sanguins prélevés lors du DN pour des fins de recherche pour veiller au respect de la vie privée des patients, garantir l'obtention des consentements nécessaires (parents et enfants), et s'assurer que les chercheurs ne contactent pas les patients.

Enfin, vu que les échantillons sanguins prélevés lors du DN peuvent être archivés jusqu'à l'âge adulte des sujets dépistés, et que le consentement a été fourni par les parents et non par l'enfant, la question de la demande d'un consentement des sujets dépistés, après qu'ils aient atteint l'âge adulte, se pose si leurs échantillons doivent être utilisés à des fins de recherche. On recommande d'informer la population générale au cas où la réutilisation des échantillons sanguins prélevés lors du DN pour des fins de recherche a été décidée pour donner la possibilité de « opting-out » aux enfants dépistés quand ils atteignent l'âge adulte.

À la base, et avant de chercher à s'entendre sur les modalités pratiques énumérées ci-dessus, il faudrait vérifier s'il y a un consensus social concernant le bien-fondé de mener des projets de recherche sur les échantillons récoltés à des fins de DN. Il importe bien entendu d'établir une distinction nette entre les projets de recherche et la collecte d'information visant l'amélioration continue du programme de DN.

Les poursuites judiciaires en cas de faux positifs ou de faux négatifs du DN

Le DN vise à identifier précocement (avant l'apparition de symptômes) les enfants atteints de la FK. Il arrive que certains de ces enfants soit identifiés à tort comme porteurs de la maladie (FP) ou, au contraire, ne soient pas identifiés par le dépistage (FN). Des recours judiciaires peuvent être entrepris contre les autorités responsables. On a donc tendance à optimiser la sensibilité du DN pour éviter des problèmes juridiques, mais cela peut créer d'autres types de problèmes (comme l'augmentation de la détection de porteurs, par exemple) et la balance des bénéfices et des risques n'en devient pas nécessairement meilleure.

La révélation de non-paternité

Le DN, par l'utilisation de la biologie moléculaire, peut, de façon non intentionnelle, révéler la non-paternité biologique du parent. Les conséquences de cette révélation sur la dynamique familiale peuvent être importantes.

12 DISCUSSIONS ET OPTIONS

12.1 CONTEXTE, OBJECTIFS ET LIMITES DU PRÉSENT TRAVAIL

La présente synthèse des connaissances se base tout d'abord sur une revue de la littérature scientifique portant sur les enjeux en lien avec le dépistage, le diagnostic et la prise en charge initiale des patients atteints de la FK. Des données contextuelles ont également été obtenues à partir de trois sources, incluant le registre des patients canadiens administré par FKC, des entrevues avec des informateurs clés et des enquêtes réalisées auprès de centres québécois spécialisés en FK et de laboratoires réalisant des tests diagnostiques.

La revue de la littérature a été réalisée à partir d'une recherche large, qui a couvert une période étendue (1995-2011). Toutefois, elle était du type *scoping review* se basant, à l'exception de la littérature québécoise, sur une revue de revues et/ou de guides de pratiques. Son exhaustivité est de ce fait limitée, puisque les données primaires sur lesquelles ces documents se sont fondés n'ont pas été examinées. De plus, la documentation des enjeux d'intérêt a été obtenue à partir de ces mêmes documents et n'a pas fait l'objet de recherches ciblées.

Il ne s'agit pas non plus d'une revue systématique de la littérature puisqu'un seul réviseur a en général effectué les étapes de la recherche, sélection, extraction et analyse des données. De plus, les stratégies de recherche bibliographique n'ont pas été bonifiées par des recherches complémentaires^a, et l'extraction de données n'était pas basée sur un outil préétabli. La critique de la qualité des données selon les standards reconnus pour chaque type de référence a été réalisée pour les rapports documentant les bénéfices du DN, mais pas pour d'autres types de documents tels que les guides de pratiques.

Finalement, certains thèmes ont été peu ou pas documentés. Ainsi, les pratiques, bénéfices, risques et enjeux en lien avec un programme systématique de dépistage de porteurs n'ont pas été examinés. Toutefois, ce type de dépistage peut être considéré comme une des options à envisager pour contrer les enjeux en lien avec le diagnostic et la prise en charge précoce de la FK. Par ailleurs, les aspects de performance des protocoles de DN n'ont été qu'effleurés puisque, avant de choisir le protocole, il faut statuer sur la pertinence d'instaurer un programme de DN au Québec. Le MSSS pourra, le cas échéant, demander qu'un travail complémentaire aborde spécifiquement le protocole qui conviendrait le mieux au contexte québécois.

Les données contextuelles considérées dans le présent rapport présentent également des limites. D'abord, l'exhaustivité et la précision de celles obtenues à partir de FKC, comme pour toutes données dérivant de registres de patients, ne sont probablement pas optimales. En effet, certaines variables ne sont pas disponibles pour l'ensemble des patients inscrits au registre, alors que, pour d'autres variables, des patients sont comptabilisés plusieurs fois dans le registre, car ils ont été suivis dans différents centres du Québec. Le temps imparti ne

^a De telles recherches peuvent inclure la vérification de la liste bibliographique des références pertinentes, des contacts d'organismes ou d'auteurs pertinents, l'exploration des « Related citations » pour les références clés par l'intermédiaire de PubMed, etc.

nous a pas permis de compléter ces données à partir d'autres sources, telles que les bases de données médico-administratives. Par ailleurs, les informations obtenues à partir d'informateurs clés incluent inévitablement un élément de jugement subjectif dont la portée est difficile à évaluer. Finalement, les données colligées à partir d'enquêtes réalisées auprès de cliniques spécialisées en FK et de laboratoires n'ont pas fait l'objet d'une validation par d'autres moyens.

12.2 LES ENJEUX INHÉRENTS À LA MALADIE ET AUX LIMITES DES CONNAISSANCES S'Y RATTACHANT

Plusieurs particularités de la FK, en lien avec ses aspects cliniques et génétiques ainsi que son histoire naturelle, sont à souligner, car ils sont à l'origine d'enjeux incontournables pour le dépistage de la maladie, la confirmation diagnostique, la prédiction du pronostic et la démarche de prise en charge.

Tout d'abord, la maladie est caractérisée par une atteinte de plusieurs organes, avec des manifestations cliniques initiales qui peuvent être non spécifiques. L'errance diagnostique est alors source d'anxiété parentale et de coûts considérables, vu la multiplication de visites médicales, d'hospitalisations éventuelles et d'explorations diagnostiques. Une fois le diagnostic évoqué, la confirmation repose essentiellement sur la pratique du TS, qui demeure le *gold standard*. Toutefois, de plus en plus souvent, le diagnostic repose sur la combinaison des résultats du TS et de l'analyse moléculaire, surtout lorsque les résultats du TS sont intermédiaires. Cependant, malgré l'association des deux tests, le diagnostic est parfois difficile à poser, ce dont témoigne la multiplicité de guides de pratiques portant sur les protocoles diagnostiques, et des investigations supplémentaires sont alors nécessaires. Les bilans diagnostiques sont particulièrement laborieux pour les cas atypiques et équivoques.

Par ailleurs, il existe une hétérogénéité considérable aussi bien sur le plan phénotypique que génétique, qui est à l'origine d'un large spectre de formes cliniques à gravité et pronostic variables et, souvent, imprévisibles. L'hétérogénéité phénotypique s'observe également au sein d'une même catégorie du spectre clinique (parmi les formes classiques, par exemple) et pour des patients ayant le même génotype. Certaines mutations du gène CFTR sont clairement délétères, alors que d'autres le sont peu ou pas, et d'autres encore ont des répercussions incertaines sur la fonction de la protéine CFTR. Lorsqu'elles sont présentes, les conséquences sur la fonction protéinique peuvent être uniques ou multiples. Cette variabilité se traduit par l'existence de plusieurs systèmes de classification des mutations du gène CFTR. Ces systèmes ne sont pas définitifs, puisque le pouvoir pathogène de certaines mutations demeure inconnu et que la recherche ne cesse de révéler de nouvelles mutations. L'hétérogénéité génétique et le manque de connaissances au sujet de certaines mutations accroissent les incertitudes diagnostiques dans certains cas.

Bien que quelques pistes aient été tracées pour la corrélation génotype-phénotype, surtout en ce qui concerne l'atteinte pancréatique, plusieurs inconnues demeurent sur ce plan, notamment pour l'atteinte pulmonaire dont dépend en grande partie le pronostic du patient. Il s'ensuit une difficulté, et une proscription par les guides récents, à prédire le pronostic de certains patients même quand leur profil génétique est connu. C'est le cas, par exemple,

pour les patients atteints de formes atypiques de la maladie et pour lesquels le diagnostic est équivoque. Rappelons que l'identification de tels cas est favorisée par l'application de plus en plus fréquente de la biologie moléculaire dans le cadre du DN de la FK. L'incertitude quant au pronostic de ces patients rend difficile l'évaluation de la nécessité et de l'intensité des procédures de suivi et de prise en charge. L'impact d'interactions gènes-gènes et gènes-environnements sur le phénotype est suspecté et fait l'objet de recherches actives. De telles interactions peuvent faire varier considérablement la fréquence des issues cliniques, ce qui accentue l'incertitude entourant les prédictions pronostiques.

Le fardeau thérapeutique et de la prise en charge est important aussi bien pour les patients atteints de FK que pour leur famille et le système de santé. Les répercussions sociales sur la famille sont également considérables. Même si leur qualité s'est nettement améliorée, les procédures thérapeutiques demeurent essentiellement symptomatiques. Certains traitements à visée curative sont toutefois à l'essai. Certains auteurs évoquent des données suggérant que l'instauration précoce (avant deux mois de vie) de traitements symptomatiques améliore l'issue clinique et le pronostic des patients, mais la qualité de ces données n'a généralement pas été documentée^[12]. Par ailleurs, les visions quant à l'adoption de certaines approches thérapeutiques proactives et préventives, surtout sur le plan nutritionnel et pulmonaire, varient et ne sont pas toujours appuyées par des données probantes. En l'absence de consensus sur les modalités de prise en charge pour les cas atypiques et équivoques, leur variation peut avoir des conséquences en termes d'utilisation des ressources et d'organisation des services.

La FK est toujours considérée comme une maladie grave avec une espérance de vie moindre que celle de la population générale. Toutefois, globalement, il y a un consensus sur l'amélioration notée au fil du temps, aussi bien sur le plan de la morbidité pulmonaire et nutritionnelle que sur celui de la survie, même si les données dérivent essentiellement de registres de patients. Les estimations récentes de l'espérance de vie médiane prédite varient entre 36 et 47 ans pour les enfants nés entre 2003 et 2007 selon des données de registres et pourraient aller jusqu'à 50 ans pour les enfants nés aujourd'hui selon des présomptions britanniques non encore validées. Étant donné que l'amélioration de la survie a été rapide, la médiane de l'âge au décès ne reflète pas l'espérance de vie des enfants nés aujourd'hui^[16].

Les améliorations notées sur le plan de la morbidité et de la mortalité liées à la FK sont souvent attribuées aux meilleures connaissances des aspects physiopathologiques et génétiques de la maladie et aux progrès réalisés sur le plan de la prise en charge des patients. En effet, on préconise de plus en plus une prise en charge et un suivi précoces dans des centres de soins spécialisés et l'instauration de traitements proactifs et préventifs, même en l'absence d'évidence formelle pour l'efficacité de telles démarches. Toutefois, les améliorations notées sur le plan de la morbidité et de la survie sont probablement aussi liées, au moins partiellement, à un biais de sélection (*spectrum biais*) à la suite de l'identification de plus en plus fréquente d'enfants atteints de formes atypiques, et moins graves, de la maladie. Un tel biais est bien décrit pour les études comparant les enfants diagnostiqués sur symptômes à des enfants détectés par un programme de DN. Cependant, la comparaison d'enfants nés à des époques différentes peut présenter un biais semblable

en raison de l'évolution des critères diagnostiques à la suite de l'amélioration des connaissances sur la FK.

12.3 LES ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES, GÉNÉTIQUES ET CLINIQUES DE LA POPULATION QUÉBÉCOISE ATTEINTE DE LA FK

Malgré l'intérêt pour la FK au Québec, très peu de données ont été publiées sur sa prévalence provinciale ainsi que sur le profil génétique et clinique des patients québécois. Certains auteurs ont noté que, même pour d'autres régions du monde, les estimations de prévalence pour la maladie sont anciennes et plus ou moins fondées, selon l'origine des données^[11]. Selon deux références se basant sur des données d'origine incertaine, la prévalence de la FK au Québec se situe entre 1/2 500 (communication personnelle) et 1/3 000 (données pour 1989). Les données de FKC indiquent que le nombre de patients québécois inscrits au registre en 2009 s'élevait à 1 136, dont 36 nouvellement diagnostiqués durant l'année. En accord avec les observations enregistrées pour d'autres régions du monde, ces mêmes données suggèrent une prédominance claire et persistante, depuis 1984, de la maladie chez les québécois d'origine caucasienne. Ainsi, même si une estimation plus valide reste à déterminer, il apparaît que la prévalence de la FK au Québec est élevée, probablement en raison de la prédominance de populations caucasiennes dans la province et également d'un effet fondateur dans la région du SLSJ. En fait, dans cette région, la maladie est trois fois plus prévalente que dans le reste de la province (1/936) et le taux de porteurs est très élevé (1/15), quoique la majorité des enfants québécois atteints de FK ne proviennent pas du SLSJ. Il serait toutefois intéressant d'examiner si la prévalence provinciale de la maladie a baissé depuis la découverte du gène, qui a rendu possible la pratique d'un diagnostic prénatal. Rappelons qu'une baisse de 25 % de la prévalence canadienne de la FK a été notée pour la période entre 1998 et 2000 et est suspectée être la conséquence du dépistage prénatal.

Les données de FKC indiquent que la médiane d'âge au diagnostic est restée relativement stable à 6 mois entre 1984 et 2009. Cette médiane est légèrement supérieure à celle observée en Suède (5 mois)^[72] suggérant une situation au Québec comparable à celle des pays Nordiques, où les meilleurs taux de survie au monde pour les patients atteints de FK ont été atteints grâce à des programmes de prise en charge sophistiqués et agressifs, mais sans programme de DN. Toutefois, cette comparaison ne prend pas en considération le profil complet de la situation dans ces pays, puisque seule une étude primaire se basant sur des données de registres a été examinée^[72]. Par ailleurs, en comparaison avec les données compilées à partir des rapports portant sur les bénéfices du DN, la médiane d'âge au diagnostic au Québec se situe pratiquement entre celle rapportée pour les groupes diagnostiqués sur symptômes (23 semaines-14,5 mois) et celle rapportée pour les groupes dépistés (2-7 semaines). Cette comparaison n'est cependant pas dénuée de limites, puisqu'elle ne se base pas sur la confrontation de résultats obtenus pour des groupes similaires à partir d'études primaires. Selon les critères d'exclusions considérés (cas avec IM, fratrie, enfants atteints de formes atypiques), les groupes peuvent ne pas être comparables. Elle ne prend pas non plus en considération les différences probables dans les caractéristiques des populations étudiées et celle du Québec et les variations entre les protocoles diagnostiques. Un âge au diagnostic plus bas au Québec (% de patients

diagnostiqués avant 5 ans), par rapport à l'Ontario, l'Est et l'Ouest canadien, a été noté dans une étude publiée en 1996 (données de 1970 à 1989). Ces données sont cependant anciennes et présentent plusieurs limites^[10]. Les données de FKC dénotent une situation moins encourageante quand la moyenne d'âge au diagnostic est considérée, puisque celle-ci a constamment augmenté entre 1984 et 2009, se situant à 3 ans en 2009. Cette moyenne est bien plus élevée que celle rapportée pour les groupes dépistés (5-12 semaines) ou diagnostiqués sur symptômes (51-72 semaines) selon les données compilées à partir des rapports portant sur les bénéfices du DN. De plus, les données de FKC indiquent que, en 2009, le diagnostic a été posé après 1 an pour 31 % des patients québécois et à 3 ans ou plus pour 25 % d'entre eux.

Les données sur le profil génétique des patients québécois proviennent essentiellement d'un article publié en 2008 et de FKC. Si ces données confirment la prédominance de la mutation delF508 dans la population québécoise, elles indiquent également qu'il y a des disparités entre les régions qui doivent être prises en considération au moment de la recherche de mutations, que ce soit à visée diagnostique ou de dépistage.

Ainsi, dans la région du SLSJ, trois mutations, dont la delF508, représentent 94 % des allèles CFTR des patients, une couverture qui augmente à près de 96 % si l'on considère trois autres mutations retrouvées dans la région^a. Cette homogénéité génétique ainsi que le taux élevé de porteurs au SLSJ ont d'ailleurs mené à une réflexion sur la pertinence d'inclure la FK dans un projet pilote d'offre de tests de porteurs pour quatre autres maladies autosomiques récessives^b dans la région. Cette réflexion a été conduite sous les auspices de l'Agence de la santé et des services sociaux du SLSJ, et ses résultats étaient en faveur de l'inclusion de la FK dans le projet pilote. Cependant, le MSSS n'a pas retenu cette recommandation, jugeant que certaines considérations^c doivent faire l'objet de travaux plus exhaustifs pour toute la population québécoise, surtout parce que la FK est une des

^a L'étude de Madore *et al.* (2008) avait formulé deux propositions pour le panel de mutations à considérer pour le dépistage éventuel de porteurs au SLSJ^[23]. La première considérerait les 3 mutations les plus fréquentes (couverture de près de 94 % des allèles CFTR des patients du SLSJ et de près de 83 %, 80 %, et 60 % des allèles CFTR des patients à Sherbrooke et dans les cliniques francophones et anglophones de Montréal, respectivement), alors que la deuxième inclurait en plus les 3 mutations retrouvées dans 3 familles de la région (couverture de près de 96 % des allèles CFTR des patients du SLSJ et de près de 87 %, 85 %, et 61 % des allèles CFTR des patients à Sherbrooke et dans les cliniques francophones et anglophones de Montréal, respectivement). Cependant, une étude publiée en 1998 avait recommandé qu'un éventuel panel de mutations pour le SLSJ devrait inclure l'ensemble des mutations identifiées pour les patients de la région étant donné le taux élevé de porteurs au SLSJ et le fait que différentes mutations ont été identifiées pour des cousins de second degré^[25].

^b Ces maladies incluent la neuropathie sensitivomotrice héréditaire avec ou sans agénésie du corps calleux, la tyrosinémie héréditaire de type 1, l'ataxie récessive spastique de Charlevoix-Saguenay et l'acidose lactique congénitale.

^c Notons à cet égard la nécessité 1) d'obtenir une meilleure compréhension de la répartition d'ensemble de la FK et de ses caractéristiques pour développer une perspective d'ensemble du soutien à offrir aux personnes à risque d'avoir un enfant atteint; 2) de développer une vision mieux définie du déploiement possible d'un projet pilote de dépistage de porteurs pour la FK; et 3) de clarifier les difficultés et les enjeux en lien avec la transmission de l'information et la sensibilisation de la population dans le cadre d'un dépistage de porteurs pour la maladie.

principales maladies autosomiques récessives présente dans l'ensemble de la province^a. Par ailleurs, l'article de Madore *et al.* (2008) suggère que le profil de mutations peut être assez hétérogène dans certaines régions du Québec, comme Montréal, où l'origine ethnique de la population est variable^[23]. En fait, même pour des régions comme le SLSJ, l'homogénéité génétique tend à diminuer vu les changements dans la dynamique des populations qui s'observent dans le temps.

Les données de FKC pour la période de 1984 à 2009 confirment globalement la tendance observée dans plusieurs pays, et surtout discutée dans le rapport belge de KCE, en ce qui concerne l'amélioration des mesures anthropométriques, de la fonction pulmonaire et des indicateurs de survie pour les patients atteints de la FK. Toutefois, au Québec, la valeur moyenne du % de VEMS prédit reste relativement stable, entre 72 et 75 %, depuis 1989. Ces données n'ont cependant pas été obtenues pour les patients des différents groupes d'âge et sous-estiment probablement les améliorations sur le plan pulmonaire chez les plus jeunes. À titre d'exemple, les données de FKC pour 2009 indiquent qu'un VEMS inférieur à 70 % de la valeur prédite a été noté chez seulement 17 % des patients âgés de 6-17 ans, mais chez près de 57 % des patients âgés de 18 ans et plus. Les améliorations semblent plus notables sur le plan de la survie et ont été enregistrées pour tous les indicateurs (l'âge moyen des patients, la proportion de patients âgés de 18 ans et plus, et les taux de mortalité) entre 1984 et 2009 selon les données de FKC. En 2009, l'âge au décès des patients québécois était en moyenne de 34,4 ans avec une médiane de 33,5 ans. L'âge médian de décès au Québec est légèrement supérieur aux estimations réalisées en 2008 à partir de diverses données internationales dérivées essentiellement de registres de patients (voir la section sur la mortalité). Toutefois, ces données sur l'âge au décès ne reflètent pas l'espérance de vie d'un enfant né actuellement. Pour l'ensemble des patients canadiens, l'espérance de vie médiane en 2009 était à près de 47 ans selon FKC^[9], mais les données spécifiques au Québec ne sont pas connues. Selon une étude publiée en 1996, le Québec se positionnait déjà favorablement dans les années 1980 par rapport à l'Ontario, l'Est et l'Ouest canadien en ce qui concerne la survie des patients atteints de FK^[10]. Depuis l'instauration du DN de la FK dans certaines provinces canadiennes, il ne s'est cependant pas écoulé assez de temps pour nous permettre d'observer des différences dans la mortalité entre provinces sans et avec DN.

12.4 PRINCIPAUX PROBLÈMES ET ENJEUX RECENSÉS POUR LE DIAGNOSTIC ET LA PRISE EN CHARGE PRÉCOCE DES PATIENTS QUÉBÉCOIS ET PISTES D'AMÉLIORATION ENVISAGEABLES

L'analyse des données contextuelles obtenues permet d'avoir une appréciation préliminaire de l'état de la situation des patients atteints de la FK au Québec et des problèmes et enjeux en lien avec leur diagnostic et leur prise en charge précoce.

^a Par ailleurs, la SOGC (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada) a émis des lignes directrices spécifiant que le dépistage de porteurs de la FK n'est pas recommandé dans la population générale au Canada (www.sogc.org/guidelines/public/118F-CO-Aout2002.pdf).

Si les données de FKC établissent un bilan plutôt acceptable, et comparable à d'autres régions, sur le plan de la morbidité et la mortalité des patients québécois atteints de la FK, elles suggèrent que l'âge au diagnostic n'est pas optimal, un problème que plusieurs intervenants clés déplorent. Le retard pour poser le diagnostic semble être le résultat de plusieurs facteurs, notamment : la non-spécificité connue des symptômes initiaux de la FK; l'identification de plus en plus fréquente de patients atteints de formes atypiques; le manque de connaissance de la maladie par les professionnels de la santé; l'organisation du système de santé au Québec qui ne favorise pas toujours un suivi régulier des enfants par le même médecin traitant; et les délais pour la réalisation et l'obtention des résultats des tests diagnostiques, surtout le TS.

Des données publiées et contextuelles indiquent qu'il existe un écart entre les pratiques du TS au Québec et les recommandations à cet égard. Les problèmes et enjeux liés à la standardisation et à la conformité aux guides de pratiques se démarquent parmi les problèmes les plus prédominants. Pour la pratique des tests ADN, seules des préoccupations au regard des délais, du manque de couverture de mutations propres à certaines populations ethniques par le panel en vigueur, et de la nécessité d'avoir recours au séquençage dans certains cas ont été mentionnés. Cette situation n'est toutefois pas unique au Québec, puisque l'hétérogénéité de la population en termes d'origine ethnique complique le développement et l'utilisation de panels de mutation dans la plupart des pays dans le monde.

Sur le plan de la prise en charge des patients et des familles, les principaux problèmes que les données contextuelles révèlent sont : le manque ou l'éloignement d'un centre de soins spécialisé en FK dans certaines régions; de possibles lacunes en matière de standardisation et de conformité aux guides de pratiques des protocoles de prise en charge dans les centres spécialisés; le manque de programmes d'assurance qualité pour les divers soins et services offerts dans ces centres; la non-disponibilité de certains traitements dans les centres spécialisés ou à domicile; l'absence de couverture de certaines thérapies par les assurances; le manque de ressources humaines, surtout en conseil génétique et en psychiatrie/psychologie, ce qui engendre parfois des délais pour offrir ces services; et les difficultés que vivent certaines familles à faible revenu ou bénéficiant de moins de soutien pour faire face aux exigences liées à la prise en charge de la FK (rendez-vous multiples, accès aux services de garde...).

Ainsi, la situation actuelle au Québec pour le diagnostic et la prise en charge précoce des enfants atteints de la FK et leur famille ne semble pas optimale, et plusieurs aspects peuvent faire l'objet de progrès. Sont discutées ci-dessous deux grandes options pour les voies d'amélioration, une sans et une avec considération d'un programme de DN. Pour la deuxième option, la qualité de la preuve scientifique sous-tendant la pertinence d'un programme de DN est débattue à la lumière des limites du présent travail. Cette discussion des options ne vise pas à trouver des solutions définitives aux problèmes soulevés ou à trancher pour l'une ou l'autre des voies d'amélioration proposées. Les voies d'amélioration sont sommairement présentées, mais elles devront faire l'objet d'analyses plus fouillées avant de pouvoir statuer sur l'utilité, la faisabilité et l'acceptabilité de leur implantation.

12.4.1 Amélioration de l'organisation du diagnostic et de la prise en charge initiale des patients sans programme de DN

Les problèmes et les enjeux recensés pour le Québec suggèrent que, en l'absence d'un programme de DN, les voies d'amélioration doivent cibler l'avance de l'âge au diagnostic, la disponibilité de centres spécialisés pour toutes les régions de la province, et l'optimisation des protocoles de diagnostic et de prise en charge initiale.

La nécessité d'avancer l'âge au diagnostic de patients atteints de la FK et son impact potentiel sur l'amélioration du pronostic des patients sont souvent soulignés dans la littérature. Par exemple, dans une étude française discutée par le rapport de la HAS qui a suivi 223 patients dans un centre de soins en Lorraine entre 1972 et 1999, parmi les patients ayant atteint l'âge adulte en 1999, le diagnostic a été posé avant 1 mois chez 47 % d'entre eux, après 5 ans dans 30 % des cas et après 10 ans dans 19,5 % des cas. Par ailleurs, une étude canadienne non publiée^a a examiné la distribution de divers marqueurs de l'état de santé au moment du diagnostic de la FK selon l'âge auquel celui-ci a été posé pour des patients âgés de 0 à 18 ans^b. Les résultats indiquent principalement que la proportion d'enfants ayant une taille inférieure au 10^e centile était plus élevée chez les patients diagnostiqués entre 1 mois et 2 ans (40-50 %) que chez ceux dont le diagnostic a été posé avant 1 mois (31 %) ou après 2 ans (20-29 %). Les taux de colonisation au *Pa* étaient plus élevés parmi les enfants diagnostiqués entre 6 mois et 5 ans (20-38 %) que parmi ceux identifiés avant 3 mois (4 %), entre 3-6 mois (9 %) ou après 5 ans (8-13 %). De plus, avec le recul de l'âge au diagnostic, il y avait une augmentation quasi constante de la proportion d'enfants colonisés au *Sa* (20 % avant 1 mois, 29-53 % entre 1 mois et 10 ans, et 83 % entre 10 et 18 ans) et de ceux présentant une radiographie pulmonaire anormale (8 % avant 1 mois, 36-60 % entre 1 mois et 10 ans, et 87,5 % entre 10 et 18 ans). Enfin, beaucoup plus d'enfants ont dû être hospitalisés pour des symptômes liés à la FK avant la confirmation diagnostique quand celle-ci a eu lieu entre 1 et 12 mois (35-43 %) ou entre 5 et 10 ans (33 %) que lorsqu'elle a eu lieu avant 1 mois (8 %), entre 1-5 ans (29 %) ou entre 10-18 ans (21 %). Ainsi, les auteurs de cette étude concluent qu'un diagnostic posé avant 1 mois pourrait réduire les risques de retard de croissance, d'atteinte pulmonaire et d'hospitalisations. Toutefois, peu d'informations sont disponibles pour cette étude descriptive basée probablement sur une extraction de données rétrospective et non standardisée à partir de dossiers cliniques.

Parmi les facteurs possiblement à l'origine de retards pour poser le diagnostic, certains, tels que la non-spécificité des symptômes de début et la découverte de formes atypiques, sont difficilement modifiables puisqu'ils sont inhérents, respectivement, aux caractéristiques de la maladie et aux avancées dans les procédures diagnostiques. De plus, le manque de suivi régulier par le même médecin traitant est en lien avec l'organisation globale du système de

^a Il s'agit de l'étude suivante (transmise par FKC) : Leung TW, Lands LC, Montgomery M, Buchanan JA, Corey M. It's time for newborn screening for cystic fibrosis in Canada.

^b L'étude a inclus 223 patients identifiés dans 26 cliniques pédiatriques canadiennes spécialisées en FK et nouvellement diagnostiqués entre le 1^{er} janvier 2003 et le 31 décembre 2004. La distribution des patients selon l'âge au diagnostic était comme suit : 22 % avant 1 mois, 13 % entre 1 et 3 mois, 14 % entre 3 et 6 mois, 9 % entre 6 et 12 mois, 9 % entre 1 et 2 ans, 15 % entre 2 et 5 ans, 7 % entre 5 et 10 ans et 11 % entre 10 et 18 ans.

santé au Québec, dont la discussion dépasse le cadre de ce travail. Par contre, les voies d'amélioration peuvent cibler les connaissances sur la FK des professionnels de la santé, surtout ceux de première ligne, et les délais pour initier les procédures diagnostiques.

L'optimisation de l'information des professionnels de la santé est une nécessité qui a été évoquée par certains intervenants clés et soutenue par les résultats d'une enquête réalisée au SLSJ pour documenter les connaissances de médecins omnipraticiens et spécialistes et d'infirmières en lien avec la FK et les maladies génétiques en général^{a[73]}. Les proportions de réponses exactes étaient globalement très satisfaisantes pour les connaissances générales des maladies génétiques et la transmission de la FK. Par contre, plusieurs lacunes ont été notées en ce qui concerne les connaissances spécifiques à l'incidence et les symptômes cliniques de la maladie, la survie des patients, le taux de porteurs au SLSJ et la considération du TS comme test diagnostique. En moyenne, la proportion de réponses exactes pour ces derniers aspects était de l'ordre de 53 % pour les médecins spécialistes, mais seulement de 33 % pour les omnipraticiens. La moyenne des proportions de réponses exactes pour les questions se rapportant spécifiquement aux aspects cliniques de la FK étaient de 42,2 % pour les omnipraticiens et de 65,6 % pour les spécialistes. Près du quart de tous les médecins n'a pas pu évaluer le risque d'avoir un enfant atteint quand un ou les deux parents sont porteurs. Les auteurs de l'étude ont également suspecté des confusions entre les maladies autosomiques dominantes et récessives parmi la population des médecins et des infirmières. Ainsi, les résultats de cette étude suggèrent qu'il y a de la place pour améliorer les connaissances par rapport à la maladie pour réduire l'errance diagnostique. Il est cependant important de noter que l'étude, publiée en 2001, ne précise pas la période exacte durant laquelle l'enquête a été entreprise et que la validité des résultats est limitée, surtout à cause de taux de réponse faibles (omnipraticiens : 25,9 %; spécialistes : 37,5 %).

Selon les auteurs du rapport de la HAS, l'Observatoire National de la Mucoviscidose a noté un retard au diagnostic des patients atteints de FK en France (36 % après 1 an) avant la mise en place du programme systématique de DN (période : 1999-2001)^[11]. On souligne que ce retard n'était pas en lien avec l'absence de symptômes puisque, au diagnostic, 25 % des enfants manifestaient des signes respiratoires, 21 % présentaient des signes respiratoires et une diarrhée, 16 % avaient un retard de croissance et 17 % un IM. On a incriminé plutôt les connaissances insuffisantes des professionnels de la santé en ce qui a trait aux symptômes cliniques et à la possibilité d'effectuer un TS^[11]. Les auteurs du rapport KCE ont également fait le lien entre l'information communiquée aux professionnels de la santé et l'avance de l'âge au diagnostic constatée dans l'essai clinique du Wisconsin^[12]. En effet, l'âge médian au diagnostic dans le groupe témoin de cette étude était inférieur de 13 à 14 semaines par rapport à la situation avant le début de l'essai clinique. Or, l'étude avait diffusé de l'information auprès des parents, y compris dans le groupe témoin, pour faciliter le repérage des FN, ce qui pourrait avoir contribué à faire baisser l'âge au diagnostic des patients diagnostiqués sur symptômes. Si tel est le cas, l'information de la population générale par rapport aux symptômes suggestifs de la FK pourrait également être considérée comme une

^a Le groupe des spécialistes comportait des pédiatres, des pneumologues, des ORL et des gynécologues-obstétriciens.

option complémentaire à la formation et à l'information des professionnels de la santé pour réduire l'errance diagnostique et avancer l'âge au diagnostic.

En ce qui concerne les protocoles de diagnostic et de prise en charge, les données de la littérature s'accordent sur la nécessité de les appliquer dans des centres spécialisés en FK. Une évaluation des besoins dans les régions du Québec qui ne sont pas adéquatement desservies par de tels centres actuellement pourrait dès lors être utile. Dans le cadre du présent travail, il n'était pas envisageable de documenter les pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de patients atteints de la FK dans de telles régions ni d'estimer la proportion de patients québécois non suivis dans des centres spécialisés ou habitant loin de tels centres. Certains intervenants clés ont toutefois souligné que cette proportion est faible et qu'un des succès de la province, en terme de prise en charge de patients atteints de la FK, était justement un assez grand accès à des centres spécialisés pour la maladie. Malgré tout, les variations géographiques dans la disponibilité de centres de soins spécialisés en FK devraient être examinées, et les problèmes résolus, le cas échéant. Une fois la meilleure solution déterminée et implantée, il importe d'en informer les médecins de première ligne pour qu'ils puissent orienter efficacement leurs patients dès la suspicion du diagnostic de FK.

En ce qui concerne l'optimisation des procédures de diagnostic et de prise en charge, la littérature insiste sur la nécessité de standardiser les pratiques des centres spécialisés, d'assurer la plus grande conformité possible aux guides de pratiques en vigueur et d'instaurer des programmes d'assurance qualité. La mise en place de protocoles de prise en charge proactifs et agressifs semble de plus en plus favorisée, même en l'absence de preuves formelles de leur efficacité. Par exemple, pour l'essai clinique du Wisconsin, plusieurs auteurs attribuent l'absence de décès dans les deux groupes (enfants dépistés et diagnostiqués sur symptômes) aux protocoles de prise en charge agressifs. Plusieurs guides de pratiques traitant des protocoles diagnostiques et thérapeutiques pour les patients atteints de FK, aussi bien pour les cas classiques que les cas atypiques et équivoques, ont d'ailleurs été développés. Cependant, les limites du présent travail n'ont pas permis de déterminer lesquels sont basés sur les données probantes et les plus à jour. Les intervenants clés interrogés ont généralement souligné les progrès réalisés par le Québec dans les domaines du diagnostic et de la prise en charge des patients atteints de la FK. Certains ont tout de même signalé qu'il y avait place à amélioration, surtout à une plus grande homogénéisation des pratiques et à l'instauration de thérapies et de suivis encore plus agressifs. Les aspects spécifiques suivants pourraient faire l'objet de discussions : l'organisation générale des pratiques; les protocoles analytiques appliqués pour les divers tests diagnostiques; les délais de transmission des résultats; la prise en charge initiale des patients aussi bien pour les cas classiques que pour les cas atypiques et équivoques; et les programmes d'assurance qualité pour les diverses étapes.

Le besoin d'améliorer la pratique du TS au Québec semble faire consensus, vu l'absence d'encadrement et les discordances notées entre les résultats de divers centres. Alors que les guides de pratiques semblent s'entendre sur les aspects généraux en lien avec la pratique de ce test, pour lequel des précautions et des normes doivent s'appliquer (réalisation dans un laboratoire accrédité dans un centre de référence de FK; expérience minimale de 50 tests/année par laboratoire; nécessité d'un programme d'assurance qualité; critères pour

les méthodes analytiques et de collecte; etc.), quelques variations sont notées pour les critères spécifiques, tels que le poids et l'âge idéal pour réaliser le test. Un consensus devra donc être atteint pour ces critères. La centralisation des TS est parfois préconisée, mais cette option implique un compromis entre l'accessibilité au test et la qualité de sa pratique, si pour certaines régions du Québec le minimum de 50 tests par année et par laboratoire ne peut être atteint. Notons que la Colombie-Britannique, dans le cadre d'un DN populationnel, a préféré centraliser la pratique du TS à l'hôpital pour enfants de Vancouver pour des fins de contrôle de qualité, même si cela implique un déplacement et des coûts considérables pour certaines familles (communication personnelle; H. Vallance, directrice du programme de DN de la Colombie-Britannique; décembre 2011).

Par contre, les tests d'ADN sont déjà centralisés dans un seul laboratoire qui a accumulé une expertise de longue date et semble déjà suivre des guides de pratiques récents^a. Les voies d'amélioration pour la pratique de ces tests devraient essentiellement viser la réduction des délais pour la transmission des résultats. Les enjeux en lien avec le rapatriement des tests de séquençage pour les patients atteints de la FK ne peuvent être dissociés des travaux entrepris à l'échelle provinciale pour l'organisation des tests d'ADN en général. Ces travaux se penchent plus particulièrement sur le rapatriement des tests réalisés à l'extérieur du Québec et sur la responsabilité suprarégionale de l'offre de certains tests.

En plus des guides de pratiques, l'optimisation des démarches diagnostiques et des protocoles de prise en charge initiale au Québec pourrait s'inspirer d'actions spécifiques menées dans les pays scandinaves. En effet, le rapport KCE indique que ces pays (Danemark et Suède) ont atteint les meilleurs résultats, en termes d'issues cliniques et de survie, sans programme de DN, et ce, bien que le Danemark, par exemple, rapporte la plus haute fréquence de la mutation delF508^[12]. Les facteurs ayant influencé les résultats dans ces pays ne sont pas très bien connus mais incluent apparemment : un niveau socioéconomique élevé; l'existence depuis longtemps de centres de référence spécialisés; un protocole de suivi qui se base sur des visites mensuelles; un traitement très agressif et coûteux^b; et l'attention particulière accordée à l'activité physique et au statut nutritionnel. Il serait nécessaire de mieux documenter les pratiques des pays scandinaves à partir d'études primaires ou d'autres types de références établissant un portrait complet de leurs expériences et des modalités particulières de pratiques qu'ils ont établies pour évaluer l'applicabilité de celles-ci au contexte québécois.

Enfin, d'après les personnes consultées, une meilleure prise en charge des patients et des familles pourrait nécessiter une plus grande disponibilité de certains traitements dans les centres spécialisés, la révision des protocoles de prise en charge de ces traitements par les assurances, aussi bien publiques que privées, et une plus grande disponibilité de locaux et de certains équipements et professionnels.

^a Mis à part les quelques tests réalisés dans le laboratoire du CHUQ pour des fins de dépistage de porteurs pour la région du SLSJ.

^b À titre d'exemple, les patients chroniquement colonisés par le *Pa* sont hospitalisés deux semaines en isolement avec antibiotiques par voie intraveineuse.

12.4.2 Amélioration de l'organisation du diagnostic et de la prise en charge initiale des patients avec instauration d'un programme de DN

La décision d'implanter un programme de DN pour une maladie telle que la FK devrait théoriquement reposer sur une évaluation approfondie de son utilité clinique pour les patients, les familles et la société, donc une analyse rigoureuse de la balance entre les bénéfices et les risques, ainsi que de sa faisabilité et son acceptabilité. Cependant, la revue réalisée dans le cadre du présent travail, en accord avec les constatations d'autres auteurs^[11], indique que les bases ayant sous-tendu l'implantation de programmes nationaux et internationaux de DN de la FK sont très variables et pas toujours transparentes. Même quand des études pilotes ont précédé l'implantation de programmes de DN systématiques, les durées de ces études étaient souvent courtes, et leurs issues sont fréquemment restées inconnues. Les décisions sont souvent prises à l'échelle régionale et non nationale, parfois pour des raisons d'équité. Rares sont les autorités qui ont fondé leurs décisions sur des évaluations formelles de l'utilité clinique d'un programme de DN pour la FK et, à notre connaissance, aucune n'a estimé sa faisabilité et son acceptabilité. Dans certains cas, un tel programme a été recommandé ou implanté malgré la persistance de doutes quant à ses bénéfices, surtout à long terme, sur l'issue clinique des patients.

Les décisions étaient parfois basées sur la conviction que le DN de la FK répond aux critères classiques d'éligibilité au DN de Wilson et Jungner (1968)^[63], surtout depuis l'amélioration de la performance des protocoles de DN grâce aux tests moléculaires. L'absence d'un traitement curatif n'est pas considérée comme une barrière étant donné les avancées réalisées sur le plan des traitements symptomatiques et l'amélioration de l'espérance de vie qu'on leur attribue, même en l'absence de preuves formelles. Les avantages d'un programme de DN pour la FK mis de l'avant par plusieurs auteurs incluent : la réduction des risques d'errance diagnostique et ses effets sur l'état clinique des patients, l'état psychologique des parents et le fardeau pour le système de santé; la possibilité de commencer rapidement une prise en charge de l'état nutritionnel et pulmonaire; et la possibilité d'offrir aux parents un conseil génétique pour les grossesses futures. La préservation de la fonction pulmonaire des patients le plus longtemps possible pour augmenter leurs chances de bénéficier de traitements curatifs encore à l'essai semble être considérée actuellement comme l'intérêt central du DN. Des données indiquant une manifestation précoce de l'atteinte pulmonaire, surtout l'inflammation des voies aériennes, même chez des patients asymptomatiques, sont invoquées pour appuyer la nécessité de poser un diagnostic précoce et d'entreprendre une prise en charge pulmonaire proactive. L'intérêt d'une telle prise en charge est que l'inflammation précède en général les infections bronchopulmonaires, dont les répercussions sur le pronostic sont à redouter, et que des anti-inflammatoires et antibiotiques puissants sont de plus en plus disponibles. De plus, les auteurs de certains rapports mentionnent des études dont les résultats suggèrent qu'une prise en charge précoce et prophylactique favorise le maintien d'une meilleure fonction

pulmonaire^a. Toutefois, l'ensemble des arguments défendant la nécessité et l'efficacité d'une prise en charge pulmonaire précoce et prophylactique est essentiellement basé sur des preuves indirectes reposant sur des liens physiopathologiques. En général, la qualité de ces preuves a été peu ou pas documentée dans les rapports révisés et ne semble pas être considérée formelle par certains^[16]. Étant donné que le présent travail ne s'est pas spécifiquement penché sur ce type de données, nous ne pouvons pas nous prononcer sur la qualité de ces preuves indirectes ni sur le poids qu'elles devraient avoir dans l'analyse globale des bénéfices du DN de la FK.

Notre revue s'est plutôt intéressée à documenter la qualité des preuves directes témoignant de l'impact du DN de la FK sur les issues cliniques des patients qui doivent être classiquement satisfaites pour implanter un programme de DN. L'exercice mené s'est toutefois avéré insuffisant pour statuer définitivement sur la pertinence du DN de la FK au Québec, et ce pour plusieurs raisons. Tout d'abord, la portée du présent travail est limitée du fait que seule une revue des revues du type « scoping » a été réalisée, sans analyse critique des études primaires portant sur les bénéfices du DN de la FK dont les limites ont été appréciées à travers les rapports révisés. Notre revue ne s'est pas spécifiquement penchée sur la littérature portant sur les risques et les enjeux du DN, et n'a pas non plus considéré les aspects en lien avec sa faisabilité et son acceptabilité. Il est à noter également que la littérature révisée ne couvre pas d'éventuelles données publiées après 2009, date à laquelle s'est limitée la recherche bibliographique du plus récent rapport révisé^[12]. La qualité des rapports considérés n'était pas toujours optimale, ce qui pourrait avoir affecté notre appréciation de l'ensemble de la preuve.

Par ailleurs, notre revue suggère que les évidences concernant les bénéfices d'un programme de DN sont limitées en raison de lacunes existantes dans les études primaires et de variabilité dans l'interprétation de la qualité et des résultats de ces études entre les divers rapports révisés. Les preuves scientifiques les plus probantes pour l'estimation de l'impact du DN sur les issues cliniques sont celles dérivant d'essais cliniques. Or, seuls deux essais cliniques ont été réalisés, probablement à cause de la difficulté de réaliser de telles études qui nécessitent un large échantillon de sujets et un long suivi. Ainsi, la majorité des études documentant les bénéfices du DN de la FK se basent sur des devis de moindre qualité que les essais cliniques (cohortes historiques ou géographiques; analyses de données dérivant de registres de patients atteints de la maladie). Globalement, les auteurs des rapports s'entendent sur le fait que l'ensemble des études primaires considérées, y compris les essais cliniques, comportent des limites. Même l'étude du Wisconsin, qu'on qualifie comme l'étude de référence pour la FK, semble avoir été conçue selon un devis idéal, mais plusieurs problèmes ont surgi en cours de réalisation et ont affecté la validité de cette étude. En outre, l'interprétation des limites des études primaires, l'importance qu'on leur a accordée, leur impact sur la considération et l'interprétation de l'étude au complet ou de certains de ses résultats ont varié substantiellement entre les rapports.

^a Selon une étude révisée par KCE, en 2003, les centres de FK aux ÉU ayant un VEMS moyen dans les quartiles supérieurs d'étendue pour les patients âgés de 6 à 12 ans avaient plus de patients diagnostiqués à la suite d'un DN ou d'une histoire familiale positive^[12]. Par ailleurs, Grosse et collaborateurs (2004) mentionnent que certaines études suggèrent qu'un traitement antibiotique prophylactique améliorerait l'issue clinique pulmonaire; cependant la qualité de l'évidence scientifique à ce sujet n'est pas optimale^[16].

En ce qui concerne les bénéfices du DN sur les principales issues cliniques, les conclusions des divers rapports n'étaient pas toujours concordantes et vont parfois au-delà de la qualité de la preuve présentée. Ainsi, les auteurs des divers rapports^[11-13;16] semblent être convaincus des bénéfices du DN sur la croissance étant donné que les résultats de la majorité des études primaires vont dans le même sens, une vision apparemment partagée par les auteurs de certains guides de pratiques européens^[41]. Toutefois, nous avons parfois noté des discordances dans l'interprétation de résultats provenant de la même source. De plus, des bénéfices n'ont pas été démontrés pour tous les groupes d'âge et pour toutes les issues^a considérées, les analyses réalisées et les indicateurs^b utilisés. Ils ne semblent pas non plus se maintenir à long terme, quoique ceci pourrait être en lien avec une faible puissance des analyses, les groupes DN et non DN comparés comportant généralement un faible nombre de sujets à des âges plus avancés. Enfin, dans certaines études, les bénéfices ne sont notés que pour certains sous-groupes de patients (avec insuffisance pancréatique; non homozygotes pour la mutation delF508). De telles constatations n'ont pas toujours été soulignées dans les rapports et ne semblent pas avoir influencé les conclusions globalement en faveur d'un bénéfice du DN sur la croissance.

Les résultats présentés dans les divers rapports indiquent globalement que la preuve directe soutenant un bénéfice du DN sur la fonction pulmonaire est très faible, ce qui va à l'encontre des arguments basés sur les liens physiopathologiques pour défendre la nécessité d'une prise en charge pulmonaire précoce (discutés ci-dessus). En effet, des différences significatives favorisant les groupes DN par rapport à ceux diagnostiqués sur symptômes n'ont été notées que dans deux études de cohortes et une analyse de données de registres FK pour chacun des groupes de paramètres généralement considérés pour l'évaluation de l'état pulmonaire, incluant le VEMS et les scores radiologiques et cliniques. De plus, pour les scores radiologiques, les bénéfices n'ont pas été notés pour tous les groupes d'âge. Toutefois, la littérature avance plusieurs réserves quant aux paramètres utilisés pour évaluer l'état pulmonaire. On cite notamment leur variabilité entre les études primaires, leur susceptibilité d'être influencés par des interprétations subjectives et l'incertitude concernant leur corrélation avec la fonction pulmonaire et leur valeur pronostique. De plus, certains de ces paramètres ne sont pas applicables à tous les âges, surtout précoces. En dehors d'une étude de validité de ces paramètres, il nous est difficile de juger de l'importance qui doit leur être accordée. Le manque de preuves pour un bénéfice du DN de la FK sur la fonction pulmonaire pourrait donc être lié en partie aux limites des mesures de cette fonction. Si cette incertitude est généralement reconnue par tous les auteurs des rapports, il n'en demeure pas moins qu'une certaine incohérence a été notée dans les conclusions globales concernant le potentiel du DN à améliorer l'état pulmonaire. Alors que certains invoquent une tendance de plusieurs études à appuyer ce potentiel, d'autres restent prudents et soulignent que les résultats des diverses études sont pour le moins contradictoires. Dans un guide de pratiques européen, bien qu'on reconnaisse le manque de preuves pour un bénéfice du DN sur la fonction pulmonaire dérivant des deux essais cliniques réalisés sur la FK, seules les études de cohortes et les analyses de données de registres ayant révélé des résultats positifs sont discutées^[41].

^a Dans certaines études, les bénéfices étaient évalués ou notés pour la taille, mais pas pour le poids.

^b Scores z, courbe taille/poids ou proportion d'enfants se situant en dessous d'un certain centile.

Enfin, pour la mortalité, il semble y avoir un consensus entre les rapports que la qualité de la preuve est modeste, surtout en raison de la faible puissance des études. Encore là, des preuves indirectes pour un bénéfice du DN sur la mortalité à la base d'études suggérant une association entre un meilleur état nutritionnel et un moindre risque de décès sont avancées par certains auteurs. Néanmoins, les données sur lesquelles se basent ces preuves n'ont pas fait l'objet d'une évaluation rigoureuse de la qualité dans les rapports révisés et n'ont pas été spécifiquement considérées dans notre revue. De plus, ces preuves indirectes supposent que les bénéfices du DN sur l'état nutritionnel sont démontrés, ce qui ne semble pas être une conclusion certaine à la lumière du présent travail. Il est surprenant que certains guides de pratiques ne reconnaissent pas les limites mises de l'avant pour l'estimation des bénéfices du DN de la FK sur la mortalité des patients, ni le fait qu'ils soient considérés comme étant tout au plus modestes^[41].

En somme, les rapports révisés indiquent que certaines données primaires soutiennent l'existence de bénéfices du DN pour certaines issues cliniques, surtout la croissance et la survie, dans certains groupes de patients. Toutefois, l'analyse de ces rapports ne permet pas de trancher par rapport à l'application de ces quelques bénéfices à l'ensemble des patients et des populations, ni à la pertinence globale d'un programme de DN pour la FK. En effet, les conclusions concernant la pertinence d'instaurer un tel programme sont mitigées et pas toujours soutenues par la preuve présentée à l'appui. Grosse *et al.* (2004) ont reconnu le fait que les bénéfices du DN ne sont probablement pas également distribués pour tous les patients atteints de la FK^[16]. Ainsi, les enfants qui bénéficieraient le plus du DN sont ceux qui seraient en dessous des normes anthropométriques acceptées, ceux souffrant d'un déficit en micronutriments et ceux exposés à l'errance diagnostique malgré la sévérité de leur tableau clinique. Par contre, les enfants atteints de FK, mais ayant une fonction pancréatique normale, bénéficieraient probablement moins du DN. De plus, aucun gain du DN ne peut être escompté pour les enfants dont la maladie se déclare d'emblée avec un IM à la naissance. Un bilan diagnostique est systématique pour ces enfants en raison des manifestations cliniques précoces et des risques élevés de résultats FN pour le dosage de la TIR. Les données de FKC, en accord avec les données de la littérature, suggèrent qu'en moyenne 20 % d'enfants québécois atteints de la FK feraient partie de ce groupe. Toutefois, cette proportion se situait à 35 % en 2009. Certains enfants présentent également d'autres types de symptômes au moment prévu du DN et en bénéficieraient peut-être moins si ces symptômes sont de nature à conduire à un diagnostic rapide. Selon la HAS, les données de l'essai clinique britannique suggéraient que les deux tiers des enfants dépistés présentaient déjà des symptômes gastro-intestinaux, respiratoires ou les deux.

Il est à noter cependant que même les auteurs qui croient aux bénéfices d'un programme de DN pour la FK soutiennent qu'un tel programme n'est pas dénué de risques et d'inconvénients et que pour faire pencher la balance positivement le respect strict de critères de qualité et de succès est primordial. L'objectif du respect de ces critères est d'appliquer les précautions nécessaires pour contrecarrer les multiples enjeux techniques, psychosociaux et organisationnels du DN de la FK dont la littérature fait état. L'importance accordée à ces critères est telle que plusieurs équipes se sont attardées pour en établir une liste et pour les définir. Par ailleurs, des expériences antérieures ont prouvé que tout programme de DN a ses inconvénients et que certains éléments organisationnels peuvent influencer la balance

entre les bénéfices et les risques. Toutefois, pour le DN de la FK, la conformité aux critères de qualité et de succès n'est nullement une garantie pour faire pencher ultimement la balance pour les bénéfices, puisque l'évidence scientifique soutenant actuellement de tels bénéfices est insuffisante.

Le forum délibératif sur la FK a pour but de préciser certains enjeux contextuels influant sur la capacité de maximiser les bénéfices et minimiser les risques d'un éventuel programme de DN au Québec, en vue d'éclairer les décisions sur les voies d'amélioration des services les plus pertinentes. Pour aider à cette réflexion, nous examinons sommairement ci-dessous les aspects à considérer dans le processus décisionnel et les facteurs de succès d'un programme de DN pour la FK dont la littérature fait état. Ces facteurs sont détaillés dans l'annexe 14 selon des informations recueillies de guides de pratiques européen et américain pour la mise en place d'un programme de DN pour la FK^[41,42] et des rapports KCE et HAS^[11,12]. Le recensement de ces facteurs dans le cadre de ce travail n'est toutefois pas exhaustif, et la liste de critères ainsi que l'importance qu'on leur accorde peuvent être sujets à des modifications avec l'avancement des connaissances sur la FK^a.

Globalement, les facteurs de succès reconnus pour la mise en place d'un programme de DN exigent la planification préalable de toutes les étapes selon des standards de qualité incontournables avec identification en amont de tous les acteurs potentiels et de leurs responsabilités. Les aspects et les étapes à planifier dans les moindres détails englobent : l'information et la formation des professionnels de la santé; l'information à transmettre aux parents avant et après les résultats du DN; les divers choix techniques en lien avec l'algorithme de DN; les protocoles de transmission des résultats, de confirmation diagnostique et de prise en charge des patients et des familles; les critères d'assurance qualité du programme de DN et son financement; et le monitoring du programme. L'importance accordée à l'information et à la formation des professionnels de la santé relève de leurs retombées potentielles sur l'efficacité de la prise en charge des patients, l'amélioration de la compréhension du programme et de ses résultats par les parents et la réduction du risque de manquer l'identification des FN du DN. La transmission d'une information adéquate aux parents, incluant des considérations pour son contenu et pour le moment approprié de sa délivrance, diminue les risques de refus de participation, de pertes au suivi et d'impact psychologique négatif, notamment les réactions de colère et d'anxiété et les incompréhensions.

Les choix techniques à entreprendre pour la détermination de l'algorithme de DN sont multiples et concernent essentiellement le nombre d'étapes à considérer (protocoles à 2, 3 ou 4 étapes), les valeurs seuils pour les dosages biologiques (p. ex. TIR), le panel de mutations en cas d'utilisation de tests d'ADN et les tests complémentaires à réaliser pour certains cas (2^e dosage de la TIR, *failsafe procedure*, séquençage, autre analyse moléculaire plus approfondie, etc.). L'annexe 14 détaille les aspects généraux à considérer pour le choix du protocole de DN. Notons en particulier que les caractéristiques d'un panel de mutations dans le cadre d'un DN populationnel ne seront pas nécessairement les mêmes que celles du panel à visée diagnostique actuellement en vigueur au Québec. En plus, pour le contexte

^a Avec l'avancement des connaissances sur la FK, une analyse plus approfondie de la littérature et des guides de pratiques récents portant sur ces enjeux devrait être menée pour éclairer le processus décisionnel.

québécois, et étant donné les limites annoncées de ce travail, la détermination du protocole le plus approprié doit obligatoirement s'appuyer sur une évaluation critique et approfondie des études primaires portant sur la performance des divers protocoles envisageables (p. ex. TIR/TIR, TIR/ADN, etc.). Idéalement, il faudra se pencher sur la performance des protocoles dans leur ensemble, mais également considérer celle spécifique à chacune des étapes des algorithmes utilisés pour identifier le ou les tests susceptibles d'améliorer la performance globale du DN. Toutefois, il est important de noter que la revue des données sur la performance des protocoles de DN risque de s'avérer ardue à cause d'une hétérogénéité dans les résultats d'études primaires découlant de la variabilité sur le plan : des protocoles de DN et des facteurs organisationnels pouvant influencer la détection des FN du DN; des procédures diagnostiques pouvant influencer la définition et la détection des FP du DN; de l'origine ethnique des populations qui influence la prévalence de la maladie, les niveaux de TIR et la distribution des mutations; et des définitions utilisées pour les formes atypiques et équivoques. Actuellement, les recommandations penchent plutôt vers le protocole TIR/ADN avec reprise de la TIR si le premier dosage de ce marqueur est très élevé et aucune mutation n'est identifiée. Cependant, les résultats des recherches sur la PAP risquent de modifier cette tendance et, s'ils sont concluants, réduiraient de beaucoup les enjeux en lien avec les tests ADN (consentement, cas atypiques et équivoques, porteurs, coûts). Finalement, si d'aucuns envisagent le remplacement des analyses moléculaires classiques par le séquençage, le bien-fondé de cette voie devra également être rigoureusement examiné.

Les choix concernant les valeurs seuils pour les dosages biologiques (p. ex. TIR), le panel de mutations et les tests complémentaires à réaliser pour certains cas ont des répercussions majeures sur le nombre de FP et de FN, de porteurs, de formes atypiques et de cas équivoques, sur les protocoles de prise en charge et sur l'organisation des services en général (p. ex. besoin en conseil génétique)^a. Rappelons que les résultats FN peuvent avoir des conséquences sur la santé de l'enfant et sur l'état psychologique de la famille, d'où l'importance d'assurer la vigilance continue des médecins de première ligne. Par ailleurs, l'impact des résultats FP sur le système de santé devra être particulièrement estimé à priori, puisqu'ils entraînent une surcharge pour les professionnels de la santé ainsi que des conséquences sur les procédures diagnostiques et sur l'offre d'assistance psychologique pour les familles. L'identification d'un plus grand nombre de porteurs accroît le nombre de TS à réaliser, étant donné que la confirmation de ce statut se fait lors du bilan diagnostique, et les besoins en conseil génétique. D'un autre côté, un résultat de porteur n'est pas sans conséquences psychologiques pour la famille qui, pour être minimisées, nécessiteraient une planification minutieuse de la qualité, la quantité et les modalités de communication de l'information offerte aux parents aussi bien avant que pendant et après le DN. Le choix et les compétences du professionnel de santé qui assurerait cette communication semblent également être des considérations importantes. Ainsi, l'adoption de politiques et de protocoles nationaux normalisés pour la divulgation du statut de porteur a été suggérée. Par ailleurs, un tel résultat soulève également des enjeux éthiques nécessitant un débat

^a Selon les recommandations de la CFF, la limite supérieure de la normale du TS dans le cadre du DN chez un nourrisson devrait être 30 mEq/L^[42]. Au Massachusetts, l'abaissement du seuil de 40 à 30 mEq/L a augmenté le taux d'enfants avec un diagnostic équivoque de 1,1 % à 3,5 %, augmentant ainsi le nombre d'enfants ayant besoin d'un suivi supplémentaire avant résolution diagnostique.

préalable sur le type de consentement parental requis pour le programme de DN si celui-ci comporte une analyse moléculaire. Rappelons qu'un réexamen des politiques concernant le consentement parental pour le programme de DN actuel est de toutes les façons requis dès l'ajout de toute maladie, y compris la FK. Pour les cas atypiques et équivoques, des décisions seront à prendre par rapport aux définitions à adopter, au nombre de tests à réaliser pour la confirmation diagnostique (certains, comme la différence du potentiel nasal, ne sont actuellement pratiqués qu'à Toronto), à la quantité et à la nature de l'information à divulguer aux parents et aux modalités de prise en charge et de suivi. Là encore, les conséquences psychologiques de tels résultats pour la famille ne doivent pas être négligées. Étant donné que le DN augmente le nombre de cas atypiques et équivoques identifiés, la surcharge pour le système de santé et l'augmentation des coûts devront être régulièrement estimées car elles dépendront largement des définitions et des protocoles diagnostiques et de suivi qui seront adoptés selon l'avancement des connaissances. En effet, les enfants faisant partie de ces groupes requièrent des investigations diagnostiques multiples avec application des mêmes procédures de prévention des infections et de soutien familial (soutien psychologique, conseil génétique) que celles nécessaires pour les cas classiques. Dans certaines régions du Québec caractérisées par des populations à profil ethnique variable, l'organisation des services devra prévoir l'augmentation de la demande pour les tests de séquençage.

Les décisions à prendre pour les choix techniques doivent ainsi être précédées d'un débat sur l'équilibre visé entre la sensibilité et la spécificité du programme, et donc sur les taux acceptables de FN et FP, de cas atypiques et équivoques, et de porteurs. Ces choix doivent être discutés au moment de l'implantation du programme de DN et doivent faire l'objet d'une révision continue et d'ajustements si nécessaire. Ils doivent en tout temps être basés sur une formulation préalable et transparente des objectifs du DN, tout en conciliant au mieux la volonté d'optimiser la performance et les caractéristiques du contexte local qui conditionnent celle-ci (distribution de l'origine ethnique, organisation des services, coûts, etc.).

En ce qui concerne les protocoles de transmission des résultats, de confirmation diagnostique, de prise en charge des patients et des familles et de prévention des infections croisées les exigences mises de l'avant dans la littérature pour la standardisation de ces protocoles et leur conformité aux guides de pratiques sont strictes et désignées comme incontournables pour assurer le succès du DN de la FK. Par exemple, on accorde la même importance aux exigences pour la pratique du TS et pour la prise en charge des patients dans des centres spécialisés dans le cadre d'un programme de DN que lorsque le diagnostic est posé sur symptômes. Le raccourcissement des divers délais (pour les différentes étapes du protocole de DN, la confirmation diagnostique et la prise en charge de l'enfant) apparaît comme un facteur essentiel pour minimiser l'impact psychologique négatif sur la famille.

Enfin, comme pour tout programme de DN, le respect de critères d'assurance qualité ainsi que le monitoring du programme et l'évaluation de ses coûts d'opportunités sont des facteurs incontournables pour assurer son succès et sa pérennité. Un monitoring bien planifié permettrait d'améliorer l'état des connaissances et de revoir, en conséquence, les divers aspects en lien avec le dépistage, le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de FK. La révision et l'amélioration continue du programme devront également

prendre en considération les résultats de recherches récentes et de nouveaux guides de pratiques sur divers aspects, incluant : les algorithmes de diagnostic et de prise en charge, surtout mais pas seulement pour les patients atteints de formes atypiques et pour ceux ayant un diagnostic équivoque; l'investigation de nouveaux biomarqueurs de l'atteinte pulmonaire; les pratiques de conseil génétique; l'impact psychologique du DN; les recommandations pour le TS ainsi que pour l'organisation et les pratiques des centres de traitement de la FK; et les études du phénotype des formes atypiques. À ce titre, il sera important de surveiller les recherches subventionnées par FKQ et celles publiées par le consortium canadien sur les études génétiques en matière de FK.

Au-delà des facteurs de succès reconnus dans la littérature, l'instauration potentielle d'un programme de DN pour la FK au Québec devra porter une attention particulière sur les précautions à prendre pour ajouter efficacement la FK à la liste des maladies déjà dépistées sans mettre en péril le programme de DN existant ou les services offerts actuellement aux patients et aux parents dans les centres spécialisés.

13 CONCLUSIONS

La synthèse des connaissances fait état des aspects cliniques, génétiques et épidémiologiques de la FK, des procédures de diagnostic et de prise en charge des patients ainsi que des pratiques, des protocoles et des bénéfices du DN de la maladie. Elle a également recensé dans la littérature les enjeux en lien avec le dépistage, le diagnostic et le traitement initial des patients, et a établi un profil descriptif du contexte actuel du diagnostic et de la prise en charge initiale des patients québécois. Le but était de déterminer les problèmes et enjeux pertinents dans le contexte québécois, les options envisageables pour les résoudre et les aspects à prendre en considération pour mettre en œuvre ces options.

Parmi les enjeux et problèmes identifiés par cette synthèse, l'on retrouve l'errance diagnostique; l'hétérogénéité phénotypique et génétique; les écarts pour la pratique du TS au Québec; le manque ou l'éloignement de centres de soins spécialisés en FK dans certaines régions; les possibles lacunes en matière de standardisation et de conformité aux guides de pratiques des protocoles thérapeutiques et de suivi dans les centres spécialisés; la non-disponibilité de certains traitements dans les centres spécialisés ou à domicile; l'absence de couverture de certaines thérapies par les assurances; et le manque de ressources humaines, surtout en conseil génétique.

Pour répondre à ces enjeux, un certain nombre d'options a été identifié tels que le devancement de l'âge au diagnostic par le biais d'une optimisation de l'information aux professionnels de la santé; la disponibilité de centres spécialisés pour toutes les régions de la province; l'optimisation des protocoles de diagnostic et de prise en charge initiale; ainsi que le besoin d'améliorer la pratique du TS. L'option d'instaurer un programme de dépistage à la naissance pour améliorer les pratiques diagnostiques et de prise en charge initiale de la FK au Québec a également été abordée.

Le présent document a constitué une base commune pour les délibérations du Forum délibératif sur la FK, tenu à Montréal les 1^{er} et 2 novembre 2011. À cette occasion, des participants partageant un intérêt commun pour la maladie selon diverses perspectives ont été appelés à clarifier certains des enjeux et à débattre de différentes options et des considérations relatives à leur mise en œuvre. Le résultat de ces échanges fait l'objet d'une seconde publication de l'INSPQ rattaché à ce mandat, intitulée Résumé des dialogues.

L'objectif de la Synthèse des connaissances ainsi que du Résumé des dialogues n'est pas de statuer sur les options à prioriser ou sur la pertinence d'un programme de dépistage. Ces deux documents offrent plutôt un aperçu des enjeux présents et potentiels, des pistes quant aux options disponibles et se veulent un travail préliminaire à une analyse formelle de la pertinence et de la faisabilité d'un programme de dépistage à la naissance de la FK.

RÉFÉRENCES

1. Last J. Dictionnaire d'épidémiologie : Enrichi d'un lexique Anglais-Français (traduction et adaptation par : Talbot-Bélair, L et Thuriaux, MC). 4^e éditions ed. 2004.
2. Makni H, St-Hilaire C, Robb L, et collab. Spectrométrie de masse en tandem et dépistage néonatal des erreurs innées du métabolisme : rapport technique. (AETMIS 07-03a). Montréal: AETMIS; 2007.
3. Blancquaert I. Avis scientifique sur le dépistage néonatal de l'anémie falciforme : état des connaissances et enjeux pour le Québec. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2010.
4. CÉTS. Dépistage familial et diagnostic moléculaire de la dystrophie myotonique de Steinert. Montréal: CÉTS; 1997. Report No.: 97-7 RF.
5. Garnier M. Dictionnaire des termes de médecine. 27^e éditions ed. 2002.
6. Drummond M, O'Brien B, Stoddart G, Torrance G. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programs. 2nd edition ed. Oxford: 2005.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Genomic Testing: ACCE Model Process for Evaluating Genetic Tests. 2010.
8. National Library of Medicine. Genetics Home Reference: Glossary. Genotype-phenotype correlation. 2012. <http://ghr.nlm.nih.gov/glossary>.
9. Cystic Fibrosis Canada. Canadian Cystic Fibrosis Patient Data Registry Report. 2009. http://www.cysticfibrosis.ca/assets/files/pdf/CPDR_ReportE.pdf
10. Corey M, Farewell V. Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970-1989. *Am J Epidemiol*. 1996;143(10):1007-17.
11. Haute Autorité de Santé. Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France : état des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement. France: Haute Autorité de Santé /service évaluation économique et santé publique; 2009. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/rapport_depistage_neonatal_systematique_de_la_mucoviscidose_en_france.pdf
12. Proesmans M, Cuppens H, Vincent M, et collab. Is neonatal screening for cystic fibrosis recommended in Belgium? Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre Fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); 2010. Report No.: KCE reports 132B. D/2010/10.273/42. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=clhta&AN=HTA-32010001233>
13. Southern KW, Merelle MME, Dankert-Roelse JE, et collab. Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;21(1):CD001402.
14. Institute of Health Economics. Screening Newborns for Cystic Fibrosis. Alberta Canada: Institute of Health Economics; 2007. http://www.ihe.ca/documents/IHE_Report_Screening_Newborns_for_Cystic_Fibrosis_Feb_2007_0.pdf

15. Rodrigues R, Gabetta CS, Pedro KP, et collab. Cystic fibrosis and neonatal screening. *Cad Saude Publica*. 2008;24 Suppl 4:s475-s484.
16. Grosse SD, Boyle CA, Botkin JR, et collab. Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. *MMWR Recomm Rep*. 2004;53(RR-13):1-36.
17. Health Council of the Netherlands. Neonatal screening for cystic fibrosis. The Hague: Health Council of the Netherlands; 2010. Report No.: 2010/01E. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=clhta&AN=HTA-32010001748>
18. Murray J, Cuckle H, Taylor G, et collab. Screening for cystic fibrosis. *Health Technol Assess*. 1999;3(8):i-104.
19. Tremblay K, Laprise C. Genetics of respiratory diseases: Example of cystic fibrosis and asthma. *Revue des Maladies Respiratoires Actualites*. 2009;(SUPPL. 2):S112-S114.
20. Charis Management Consulting Inc. Review of Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism and Cystic Fibrosis: Synthesis Report. Alberta Canada: Alberta Health and Wellness; 2006. Report No.: 06-03S-2. <http://www.health.alberta.ca/documents/AHTDP-IEM-CF-synthesis.pdf>
21. Ontario - Ministry of Health and Long-Term Care. Cystic fibrosis and newborn screening (Backgrounder/Document d'information). 2006. http://www.health.gov.on.ca/english/media/news_releases/archives/nr_06/nov/nr_112306.html
22. Scriver CR. Human genetics: lessons from Quebec populations. *Annual Review of Genomics & Human Genetics*. 2001;2:69-101.
23. Madore AM, Prevost C, Dorfman R, et collab. Distribution of CFTR mutations in Saguenay-Lac-Saint-Jean: proposal of a panel of mutations for population screening. *Genet Med*. 2008;10(3):201-6.
24. De Braekeleer M., Daigneault J, Allard C, et collab. Genealogy and geographical distribution of CFTR mutations in Saguenay Lac-Saint-Jean (Quebec, Canada). *Ann Hum Biol*. 1996;23(5):345-52.
25. De Braekeleer M., Mari C, Verlingue C, et collab. Complete identification of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations in the CF population of Saguenay Lac-Saint-Jean (Quebec, Canada). *Clin Genet*. 1998;53(1):44-6.
26. Dupuis A, Hamilton D, Cole DE, et collab. Cystic fibrosis birth rates in Canada: a decreasing trend since the onset of genetic testing. *J Pediatr*. 2005;147(3):312-5.
27. Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso F, Cutting GR. Cystic Fibrosis. In: Valle D, Beaudet AI, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, et al., editors. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*. McGraw-Hill; 2009.

28. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, et collab. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2009;155(6 Suppl):S73-S93.
29. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et collab. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989;245(4922):1066-73.
30. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et collab. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr*. 2008;153(2):S4-S14.
31. Grody WW, Cutting GR, Klinger KW, et collab. Laboratory standards and guidelines for population-based cystic fibrosis carrier screening. *Genet Med*. 2001;3(2):149-54.
32. Watson MS, Cutting GR, Desnick RJ, et collab. Cystic fibrosis population carrier screening: 2004 revision of American College of Medical Genetics mutation panel. *Genet Med*. 2004;6(5):387-91.
33. Castellani C, Cuppens H, Macek M, Jr., et collab. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros*. 2008;7(3):179-96.
34. Dorfman R, Taylor C, Lin F, et collab. Modulatory effect of the SLC9A3 gene on susceptibility to infections and pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(4):385-92.
35. Dorfman R, Sandford A, Taylor C, et collab. Complex two-gene modulation of lung disease severity in children with cystic fibrosis. *J Clin Invest*. 2008;118(3):1040-9.
36. Haston CK, Hudson TJ. Finding genetic modifiers of cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;353(14):1509-11.
37. De Braekeleer M, Daigneault J, Allard C, et collab. Genealogy and geographical distribution of CFTR mutations in Saguenay Lac-Saint-Jean (Quebec, Canada). *Annals of Human Biology*. 1996;23(5):345-52.
38. De Braekeleer M, Mari C, Verlingue C, et collab. Complete identification of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations in the CF population of Saguenay Lac-Saint-Jean (Quebec, Canada). *Clinical Genetics*. 1998;53(1):44-6.
39. Beauchamp M, Grey V, Lands LC. Sweat collection for testing in Canadian Cystic Fibrosis Centers, is it optimal? *Clin Biochem*. 2005;38(10):934-7.
40. Beauchamp M, Lands LC. Sweat-testing: a review of current technical requirements. *Pediatr Pulmonol*. 2005;39(6):507-11.
41. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, et collab. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros*. 2009;8(3):153-73.

42. Comeau AM, Accurso FJ, White TB, et collab. Guidelines for implementation of cystic fibrosis newborn screening programs: Cystic Fibrosis Foundation workshop report. *Pediatrics*. 2007;119(2):e495-e518.
43. Bell SC, Robinson PJ. Cystic Fibrosis Standards of Care, Australia. North Ryde, Sydney: Cystic Fibrosis Australia; 2008. http://www.cysticfibrosis.org.au/pdf/CFA_Standards_of_Care_journal_31_Mar_08.pdf
44. Sermet-Gaudelus I, Munck A, Rota M, et collab. French guidelines for sweat test practice and interpretation for cystic fibrosis neonatal screening. *Arch Pediatr*. 2010;17(9):1349-58.
45. Legrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, et collab. Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. *J Pediatr*. 2007;151(1):85-9.
46. Green A, Kirk J. Guidelines for the performance of the sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis. *Ann Clin Biochem*. 2007;44(Pt 1):25-34.
47. Massie J, Clements B. Diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening: the Australasian experience--twenty years and five million babies later: a consensus statement from the Australasian Paediatric Respiratory Group. *Pediatr Pulmonol*. 2005;39(5):440-6.
48. Borowitz D, Parad RB, Sharp JK, et collab. Cystic Fibrosis Foundation practice guidelines for the management of infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome during the first two years of life and beyond. *J Pediatr*. 2009;155(6 Suppl):S106-S116.
49. Bombieri C, Claustres M, De BK, et collab. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. *J Cyst Fibros*. 2011;10(Suppl 2):S86-102.
50. Mayell SJ, Munck A, Craig JV, et collab. 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.
51. Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *J Cyst Fibros*. 2010;9(5):323-9.
52. Robinson KA, Saldanha IJ, McKoy NA. Management of infants with cystic fibrosis: a summary of the evidence for the cystic fibrosis foundation working group on care of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2009;155(6 Suppl):S94-S105.
53. Acton J, Weiland J, Conway E. Best Evidence Statement (BESt): Infection Control in Cystic Fibrosis (CF). 2008. <http://www.cincinnatichildrens.org/assets/0/78/1067/2709/2777/2793/9198/e2569c71-3b6c-434d-b2d0-a74b8cc373dc.pdf>
54. UK National Screening Committee. National Screening Committee: Child Health Sub-Group Report on Cystic Fibrosis. 2005. <http://www.screening.nhs.uk/cysticfibrosis-newborn>

55. UK Newborn Screening Programme Centre. Newborn Screening for Cystic Fibrosis in England: Diagnostic outcome data and performance against UKNSPC standards 2009-2010. 2011. <http://www.newbornbloodspot.screening.nhs.uk/getdata.php?id=11762>
56. UK Newborn Screening Programme Centre. A Laboratory Guide to Newborn Screening in the UK for Cystic Fibrosis. 2011. <http://www.newbornbloodspot.screening.nhs.uk/getdata.php?id=11454>
57. Health Council of the Netherlands. Neonatal screening. The Hague: Health Council of the Netherlands; 2005. Report No.: 2005/11E. <http://www.gezondheidsraad.nl/en/publications/neonatal-screening>
58. Mornand A, Barben J, Hafen G. [Implementation of the neonatal cystic fibrosis screening program in Switzerland: beginning January 2011]. *Rev Med Suisse*. 2011;7(283):456-60.
59. Canadian College of Medical Geneticists. CCMG Position Statement: Newborn Screening for Cystic Fibrosis. 2010. [http://www.ccmg-ccgm.org/pdf/policy/2010/\(25\)%20CCMG_PosStmt_CLIN_CFNNewScreen_18Aug2010.pdf](http://www.ccmg-ccgm.org/pdf/policy/2010/(25)%20CCMG_PosStmt_CLIN_CFNNewScreen_18Aug2010.pdf)
60. Lilley M, Christian S, Hume S, et collab. Newborn screening for cystic fibrosis in Alberta: Two years of experience. *Paediatr Child Health*. 2010;15(9):590-4.
61. Child Health BC, BC NewbornScreening Program, Vancouver Island Health Authority. Cystic Fibrosis Workshop: Review of Provincial Newborn Screening. 2010. <http://www.childhealthbc.ca/guidelines/category/19-workshop-reports%3Fdownload%3D144%253Acystic-fibrosis-report-nanaimo-jan-2010>
62. American College of Medical Genetics. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system. 2005. <http://mchb.hrsa.gov/programs/newbornscreening/screeningreport.html>
63. Wilson J.M.G., Jungner. Principles and practice of screening for disease. WHO Chronicle 22[11], 473. 1968. Geneva, World Health Organization. 1968. http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf
64. Serra-Prat M. Neonatal screening for cystic fibrosis. Brief Report. Barcelona: Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research (CAHTA); 2000. Report No.: BR01/2000. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=clhta&AN=HTA-32000000019>
65. Grosse SD, Rosenfeld M, Devine OJ, et collab. Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival: a systematic review and analysis. *J Pediatr*. 2006;149(3):362-6.
66. Grosse SD. Assessing the evidence for clinical utility in newborn screening: Cystic fibrosis and medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. In: Khoury M, Bedrosian S, Gwinn M, Higgins J, Ioannidis J, Little J, editors. Human Genome Epidemiology (2nd ed.) Building the evidence for using genetic information to improve health and prevent disease. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2009. p. 517-32.

67. Marchetti F, Giglio L, Candusso M, et collab. Early antibiotic treatment of pseudomonas aeruginosa colonisation in cystic fibrosis: a critical review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;60(2):67-74.
68. Moore D, Gourdeau M. Mesures de controle du Burkholderia cepacia et d'autres pathogenes multi-resistants chez les patients atteints de fibrose kystique du pancreas : avis scientifique / Comite sur les infections nosocomiales du Quebec. Montreal: Institut national de sante publique du Quebec; 2004.
69. Raffle AE, Gray JAM. Screening: Evidence and Praticce. 2007. Great Britain, Oxford University Press.
70. Kai J, Ulph F, Cullinan T, et collab. 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).
71. Newborn Metabolic Screening Programme Advisory Group. National Screening Unit New Zealand: Newborn Metabolic Screening Programme Monitoring Framework. 2010. http://www.nsu.govt.nz/files/NSU_Screening_Programme_2_0.pdf
72. de Monestrol I, Klint A, Sparen P, et collab. Age at diagnosis and disease progression of cystic fibrosis in an area without newborn screening. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2011;25(3):298-305.
73. Braekeleer MD, Bellis G, Rault G, et collab. Disease knowledge in a high-risk population for cystic fibrosis. *Patient Educ Couns.* 2001;43(3):263-8.
74. Newborn Metabolic Screening Programme Advisory Group. National Screening Unit New Zealand: Guidelines for practitioners providing services within the Newborn Metabolic Screening Programme. 2010. http://www.nsu.govt.nz/files/ANNB/Metabolic_Screening_Guidelines_final_February_2010.pdf
75. Post PN, Wittenberg J, Burgers JS. Do specialized centers and specialists produce better outcomes for patients with chronic diseases than primary care generalists? A systematic review. *Int J Qual Health Care.* 2009;21(6):387-96.

ANNEXE 1

STRATÉGIES DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE ET LISTE DES SITES INTERNET EXPLORÉS POUR LA RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE GRISE

Stratégie de recherche bibliographique générale

	OVID MEDLINE	OVID Embase	OVID Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Review, DARE, HTA) (COCH, DARE, CLHTA)
1 Cystic Fibrosis	« Cystic fibrosis »/ OR (« Cystic fibrosis » OR Mucoviscidosis).ti	*Cystic fibrosis/ OR (« Cystic fibrosis » OR Mucoviscidosis).ti	« Cystic fibrosis ».kw OR (« Cystic fibrosis » OR Mucoviscidosis).ti,ab
2 Newborn, Infant	Exp Infant/ OR Exp Child/ OR « Neonatal screening »/ OR (Infant OR Infants OR Child* OR Baby OR Babies OR Kid OR Kids OR Neonat* OR Newborn* OR Pediatr* OR Paediatr* OR Preterm* OR Premature* OR Postmature* OR Toddler*).ti,ab	Exp Newborn/ OR Exp Child/ OR (Infant OR Infants OR Child* OR Baby OR Babies OR Kid OR Kids OR Neonat* OR Newborn* OR Pediatr* OR Paediatr* OR Preterm* OR Premature* OR Postmature* OR Toddler*).ti,ab	Non applicable
3 Systematic reviews of the literature; Health Technology Assessment reports; Evidence based reports; Consensus; Guidelines; Recommendations	(« clinical conference » OR « consensus development conference » OR « consensus development conference nih » OR guideline OR « meta analysis » OR « practice guideline »).pt OR (« Cochrane database of systematic reviews » OR « health technology assessment reports » OR « health technology assessment Winchester England » OR « evidence report technology assessment » OR « evidence report technology assessment »	« Consensus development » OR « Meta analysis » OR « Practice guideline » OR « Systematic review » OR (« Cochrane database of systematic reviews » OR « Cochrane database of systematic reviews online » OR « health technology assessment » OR « health technology assessment reports » OR « health technology assessment Winchester England » OR « evidence report technology assessment » OR « evidence report technology assessment summary ») jn OR (Consensus OR Guideline* OR Recommendation*).ti OR	Non applicable

Stratégie de recherche bibliographique générale (suite)

	OVID MEDLINE	OVID Embase	OVID Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Review, DARE, HTA) (COCH, DARE, CLHTA)
3 Suite...	Summary »).in OR (Consensus OR Guideline* OR Recommendation*).ti OR (« Evidence based report* » OR « Health Technology Assessment » OR « Practice guideline* » OR « Meta- analysis » OR « Systematic review » OR « Systematic literature review »).ti,ab	(« Evidence based report* » OR « Health Technology Assessment » OR « Practice guideline* » OR « Meta-analysis » OR « Systematic review » OR « Systematic literature review »).ti,ab	
4 Combinaison	1 AND 2 AND 3	1 AND 2 AND 3	Non applicable
Langue	(English OR French).lg	(English OR French).lg	Non applicable
Période	≥ 1995	≥ 1995	≥ 1995
Date de recherche	2011-05-04	2011-05-04	2011-05-04

Stratégie de recherche bibliographique québécoise

	OVID MEDLINE	OVID Embase	Current Content – Clinical medicine	Cochrane (CENTRAL)
1 Cystic Fibrosis	Cystic Fibrosis/ OR (« Cystic fibrosis » OR Mucoviscidosis).ti,ab	*Cystic Fibrosis/ OR (« Cystic fibrosis » OR Mucoviscidosis).ti,ab	(« Cystic fibrosis » OR Mucoviscidosis).ti,ab,kw,kp	(« Cystic fibrosis » or Mucoviscidosis).ti,ab,kw,sh
2 Québec	(Quebec OR Sagueney OR « Lac saint jean » OR « Lac st jean » OR Laval or Sherbrooke or Montreal or McGill).ti,ab,in,sh	(Quebec OR Sagueney OR « Lac saint jean » OR « Lac st jean » OR Laval or Sherbrooke or Montreal or McGill).ti,ab,in,sh	(Quebec OR Sagueney OR « Lac saint jean » OR « Lac st jean » OR Laval or Sherbrooke or Montreal or McGill).ti,ab,in,kw,kp	(Quebec OR Sagueney OR « Lac saint jean » OR « Lac st jean » OR Laval or Sherbrooke or Montreal or McGill).ti,ab,in,kw,sh
3 Épidémiologies	Cystic Fibrosis/ep OR Exp Vital statistics/ OR Exp Epidemiology/ OR Follow up studies/ OR Exp Prognosis/ OR (« Clinical course » OR « Clinical outcome* » OR Death OR « Disease progression » OR Epidemiolog* OR Incidence* OR « Life expectenc* » OR « Natural History » OR Mortalit* OR Morbidit* OR Prevalence OR Prognos* OR Predict* OR Survival).ti,ab	Cystic fibrosis/ep OR Exp Epidemiological data/ OR Exp Epidemiology/ OR Follow up/ OR Prognosis/ OR (« Clinical course » OR « Clinical outcome* » OR Death OR « Disease progression » OR Epidemiolog* OR Incidence* OR « Life expectenc* » OR « Natural History » OR Mortalit* OR Morbidit* OR Prevalence OR Prognos* OR Predict* OR Survival).ti,ab	(« Clinical course » OR « Clinical outcome* » OR Death OR « Disease progression » OR Epidemiolog* OR Incidence* OR « Life expectenc* » OR « Natural History » OR Mortalit* OR Morbidit* OR Prevalence OR Prognos* OR Predict* OR Survival).ti,ab,kw,kp	Non applicable

Stratégie de recherche bibliographique québécoise (suite)

	OVID MEDLINE	OVID Embase	Current Content – Clinical medicine	Cochrane (CENTRAL)	
4	Diagnostic	Cystic fibrosis/di OR Exp « Sequence Analysis, DNA »/ OR Pancreatitis-associated protein/ OR Exp « Sensitivity and specificity »/ OR Diagnosis/ OR Diagnostic.hw OR Diagnosis,differential/ OR (Sensitiv* OR Diagnos* OR « DNA analys* » OR « DNA Test* » OR « Pancreatitis-associated protein* » Or « Sweat teat* » OR « Immunoreactive trypsinogen test* »).ti,ab	Cystic fibrosis/di OR Sequence analysis/ OR Pancreatitis associated protein/ OR « Sensitivity and specificity »/ OR Exp Diagnosis/ OR Diagnostic.hw OR (Sensitiv* OR Diagnos* OR « DNA analys* » OR « DNA Test* » OR « Pancreatitis-associated protein* » Or « Sweat teat* » OR « Immunoreactive trypsinogen test* »).ti,ab	(Sensitiv* OR Diagnos* OR « DNA analys* » OR « DNA Test* » OR « Pancreatitis-associated protein* » Or « Sweat teat* » OR « Immunoreactive trypsinogen test* »).ti,ab,kw,kp	Non applicable
5	Traitement	Cystic Fibrosis/dh, dt, su, tu, th OR Clinical trial.pt OR ((Clinical AND trial) OR Treatment* OR Therap* OR Management*).ti,ab	Cystic fibrosis/dt, rt, su, th OR Exp Clinical trial/ OR ((Clinical AND trial) OR Treatment* OR Therap* OR Management*).ti,ab	((Clinical AND trial) OR Randomized OR Randomised OR Treatment* OR Therap* OR Management*).ti,ab,kw,kp	Non applicable
6	Dépistage	Exp Mass Screening/ OR Genetic Screening/ OR (« Carrier test* » OR « Genetic test* » or « Cascade test* » OR Screen*).ti,ab	Exp Mass screening/ OR Genetic Screening/ OR (« Carrier test* » OR « Genetic test* » or « Cascade test* » OR Screen*).ti,ab	(« Carrier test* » OR « Genetic test* » or « Cascade test* » OR Screen*).ti,ab,kw,kp	Non applicable

Stratégie de recherche bibliographique québécoise (suite)

	OVID MEDLINE	OVID Embase	Current Content – Clinical medicine	Cochrane (CENTRAL)
7 Langue	(English OR French).lg	(English OR French).lg	(English OR French).lg	Non applicable
8 Période	≥ 1995	≥ 1995	≥ 1995	≥ 1995
9 Humans	Animals/ NOT Humans/	(Animal/ OR Nonhuman/) NOT Human/	Non applicable	Non applicable
Combinaison	((1 AND 2) AND (3 OR 4 OR 5 OR 6) AND 7 AND 8) NOT 9	((1 AND 2) AND (3 OR 4 OR 5 OR 6) AND 7 AND 8) NOT 9	((1 AND 2) AND (3 OR 4 OR 5 OR 6) AND 7 AND 8) NOT 9	1 AND 2 AND 9
Date de recherche	2011-05-30	2011-05-30	2011-05-30	2011-05-30

Liste des sites Internet explorés pour la recherche de la littérature grise générale

Academy of the American Association for Clinical Chemistry – AACC

www.aacc.org

Alberta Newborn Metabolic Screening

www.health.alberta.ca/initiatives/AHTDP-completed-reviews.html

American Academy of Pediatrics

www.aap.org

American College of Medical Genetics

www.acmg.net

American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG

www.acog.org

American Medical Association – AMA

www.ama-assn.org

American Society of Human Genetics – ASHG

www.ashg.org

Association canadienne des conseillers en génétique – ACCG

www.caqc-accg.ca

Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE)

www.aphl.org/Pages/default.aspx

Association of Public Health Laboratories – APHL

www.aphl.org/Pages/default.aspx

BC Newborn Screening Program

www.bcwomens.ca/Services/PregnancyBirthNewborns/NewbornCare/NewbornScreeningProgram/default.htm

BC Provincial Health Services Authority

www.phsa.ca

Bioportal

bioportal.graphint.org/bioportal/

British Society for Human Genetics – BSHG

www.bshg.org.uk

CDC's Office of Public Health Genomics

www.cdc.gov/genomics/default.htm

Centre for Reviews & Dissemination

www.crd.york.ac.uk/crdweb/

CMA Infobase: Clinical Practice Guidelines

www.cma.ca/index.cfm/ci_id/54316/la_id/1.htm

Coalition of State Genetics Coordinators –CSGC

www.stategeneticscoordinators.org

Collège canadien de généticiens médicaux – CCGM

www.ccmg-ccgm.org

Cystic Fibrosis Foundation

www.cff.org

Cystic Fibrosis Trust

www.cftrust.org.uk

European Society of Human Genetics – ESHG

www.eshg.org

Fondation Genevoise pour la Formation et la Recherche Médicales – FGFRM

www.gfmer.ch

GIN Network

www.g-i-n.net

Guideline Advisory Committee – GAC

www.gacguidelines.ca

Haute Autorité de Santé

www.has-sante.fr

Health Evidence Network (HEN, OMS/Europe)

www.euro.who.int/en/what-we-do/data-and-evidence/health-evidence-network-hen

Human Genetics Society of Australasia – HGSA

www.hgsa.com.au

International Federation of Human Genetics Societies – IFHGS

www.ifhgs.org

International Network of Agencies for Health Technology Assessment

www.inahta.org

National Birth Defects Prevention Network – NBDPN

www.nbdpn.org

National Coordinating Center for the Genetics and Newborn Screening Regional Collaborative Groups – NCCRCG

www.nccrcg.org

National Guideline Clearinghouse

www.guideline.gov

National Screening Committee

www.screening.nhs.uk

National Screening Unit (New Zealand)

www.nsu.govt.nz

National Society of Genetic Counselors – NSGC

www.nsgc.org

NIHR Health Technology Assessment programme

www.hta.ac.uk/research/index.shtml

Ontario Newborn Screening Program

www.newbornscreening.on.ca

Organisation mondiale de la Santé

www.who.int

Saskatchewan Newborn screening

www.health.gov.sk.ca/newborn-testing

Save Babies Through Screening Foundation of Canada

www.savebabiescanada.org

Société des obstétriciens et gynécologues du Canada – SOGC

www.sogc.org

TRIP Database

www.tripdatabase.com

Liste des sites Internet explorés pour la recherche de la littérature grise québécoise

Association québécoise de la fibrose kystique

www.santecom.qc.ca/web2/tramp2.exe/log_in?setting_key=santecom

CUBIQ - Réseaux informatisé des bibliothèques gouvernementales du Québec

www.cubiq.ribg.gouv.qc.ca

IRIS – BaNQ

iris.banq.qc.ca

SanteCom

www.santecom.qc.ca/web2/tramp2.exe/log_in?setting_key=santecom

ANNEXE 2

CLASSIFICATION DES PLUS FRÉQUENTES MUTATIONS DU GÈNE CFTR

CLASSIFICATION DES PLUS FRÉQUENTES MUTATIONS DU GÈNE **CFTR**^[11;12;27]

Classes	Impact sur la fonction de la protéine CFTR	Mutations*
I	La mutation entraîne un codon de terminaison prématuré. et donc une défaillance de la synthèse de la protéine CFTR, qui est tronquée ou aberrante.	<u>delF508</u> 1078delT <u>1717-1G→A</u>
II	La mutation entraîne la synthèse d'un mauvais repliement de protéine, altérant ainsi le processus de sa maturation cellulaire	<u>G542X</u> 1677delTA <u>G551D</u> <u>1898 + 1G→A</u>
III	La protéine atteint la membrane plasmique, mais ne peut être activée par l'ATP ou l'AMP cyclique entraînant un défaut dans la régulation des canaux chlorure	<u>G85E</u> <u>2184delA</u> <u>I507del</u> 2184insA <u>N1303K</u> <u>3120 + 1G→A</u> R1158X <u>3659delC</u> <u>R1162X</u> <u>621 + 1G→T</u> <u>R553X</u> <u>711 + 1G→T</u> <u>R560T</u> <u>711 + 3A→G</u> S549N E822X <u>W1282X</u>
IV	La mutation entraîne une conductance défectueuse avec altération de la perméabilité du canal chlorure.	<u>3849 + 10kbC→T</u> <u>A455E</u>
V	Il s'agit surtout de mutations d'un site d'épissage entraînant une diminution de la fonction et de la synthèse de la protéine, et donc de son expression membranaire	<i>D1152H</i> <i>L206W</i> <i>R117H</i> <u>R334W</u> <u>R347P</u> <i>TG13-T5</i> <u>2789 + 5G→A</u>

* Classification selon le consensus européen et celui de la Cystic Fibrosis Foundation (É.-U.). Les mutations soulignées se retrouvent dans la liste des deux consensus. Les mutations en gras se retrouvent uniquement dans la liste du consensus européen. Les mutations en italiques sont mentionnées dans la liste du consensus européen comme causant parfois la FK, d'autres fois une maladie associée au gène CFTR.

ANNEXE 3

SCHÉMAS DE CORRÉLATION GÉNOTYPE-PHÉNOTYPE

SCHÉMAS DE CORRÉLATION GÉNOTYPE-PHÉNOTYPE^[11;12;16;27;28]

Caractéristiques cliniques et biochimiques	Mutations	Notes
Formes classiques de FK	En général, les mutations des classes I-III	- Insuffisance pancréatique pratiquement toujours présente. - Taux de mortalité plus élevés. - Âge médian au décès plus jeune.
Formes atypiques de FK	- En général, les mutations des classes IV-V - Mutations spécifiques : A455E; 3849 + 10kbC->T; 2789 + 5G->A; D1152H; R334W; 3272-26A->G; R117H	- Fonction pancréatique souvent préservée. - Plus faible taux de mortalité. - Âge médian au décès plus avancé. - Un phénotype atténué (avec surtout l'absence d'une insuffisance pancréatique) est aussi observé en cas de génotype hétérozygote composé du type (mutation des classes I-III)/(mutation des classes IV-V) - Les mutations de cette classe peuvent toutefois être associées à des spectres cliniques variables, incluant parfois une atteinte pulmonaire.
Formes avec insuffisance pancréatique	delF508, Y122X, G542X, 1898 + 5G>T, G551D, 3120 + 1G>A, N1303K, E822X, W1282X, 2751 + 2T>A, R553X, 296 + 1G>C, 621 + 1G>T, R1070Q-S466X, 1717-1G>A, R1158X, R1162X, W496X, I507del, 2789 + 5G>A, 394del1TT, 2184insA, G85E, 1811 + 1.6kbA>G, R560T, 1898 + 1G>A, 1078delT, 2143delT, 3659delC, 1811 + 1.6kbA>G, 1898 + 1G>T, R1066C, 711 + 1G>T, Q890X, 2183AA>G, 2869insG, 3905insT, K710X, S549N, 1609delCA, 2184delA	
Formes sans insuffisance pancréatique	R117H, R347P, 3849 + 10kbC>T, A455E, R334W, G178R, R352Q, R117C, 3272-26A>G, 711 + 3A>G, D110H, D565G, G576A, D1152H, L206W, V232D, D1270N	

SCHÉMAS DE CORRÉLATION GÉNOTYPE-PHÉNOTYPE^[11;12;16;27;28] (SUITE)

Caractéristiques cliniques et biochimiques	Mutations	Notes
Formes associées à un TS intermédiaire ou normal	- TS intermédiaire : 3849 + 10kbC→T; D1152H; L206W; R117H-7T; R117H-5T; 5T; 3272-26A→G; S1235R; D945L; G149R; R1070W; R117C-7T; G91R; S977F; S945L; L165S; L159S - TS normal : 3849 + 10kbC→T; D1152H; R117H-7T; R117H-5T	Un génotype du type (mutation des classes I-III)/R117H peut être associé à des symptômes suggestifs de la FK avec un TS anormal, intermédiaire ou normal. Les manifestations cliniques et le TS anormal sont toutefois beaucoup plus fréquents avec la variante 5T (généralement FK classique mais avec fonction pancréatique normale) que celle 7T (généralement forme atypique, juste azoospermie obstructive ou pas de manifestations).
Formes détectées au moyen du DN	Y1222X; 3120 + IG→A; R117H; G542X; N1303K; 1717-1G>A; G551D; 2789 + 5G>A; W1282X; R553X; 1507del; 1078delT; 2183AA>G; R1162X; 711 + 1G>T; Y1092X; 3849 + 10kbC>T; 3659delC; R347P; 3272-26A>G; R334W; W846X; 671 + 1G>T; G85E; 394delTT; 1811 + 1,6kbA>G; S1251N; E60X; A455E; L206W; R347H	La mutation R117H est particulièrement beaucoup plus fréquente chez les patients dépistés à la naissance que ceux diagnostiqués sur symptômes. La pénétrance de la R117H et sa variante 5T* si en trans avec une mutation sévère est faible. La pénétrance du génotype delF508/R117H-7T est très faible pour le phénotype classique de la FK (moins de 1 %).
Absence bilatérale congénitale des canaux déférents	R117H surtout la variante 5T	
Formes avec manifestations tardives (diagnostic posé après 18 ans)	- Classe I : W1282X - Classe II : L206W; delF508 - Classe IV : R117H; D1152H; R334W; A455E (pas clair si classe IV ou V); I148T; R347H - Classe V : 3849 + 10kbC->T; 2789 + 5G->A	

DN : Dépistage néonatal.

FK : Fibrose kystique.

TS : Test de la sueur.

* La mutation R117H a deux variantes, 5T et 7T, la première produisant une protéine moins fonctionnelle que la deuxième.

ANNEXE 4

PROFIL DE MUTATIONS AU QUÉBEC

Distribution des mutations FK dans quatre populations québécoises (adapté de ^[23])

Mutation	Fréquence allélique (%)			
	Saguenay–Lac-St-Jean	Sherbrooke	Montréal francophone	Montréal anglophone
delF508	106 (62,35)	55 (72,37)	398 (72,36)	67 (57,78)
621 + 1G>T	42 (24,71)	6 (7,89)	30 (5,45)	1 (0,85)
A455E	12 (7,06)	2 (2,63)	14 (2,55)	1 (0,85)
3199del6	1 (0,59)	1 (1,32)	7 (1,27)	1 (0,85)
711 + 1G>T	1 (0,59)	1 (1,32)	15 (2,73)	1 (0,85)
Y1092X	1 (0,59)	1 (1,32)	5 (0,91)	0
R117C	2 (1,18)	0	0	0
ΔI507	1 (0,59)	2 (2,63)	10 (1,82)	0
L206W	1 (0,59)	1 (1,32)	9 (1,64)	0
R1158X	1 (0,59)	0	0	0
S489X	1 (0,59)	0	1 (0,18)	0
R553X	0	2 (2,63)	2 (0,36)	0
R334W	0	1 (1,32)	2 (0,36)	0
G542X	0	0	10 (1,82)	0
G85E	0	0	6 (1,09)	5 (4,24)
N1303K	0	0	5 (0,91)	1 (0,85)
IVS8-5T	0	0	4 (0,73)	0
W1282X	0	0	3 (0,55)	7 (5,93)
R347P	0	0	1 (0,18)	2 (1,69)
V520F	0	0	1 (0,18)	0
I1027T	0	0	1 (0,18)	0
R1066C/IVS	0	0	1 (0,18)	0
Q1313X	0	0	1 (0,18)	0

Distribution des mutations FK dans quatre populations québécoises (adapté de ^[23]) (suite)

Mutation	Fréquence allélique (%)			
	Saguenay–Lac-St-Jean	Sherbrooke	Montréal francophone	Montréal anglophone
1898 + 3G>A	0	0	1 (0,18)	0
2183AA>G	0	0	1 (0,18)	0
2951insA	0	0	1 (0,18)	0
G551D	0	0	0	2 (1,69)
1525-iG-A	0	0	0	2 (1,69)
Y109C	0	0	0	1 (0,85)
S549N	0	0	0	1 (0,85)
3154del1G	0	0	0	1 (0,85)
Inconnue	1 (0,59)	4 (5,26)	20 (3,82)	25 (21,19)
Nombre d'allèles génotypés*	170 (100)	76 (100)	550 (100)	118 (100)

* Pour chaque population, certains allèles n'ont pas pu être génotypés (taux de couverture moyen pour le SLSJ = 100 %; Sherbrooke = 90,48 %; Montréal francophone = 94,18 %; Montréal anglophone = 93,65 %).

ANNEXE 5

LISTE DES GUIDES DE PRATIQUES CLINIQUES RÉVISÉS

LISTE DES GUIDES DE PRATIQUES CLINIQUES RÉVISÉS

Réf.	Organisme	Pays	Année	Titre	Population ciblée	Méthode
[48]	CF Foundation	États-Unis	2009	Practice guidelines for the management of infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome during the first two years of life and beyond	Enfants avec mutations dans CFTR, mais qui ne rencontrent pas les critères diagnostiques de FK	Méthode Delphi (consensus d'experts)*
[28]	CF Foundation	États-Unis	2009	Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis	Enfants atteints de FK et âgés de moins de 2 ans (nourrissons)	Revue des données probantes Consensus d'experts pour sujets non couverts par revue des données
[52]	CF Foundation	États-Unis	2009	Management of infants with cystic fibrosis: a summary of the evidence for the cystic fibrosis foundation working group on care of infants with cystic fibrosis	Enfants atteints de FK et âgés de moins de 2 ans (nourrissons)	Revue des données probantes
[41]	European Cystic Fibrosis Society; European Coordination Action for Research in Cystic Fibrosis (EuroCareCF); International Society for Neonatal Screening; EU EuroGentest Network of Excellence European Molecular Genetics Quality Network	Europe	2009	European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening	Nouveau-nés (population générale)	Conférence consensus regroupant plusieurs groupes d'intérêt

* Données limitées sur cette population, ce qui justifie l'utilisation de la méthode Delphi selon les auteurs.

LISTE DES GUIDES DE PRATIQUES CLINIQUES RÉVISÉS (SUITE)

Réf.	Organisme	Pays	Année	Titre	Population ciblée	Méthode
[50]	European Cystic Fibrosis Society Neonatal Screening Working Group	Europe	2009	A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis	Nourrissons (< 2 ans) avec un diagnostic équivoque au DN de la FK	Méthode Delphi modifiée (consensus d'experts)
[44]	Fédération des centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM)	France	2010	Recommandations françaises pour la réalisation et l'interprétation du TS dans le cadre du dépistage néonatal de la mucoviscidose	Nouveau-nés chez qui le DN est positif	Recommandations basées sur les principales données de la littérature, en privilégiant les études de niveau I, en fonction des recommandations de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
[51]	European Cystic Fibrosis Society Neonatal Screening Working Group	Europe	2010	Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening	Nourrissons (< 2 ans) avec un diagnostic de FK à la suite du DN	Élaboration d'énoncés d'après les résultats d'une revue systématique, soumis ensuite à méthode Delphi modifiée (consensus d'experts)
[30]	CF Foundation	États-Unis	2008	Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report	Individus en évaluation pour possibilité diagnostique de FK	Consensus d'experts

LISTE DES GUIDES DE PRATIQUES CLINIQUES RÉVISÉS (SUITE)

Réf.	Organisme	Pays	Année	Titre	Population ciblée	Méthode
[46]	Collège Royal de Pédiatrie du Royaume-Uni; Association des biochimistes cliniques; British Paediatric Respiratory Society, British Thoracic Society, Cystic Fibrosis Trust; Royal College of Paediatrics & Child Health; Royal College of Pathologists; UK National External Quality Assessment Schemes	Royaume-Uni	2003	Guidelines for the performance of the sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis	Individus en évaluation pour possibilité diagnostique de FK	Revue systématique, évaluation des guides de pratiques en utilisant l'outil AGREE
[42]	CF Foundation	États-Unis	2007	Guidelines for implementation of cystic fibrosis newborn screening programs: Cystic fibrosis foundation workshop report	Nouveau-nés (population générale)	Consensus d'experts
[47]	Australasian Paediatric Respiratory Group	Australasie	2005	Diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening: The Australasian experience - Twenty years and five million babies later: A consensus statement from the Australasian Paediatric Respiratory Group	Nouveau-nés (population générale)	Consensus d'experts
[45]	CF Foundation	États-Unis	2007	Cystic Fibrosis Foundation. Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines	Individus en évaluation pour possibilité diagnostique de FK	Consensus d'experts. Repose sur recommandations du CAP et CLSI

LISTE DES GUIDES DE PRATIQUES CLINIQUES RÉVISÉS (SUITE)

Réf.	Organisme	Pays	Année	Titre	Population ciblée	Méthode
[43]	Cystic Fibrosis Australia; Cystic Fibrosis Centre Directors Committee; Thoracic Society of Australia and New Zealand	Australasia	2007	Cystic Fibrosis Standards of Care, Australia	Individus atteints de FK	Consensus d'experts, reposant sur données de la littérature
[53]	Cincinnati Children's Hospital Center	États-Unis	2008	Best Evidence Statement (BEST): Infection Control in Cystic Fibrosis (CF)	Enfants atteints de FK	Repose sur les recommandations de la CF Foundation
[74]	Newborn Metabolic Screening Programme Advisory Group. National Screening Unit New Zealand	Nouvelle- Zélande	2010	Guidelines for practitioners providing services within the Newborn Metabolic Screening Programme	Nouveau-nés (population générale)	Non spécifié
[71]	Newborn Metabolic Screening Programme Advisory Group. National Screening Unit New Zealand	Nouvelle- Zélande	2010	Newborn Metabolic Screening Programme Monitoring Framework	Nouveau-nés (population générale)	Consensus d'experts. Expérience locale
[49]	EuroCareCF	Europe	2011	Recommendations for the classification of diseases as <i>CFTR</i> -related disorders	Individus en évaluation pour possibilité diagnostique de FK	Consensus d'experts

ANNEXE 6

**DONNÉES DE LA LITTÉRATURE CONCERNANT
L'IMPACT DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS
ATTEINTS DE FK DANS DES CENTRES DE SOINS SPÉCIALISÉS**

DONNÉES DE LA LITTÉRATURE CONCERNANT L'IMPACT DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS DE FK DANS DES CENTRES DE SOINS SPÉCIALISÉS

Les rapports de la HAS et de KCE ont révisé des études ayant comparé les paramètres cliniques d'enfants selon qu'ils aient été suivis ou non dans un centre de soins spécialisé pour la FK (ces études sont très peu décrites dans les deux rapports) :

- Une étude britannique rétrospective, réalisée en 1998, a comparé des patients adultes (n = 50) suivis dans un centre de soins spécialisé (Manchester) soit dès l'enfance (groupe A, n non précisé), soit à l'âge adulte (groupe B, n non précisé), et 36 patients (Cambridge) n'ayant jamais été suivis dans un centre de soins spécialisé (groupe C)^[11;12;75]. La durée du suivi était de 5 à 7 ans^[75]. Les résultats, ajustés pour de potentiels facteurs de confusion (sexe, âge, sévérité de la maladie, insuffisance pancréatique), indiquent des différences significatives en faveur d'une prise en charge spécialisée plus précoce pour l'IMC (groupe A : 21,3, groupe B : 20,2, groupe C : 18,3; $p < 0,001$)^[11;12;75], le VEMS (groupe A : 61, 2 %, groupe B : 54,3 %, groupe C : 42,6 %; $p = 0,002$)^{a[11;12;75]} et les scores radiologiques (groupe A : 9, groupe B : 10, groupe C : 12; $p = 0,007$ entre A et C; $p = 0,029$ entre B et C)^[11;12]. Il est à noter que, à part les revues de la HAS et de KCE, une revue systématique de la littérature publiée en 2009^[75] a révisé cette étude (voir ci-dessous).
- Une autre étude néerlandaise réalisée en 2001 (données colligées entre 1980 et 1997) a comparé 45 patients suivis dans un centre spécialisé et 47 autres suivis dans des hôpitaux locaux^[11]. Les résultats, ajustés pour l'âge et le sexe, indiquent de meilleures données de survie sur toute la durée de suivi pour le groupe soigné en centre spécialisé (RR : 0,18 [0,05-0,57], $p < 0,01$). Ce groupe avait également de meilleures mesures anthropométriques et une meilleure fonction respiratoire. Cependant, les bénéfices anthropométriques n'étaient pas maintenus au-delà de 12 ans, et la différence entre les deux groupes pour la fonction respiratoire n'était pas significative.
- Une troisième étude rétrospective multicentrique belge plus récente appliquant un devis plus rigoureux, d'après les auteurs de KCE, a démontré qu'une prise en charge précoce (moins de 2 ans après le diagnostic) dans un centre spécialisé en FK, comparée à une prise en charge plus tardive, est associée à une meilleure fonction pulmonaire (VEMS^b : 86,7 % ± 19,4 vs 77,2 % ± 22,4, $p < 0,01$) et à une plus faible prévalence d'infections au Pa (17,5 % vs 36,6 %, $p < 0,005$)^[12].

^a Les résultats pour le VEMS n'étaient significatifs que lorsque la variable IMC a été exclue de l'analyse, ce que les auteurs ont interprété comme une corrélation entre le VEMS et l'IMC. Les résultats pour le VEMS dans les analyses incluant l'IMC étaient comme suit : groupe A : 53,5 %; groupe B : 53,9 %, groupe C : 50,7 %; $p = 0,8$)^[11].

^b % de VEMS de la valeur prédite.

Par ailleurs, une revue systématique de la littérature^a a été réalisée en 2009 pour évaluer les données probantes sur l'association entre des soins spécialisés et les issues cliniques pour des patients atteints de certaines maladies chroniques, y compris la FK^[75]. La définition considérée pour les soins spécialisés a inclus ceux reçus dans des centres spécialisés pour la maladie ou par un spécialiste ainsi que ceux reçus dans des centres traitant un volume élevé de patients. Les auteurs soulignent que ce dernier critère est de plus en plus utilisé comme un indicateur de la qualité des services de soins. Trois études portant sur la FK ont été sélectionnées. La première est l'étude britannique de 1998 qui a été également révisée par la HAS et KCE^[11;12]. Cependant, alors que ces deux derniers rapports ne commentent pas vraiment la qualité de cette étude, Post et collaborateurs (2009) ont considéré que sa qualité méthodologique est globalement faible, notamment sur le plan de l'ajustement des résultats pour des facteurs confondants potentiels^b. De plus, en ce qui concerne l'interprétation globale des résultats de cette étude, l'impact de la prise en charge dans un centre de soins spécialisé a été considéré comme positif pour les paramètres anthropométriques et pulmonaires par la HAS^[11], seulement pour les paramètres anthropométriques par Post et collaborateurs^[75] et seulement pour les paramètres pulmonaires par KCE^[12]. Il est cependant à noter que ce dernier rapport n'inclut que des commentaires brefs et qualitatifs sur les résultats concernant le VEMS. Une deuxième étude danoise de cohorte historique publiée en 1988 a inclus 514 patients atteints de FK (selon des critères explicites) suivis dans un centre spécialisé ou selon un système de soin standard^c. L'issue d'intérêt était la survie sur 20 ans de suivi, qui s'est avérée significativement meilleure pour le groupe suivi dans un centre de soins spécialisé (HR : 0,60; 95 % IC : 0,38-0,94). La qualité globale de cette étude ainsi que celle spécifique à l'ajustement pour des facteurs confondants ont été jugées modérées. Les auteurs rapportent que le recrutement de cohortes historiques peut avoir biaisé les résultats, car ceux-ci peuvent être en lien avec l'amélioration des soins au fil du temps et non réellement à la prise en charge dans un centre de soins spécialisé^[75]. Une dernière étude britannique transversale publiée en 1994 a inclus 669 patients adultes atteints de FK suivis dans des cliniques spécialisées ou générales (n dans les groupes non spécifié). La comparaison d'un score basé sur le calcul de la moyenne de cinq symptômes (difficultés respiratoires, toux, expectorations, inconfort abdominal, fatigue) a révélé de meilleurs résultats pour le groupe suivi en cliniques spécialisées (2,33 vs 2,51; $p < 0,005$). La qualité méthodologique de cette étude a été considérée globalement faible, notamment pour la validité de l'ajustement pour les facteurs confondants potentiels^[75]. Il est à noter que cette dernière étude britannique ainsi

^a Cette revue a été réalisée par des auteurs néerlandais et est basée sur une recherche bibliographique dans MEDLINE et Embase couvrant la période 1987-2008. Cette recherche a croisé plusieurs termes spécifiques aux soins spécialisés, aux issues cliniques et aux maladies. L'extraction et l'évaluation de la qualité des données ont été réalisées par deux réviseurs indépendants selon un outil validé par d'autres auteurs et considérant les plus importants critères d'évaluation de la qualité d'études (biais de sélection, devis, ajustement pour facteurs confondants, évaluation à l'aveugle, méthodes de collecte des variables, pertes au suivi). Une méta-analyse n'a pas été réalisée en raison de l'hétérogénéité des études sur les plans du type de soins spécialisés, du groupe de comparaison et des issues cliniques considérés. Deux limites méthodologiques sont citées par les auteurs, soit la non-considération de la littérature grise et de mesures de processus de traitements comme indicateurs de la qualité des soins.

^b Ces auteurs ont considéré cet ajustement faible, modéré ou solide si $< 60 \%$, $60-79 \%$ ou $80-100 \%$ (respectivement) des variables confondantes ont été prises en considération.

^c Les critères explicites de l'atteinte clinique, la définition des soins standards et le nombre de patients dans les groupes de comparaison n'ont pas été précisés.

que l'étude danoise n'ont pas été mentionnées par la HAS^[11] et comptent parmi les études non considérées par KCE^[12] qui les a jugé biaisées par la considération de cohortes historiques ou insuffisamment puissantes.

ANNEXE 7

**DONNÉES DE LA LITTÉRATURE CONCERNANT LES BÉNÉFICES
ET RISQUES D'UN TRAITEMENT ANTI-PA POUR LES ENFANTS
ASYMPTOMATIQUES AVEC CULTURE POSITIVE**

DONNÉES DE LA LITTÉRATURE CONCERNANT LES BÉNÉFICES ET RISQUES D'UN TRAITEMENT ANTI-*PA* POUR LES ENFANTS ASYMPTOMATIQUES AVEC CULTURE POSITIVE

En 2004, une revue critique de la littérature s'est penchée sur les bénéfices et risques d'un traitement antibiotique précoce ciblant les patients asymptomatiques colonisés au *Pa*^a. Il en ressort que les données de neuf études primaires sur onze soutiennent les bénéfices d'un tel traitement pour réduire la prévalence de l'infection au *Pa* et d'anticorps anti-*Pa*^[67]. Par exemple, à partir des résultats d'un essai clinique randomisé étudiant la fréquence d'éradication d'infections *Pa* au 28^e jour de lavage broncho-alvéolaire, Marchetti et collaborateurs (2004) ont estimé une réduction absolue du risque de 92,3 % (95 % IC : 26,4-99,2 %) et un NNT de 1,1 (95 % IC : 0,9-1,3)^[67]. Ces estimations étaient, respectivement, de 44 % (95 % IC : 9,3-78,8 %) et de 2,3 (95 % IC : 1,3-10,8) pour un autre essai clinique étudiant la fréquence de cultures *Pa* positives et le nombre de patients avec une infection chronique au *Pa*. Cependant, dans une étude de cohorte (1989), l'éradication de l'infection après 14 jours d'antibiotiques en IV ne semble pas se maintenir à long terme puisqu'elle a été observée chez 18, 10 et 5 patients sur 26 au moment du traitement et à 3 et 6 mois, respectivement. Une autre étude de cohorte (2001) a rapporté une éradication de l'infection au *Pa* chez tous les patients traités (n = 19) durant une moyenne de 8 mois par une combinaison d'antibiotiques en aérosol et en IV. Toutefois, tous les patients ont été réinfectés, souvent par un autre type de *Pa*, durant les 3 ans de suivi (étendue de 3-25 mois).

Par ailleurs, les résultats de cinq des études révisées ne démontrent pas vraiment de bénéfices d'un traitement anti-*Pa* précoce sur la fonction respiratoire. En effet, seule une étude de cohorte a révélé une différence du VEMS chez les patients traités [amélioration de 5 % (étendue : -20 % à +21 %) la première année et de 3 % (étendue : -19 % à +24 %) la deuxième année] par rapport à des témoins historiques [perte de 5 % (étendue : -30 % à +15 %) la première année et de 6 % (étendue : -25 % à +20 %) la deuxième année].

^a Cette revue est basée sur une recherche dans les bases de données MEDLINE, Embase et Cochrane couvrant la période 1966-octobre 2003. Les termes « FK », « *Pa* », « traitement » et « essais cliniques » ont été croisés. Une recherche complémentaire des listes bibliographiques d'articles et de journaux pertinents a également été réalisée. Les auteurs semblent avoir initialement ciblé les essais cliniques randomisés comparant des patients asymptomatiques colonisés au *Pa* traités par des antibiotiques à ceux non traités. Cependant, la restriction sur le devis des études n'a pas été retenue pour « une meilleure évaluation de l'efficacité réelle du traitement antibiotique ». Deux chercheurs indépendants ont évalué la qualité méthodologique des études dont les critères n'ont pas été précisés. La réalisation d'une méta-analyse n'a pas été possible en raison de l'hétérogénéité des études. Pour les essais cliniques randomisés appliquant un placebo, la réduction absolue du risque et le *number needed to treat* (NNT) ont été calculés. Les études ont été décrites en termes de devis, durée, nombre et âge des patients, protocole de traitement antibiotique appliqué, définition de « patients asymptomatiques » appliquée et issues d'intérêts en lien avec les objectifs des auteurs et les principaux résultats qui leurs sont pertinents. Au total, 11 études ont été sélectionnées (publiée entre 1985 et 2003) : 8 étaient des études de cohortes, dont 2 ont utilisé des témoins historiques, et 3 étaient des essais cliniques randomisés dont 2 ont utilisé un double aveugle et un placebo alors qu'un autre a seulement utilisé « une randomisation traitement vs témoin ». Le nombre de patients dans les études a varié de 7 à 91 et leur âge de 3 mois à 32 ans. Les études ont généralement recruté des patients d'âge variable pouvant aller de quelques mois à quelques années (p. ex. dans une étude, l'âge s'échelonnait de 1 à 32 ans). Cependant, la limite inférieure de l'âge variait entre 3 mois et 2 ans pour neuf études alors que pour les deux autres les auteurs indiquent une moyenne d'âge de 8,9 et 9,8 ans, respectivement. La durée des études a varié de 1 à 44 mois^[67].

Toutefois, Marchetti et collaborateurs (2004) ont estimé que la différence absolue entre les deux groupes n'est probablement pas cliniquement pertinente^[67].

Finalement, une seule étude de cohorte utilisant des témoins historiques suggère que le traitement anti-*Pa* précoce réduit le nombre total de journées d'hospitalisation. Par contre, aucune étude n'a examiné l'impact de l'antibiothérapie précoce sur la survie et les exacerbations des infections pulmonaires.

Quatre des études se sont penchées sur les risques du traitement anti-*Pa* précoce chez des patients asymptomatiques. Globalement, les résultats ne soutiennent pas des risques accrus de développement de résistance aux antibiotiques et d'effets secondaires majeurs, mais les données sont affectées par plusieurs limites (faible puissance, court suivi, qualité des méthodes).

Globalement, Marchetti et collaborateurs (2004) soulignent que l'évidence révisée est en faveur du traitement précoce des infections au *Pa* seulement pour la réduction de la prévalence de ces infections^[67]. Toutefois, ils avisent que, même pour cette issue, plusieurs limites sont à considérer, notamment l'hétérogénéité des études révisées sur plusieurs facteurs (l'âge des patients, les critères d'inclusions, le type^a et la durée du traitement, le site et le nombre de cultures *Pa*, le temps entre la colonisation et le traitement, la définition de « patients asymptomatiques » appliquée et le type d'issues explorées^b). Marchetti et collaborateurs (2004) déplorent également le manque d'essais cliniques randomisés et les limites en lien avec le recrutement de témoins historiques pour deux études^[67].

^a Administration d'antibiotiques en aérosol (n = 4 études), en IV (n = 1 étude), en aérosol et par voie orale (n = 4 études), en aérosol et en IV (n = 1 étude) ou variable selon l'âge (n = 1 étude).

^b Les issues considérées ont inclus : le nombre de cultures positives après traitement, le temps de conversion entre cultures positives et négatives, la densité broncho-alvéolaire de *Pa*, le nombre de patients avec une infection chronique au *Pa*, etc.

ANNEXE 8

PRATIQUES INTERNATIONALES ET NATIONALES DE DN POUR LA FK

PRATIQUES INTERNATIONALES ET NATIONALES DE DN POUR LA FK

Les données présentées dans les tableaux suivants dérivent principalement du rapport de la HAS^[11], complété par les données de KCE^[12] ainsi que par des informations provenant d'autres références pour les programmes de DN européens^[55;56;58], américains^[16] et canadiens^[59-61]. Pour les programmes de DN canadiens, des informations supplémentaires nous ont été transmises par les directeurs de programmes de DN sanguin de l'Ontario, de la Colombie britannique et du Manitoba. Les résultats présentés sont variables puisqu'ils dépendent des détails fournis dans les sources précitées. Ils concernent le nombre de nouveau-nés ayant participé au dépistage (au total ou par année), le nombre de résultats positifs, les FP, les FN, le taux de rappel et la prévalence estimée, par exemple. Certaines incohérences ont été notées entre les renseignements fournis par les divers rapports, ce qui explique la présentation d'intervalles dans certains cas.

Pratiques de DN pour la FK en Australasie et en Europe

Pays – Source	Organisation	Protocole	Résultats
Allemagne ^[11;12]			
Dresden		TIR-ADN Depuis janvier 2008 : TIR-PAP	15 000 nouveau-nés/an
Heidelberg	Étude pilote débutée en avril 2008	TIR – ADN-PAP-TS	40 000 nouveau-nés/an
Australasie ^[11;12] (Australie et Nouvelle-Zélande)	DN organisé progressivement à partir de 1981	TIR (99 ^e centile des valeurs de tous les laboratoires) – ADN avec panel variable selon les États : delF508 uniquement, 8 mutations, toutes les mutations classes de I-III (un des États inclut en plus la mutation R117H de la classe IV) Confirmation diagnostique basée sur TS ou analyse ADN étendue. L'identification de 2 mutations confirme le diagnostic de FK mais l'absence d'une 2 ^e mutation ne l'exclut pas.	• 5 301 040 nouveau-nés • Taux de FP : faible • Taux de FN : 5 % • Excès détection de porteurs : x 1.5-1.8 • Aspects cliniques : ± 50 % asymptomatiques au diagnostic; 25 % avec IM avaient une TIR en dessous de la valeur seuil • Cas équivoques : 1-2 %
Autriche ^[11;12]	DN organisé; introduction des tests ADN en cours d'évaluation en 2003	TIR – TIR – TS	77 000 à 80 000 nouveau-nés/an incidence : 1/3 500 diagnostic à 5-6 semaines

Pratiques de DN pour la FK en Australasie et en Europe (suite)

Pays – Source	Organisation	Protocole	Résultats
Belgique ^[12]	DN organisé depuis 1988 dans la province d'Anvers (TIR – TIR puis TIR – ADN en 1990) Projet d'élargissement à Gand en 2003; en 2010, 3 programmes de DN autorisés par la communauté française et 3 par la communauté flamande	TIR – ADN – TS	- Province d'Anvers, 1988-1997 : 186 046 nouveau-nés testés - Taux de rappel : 1,25 % 48 cas de FK, prévalence : 1/3 900 189 FP et 7 FN
Brésil (État de Parana) ^[11;12]	DN organisé depuis 2001 dans l'État de Parana	TIR puis TIR (seuil à 70 ng/ml) puis TS (seuil à 50 mmol/L)	456 982 nouveau-nés testés, 4 028 avec TIR élevée (0,88 %) Puis 478 (sur 3 815) avec TIR élevée 63 TS > 50 mmol/L
Espagne ^[11;12]			
Castille-et-León	DN organisé	TIR – TIR + ADN – TS	18 000 nouveau-nés/an incidence : 1/4 000 diagnostic à 3-12 semaines
Catalogne	Étude pilote	TIR – TIR – ADN + TS	62 500 à 83 000 nouveau-nés/an incidence : 1/5 700 diagnostic à 7-10 semaines
Galice	Étude pilote	TIR – TIR – ADN + TS	21 000 nouveau-nés/an incidence : 1/10 500 diagnostic à 4-5 semaines

Pratiques de DN pour la FK en Australasie et en Europe (suite)

Pays – Source	Organisation	Protocole	Résultats
Italie ^[11;12]			
Ligurie	DN organisé	TIR – TS	11°000 à 12°000 nouveau-nés/an incidence : 1/4 400 – diagnostic à 8-9 semaines
Emilie-Romagne	DN organisé	TIR – TIR – TS	33 000 à 40 000 nouveau-nés/an incidence : 1/4 700 – diagnostic à 8-9 semaines
Lombardie	DN organisé	TIR puis TIR si > 97,5 ^e centile et ADN si > 99 ^e centile puis TS	92 000 à 98 000 nouveau-nés/an incidence : 1/4 600 – diagnostic à 3-5 semaines
Toscane	DN organisé	TIR – dosage des protéines méconiales + TIR – TS	30 000 à 33 000 nouveau-nés/an incidence : 1/3 500 – diagnostic à 6 semaines
Latium	DN organisé	TIR – TIR – TS + ADN	28 000 à 28 500 nouveau-nés/an incidence : 1/3 150
Latium 2		TIR – ADN + TIR – TS	37 000 nouveau-nés/an
Ombrie	DN organisé	TIR – ADN + TIR – TS	33 000 nouveau-nés/an
Sicile	DN organisé	TIR – ADN + TIR – TS	20 000 à 54 000 nouveau-nés/an incidence : 1/2 500 diagnostic à 6 semaines
Vénétie Trentin-Haut-Adige	DN organisé	TIR – ADN + dosage des protéines méconiales (Trentin-Haut-Adige <i>uniquement</i>) – nouveau dosage de la TIR si absence de mutation (la TIR devant être le double du seuil).	52 000 à 56 000 nouveau-nés/an incidence : 1/4 150 diagnostic à 3-6 semaines
Calabre	Étude pilote	TIR – TIR – TS + ADN	16 000 à 18 000 nouveau nés/an diagnostic à 6-9 semaines

Pratiques de DN pour la FK en Australasie et en Europe (suite)

Pays – Source	Organisation	Protocole	Résultats
Italie^[11;12] (suite)			
Sardaigne	Étude pilote	TIR – TS – ADN	14 000 nouveau-nés/an diagnostic à 17 semaines
Marches	Étude pilote	TIR puis TIR si > 97,5 ^e centile et ADN si > 99,8 ^e centile puis TS	13 000 à 14 000 nouveau-nés/an incidence : 1/5 200 diagnostic à 8-9 semaines
Piémont	Étude pilote	TIR puis TIR si > 98,6 ^e centile et ADN si > 99,6 ^e centile puis TS	37 000 à 39 000 nouveau-nés/an incidence : 1/2 650 diagnostic à 6 semaines
Pays-Bas^[11;12]	Étude pilote débutée en janvier 2008	TIR – PAP - ADN	180 000 nouveau-nés/an
	Programme national débuté en mai 2011		
Pologne^[11;12]	Étude pilote 1999-2003	TIR – ADN – TIR si absence de mutation	90 000 nouveau-nés/an, incidence : 1/5 000 diagnostic à 4-6 semaines
	Étude pilote 2006-2007 (4 régions)	TIR – ADN (47 mutations) puis TS	96 043 nouveau-nés testés, 16 cas de FK prévalence : 1/6 003
		TIR – ADN/Séquençage - TS	210 000 nouveau-nés/an
République tchèque^[11;12]	Étude pilote lancée en 2005	TIR – ADN – TS	45 500 à 76 000 nouveau-nés/an incidence : 1/91 000 diagnostic à 4-6 semaines

Pratiques de DN pour la FK en Australasie et en Europe (suite)

Pays – Source	Organisation	Protocole	Résultats
Royaume-Uni ^[11;12;55;56]		Standardisation des protocoles de DN à partir de 2009^{[55;56]*} : TIR-ADN-TIR a) Si 2 mutations sont identifiées : FK suspectée et référence immédiate pour confirmation diagnostique b) Si 1 mutation identifiée : 2^e dosage de la TIR sur un 2^e échantillon sanguin (i) 2^e TIR élevée : FK suspectée et référence pour confirmation diagnostique (ii) 2^e TIR non élevée : statut de porteur probable, mais risque résiduel d'atteinte par la FK expliqué aux parents; évaluation par un spécialiste en FK si apparition de symptômes ou immédiatement après DN à la demande des parents. c) Si 0 mutation identifiée : (i) 1^{er} dosage TIR < 99,9^e centile : FK non suspectée (ii) 1^{er} dosage TIR > 99,9^e centile : 2^e dosage de la TIR sur un 2^e échantillon sanguin - si élevé : FK suspectée et référence pour confirmation diagnostique - si normal : FK non suspectée	

* Des informations sur les anciens protocoles appliqués avant cette date dans les diverses régions du Royaume-Uni sont disponibles dans le rapport de la HAS^[11].

Pratiques de DN pour la FK en Australasie et en Europe (suite)

Pays – Source	Organisation	Protocole	Résultats
Angleterre ^{[55;56]*}	À la suite de nombreux programmes régionaux de dépistage organisés depuis 1981, en 2003, engagement du gouvernement pour un programme national à partir d'avril 2004 Protocole national le 21 octobre 2005, et mise en place nationale en 2007		Résultats obtenus pour 2009-2010 : • N enfants testés = 682 263 • N ayant décliné le DN = 382 • N non testés à cause d'un prélèvement tardif (après 8 semaines de vie) = 2 276 • N TIR $\geq$ 99,5^e centile = 3 303 • Taux de référence pour test ADN = 0,48 % (0,29 %-0,69 %) • N cas de FK suspectés = 244 • N avec 2 mutations détectées par le panel de 4 mutations = 118 • N avec 2 mutations détectées par le panel étendu = 32 • N avec 1 mutation et un 2^e TIR élevé = 34 • N avec 0 mutation et un 2^e TIR élevé = 53 • N porteurs probables = 131
Pays de Galles ^[11;12]	DN organisé		32 500 à 34 000 nouveau-nés/an incidence : 1/2 700 diagnostic avant 4 semaines
Irlande du Nord ^[11;12]	DN organisé, à la suite d'une expérience pilote dans 4 régions		23 000 à 24 000 nouveau-nés/an incidence : 1/2 850 diagnostic à 4-6 semaines

* Il est à noter que dans le rapport de la HAS, à partir duquel ce tableau a été principalement adapté, seuls les résultats attendus ont été présentés et qu'ils sont différents des résultats obtenus présentés ci-dessus qui ont été extraits à partir de rapports récents publiés par le NHS-NSC^[55;56].

Pratiques de DN pour la FK en Australasie et en Europe (suite)

Pays – Source	Organisation	Protocole	Résultats
Écosse ^[11;12]	DN organisé		54 000 nouveau-nés/an incidence 1/2 700 diagnostic à partir de 3 semaines
Russie ^[11;12]		TIR – TIR - TS	1 300 000 nouveau-nés/an
Suisse ^[58]	Programme national instauré dans le cadre d'un projet pilote sur 2 ans.	TIR – ADN (7 mutations les plus fréquentes en Suisse) – TIR (si 1 ^{er} TIR élevé et pas de mutations) – TS	
France ^[11]	- Projet pilote avant 2002 (Normandie, Bretagne) - DN systématique depuis 2002 à la suite de l'avis d'experts	TIR – ADN (30 mutations) – TIR – TS (situation en 2008)	Données 2002-2006 [2006 si disponibles] : 3 527 353 nouveau-nés testés [809 448] - Taux de participation au DN : près de 100 % - n avec ADN réalisés : 22 645 – n avec FK : 808 (formes classiques : 689; formes atypiques : 119) - âge médian au diagnostic* (en dehors d'un IM) = 35 j vs 10,5 mois (2,7-30 mois) pour les 22 FN (2002-2005) - Prévalence à la naissance : 1/4 366 (+ 22 FN : 1/4 136) - n porteurs identifiés : 1 763 [346] - FN[†] : n = 22 (taux : 3,35 %) - Performance DN : Sensibilité = 96,45 %, Spécificité = 99,37 %, VPP de la TIR à J3 : 3,52 %, VPN = 99,9991 % - n perdus de vue : 318 avec TIR élevée à J3) <i>Davantage de détails sont fournis dans un tableau séparé présenté ci-dessous.</i>

* Âges de la première consultation au centre de traitement pour l'établissement du diagnostic.

† FN estimés sur la période 2002-2005.

Pratiques de DN pour la FK aux États-Unis^[11,16]

Pays – Source	Organisation	Protocole	Résultats
Caroline du Sud	Mise en place généralisée en 2004	TIR – TIR	
Colorado	Étude pilote en 1982, puis généralisation en 1987	TIR – TIR	En 2002 : 65 000 nouveau-nés testés 82 TS, 18 cas de FK
Connecticut	Mise en place dans certains hôpitaux en 1993 (TIR-TIR), puis TIR-ADN en 1995	TIR – ADN	En 2002, environ 48 000 nouveau-nés dont 29 225 testés – TS*, 9 cas de FK
Massachusetts	Programme pilote généralisé en 1999, consentement éclairé des parents	TIR – ADN	En 2002, 82 150 nouveau-nés En moyenne sur 4 ans, 81 900 testés, 294 TS, 25 cas de FK
Mississippi	Mise en place généralisée en 2003	TIR – ADN	
Montana	Mise en place dans certains hôpitaux en 1992	TIR – TIR	En 2002, 11 016 nouveau-nés dont 6 160 testés 1 TS et 1 cas de FK
New Jersey	Mise en place généralisée en 2001	TIR – ADN (delF508 uniquement)	En 2002, 111 000 nouveau-nés dont 111 000 testés, 180 TS et 20 cas de FK [†]
New York	Dépistage néonatal organisé depuis 2002	TIR puis ADN pour les 5 % les plus élevés (32 mutations) puis TS ^s	En 2002 (année de mise en place), 252 470 nouveau-nés dont 66 761 testés, 312 TS et 8 cas de FK En 2002-2005, 619 105 nouveau-nés testés, 3 797 positifs, 128 diagnostics de FK et 690 perdus de vue, 2 FN

Pratiques de DN pour la FK aux États-Unis^[11,16] (suite)

Pays – Source	Organisation	Protocole	Résultats
Oklahoma	Mise en place généralisée en 2004	TIR – ADN	
Pennsylvanie	Mise en place dans certains hôpitaux en 1995	TIR – ADN	En 2002, 144 880 nouveau-nés Sur 10 mois en 2003, 122 830 testés; 25 TS [†] ; 25 cas de FK
Wisconsin	Étude pilote et ECR en 1985 (TIR-TIR), puis introduction de l'analyse génétique sur <i>delF508</i> en 1991, puis généralisation en 1994 (TIR- <i>delF508</i>), puis multiples mutations à partir de 2002	TIR-ADN	En 2002, 67 946 nouveau-nés, dont 67 475 testés, 166 TS et 18 cas de FK En 2002-2003, 90 142 nouveau-nés testés – 3 740 recherches de mutations; 21 cas de FK; 1 FN
Wyoming	Mise en place généralisée en 1988, consentement éclairé des parents	TIR – TIR	En 2002, 6 545 nouveau-nés dont 5 558 testés, 4 TS, 1 cas de FK

* N'inclut pas 9 porteurs de mutations avec TS négatif et 22 tests négatifs pourtant considérés comme FK.

† Sont exclus 14 patients pour lesquels l'analyse ADN et le TS n'étaient pas concordants.

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

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

Pratiques de DN pour la FK au Canada

Province	Protocole	Résultats
Alberta ^[60]	TIR (> 60 µg/L ou < 98^e centile) – ADN (39 mutations[†]) Indications pour le TS et conseil génétique si[‡] : - les résultats de DN sont positifs (TIR > valeur seuil et 2 mutations, excluant les génotypes du type MUT/R117H sans variante 5T) - les résultats de DN sont non concluants : TIR élevé et 1 mutation; TIR extrêmement élevé (> 99^e centile) et 0 mutation; TIR élevé et génotype du type MUT/R117H sans variante 5T	99 408 nouveau-nés dépistés entre le 1^{er} avril 2007 et le 31 mars 2009 - TIR élevé chez 2 555 (2,58 %) enfants - Mutations identifiées chez 221 (8,6 %) enfants - Résultats du DN probablement positifs ou équivoques chez 0,2 % des enfants : (i) n = 23 avec résultats probablement positifs équivoques (ii) n = 198 avec résultats : 191 avaient une TIR élevée et 1 mutation dont 179 non atteints, 8 atteints, 2 ont nécessité un suivi et 2 ont été perdus de vue; 2 avaient une TIR extrêmement élevée (> 99^e centile) et 0 mutation et se sont avérés non atteints; 5 avaient une TIR élevée et génotype du type delF508 avec MUT/R117H sans variante 5T[§] - Les mutations les plus fréquemment identifiées sont la delF508 (63,2 %) et la R117H (14,6 %). La fréquence observée de cette dernière était plus élevée que celle attendue selon la littérature (0,7 %). - Le séquençage du gène a été réalisé pour 11 enfants avec 1 seule mutation et un TS anormal ou intermédiaire : une 2^e mutation a été identifiée pour 8 d'entre eux. Parmi ces mutations, 3 s'associent à des formes de FK classiques dont une rarement rapportée, 2 s'associent à des formes de FK atypiques, 1 peut s'associer à l'une ou l'autre des formes cliniques, 1 rare avec un phénotype associé inconnu et 1 non rapportée précédemment. - Un résultat FN : TIR à 144 µg/L (> 99,9 centile) et 0 mutation. L'enfant a été diagnostiqué à 6 mois à la suite de l'apparition de symptômes. Le séquençage du gène a identifié 2 mutations rares. Depuis, une TIR ≥ 133µmol/L est considérée comme un résultat équivoque même en l'absence de mutation. - Identification, suivi et initiation de traitement pour 31 enfants.

[†] Incluant le panel de 23 mutations recommandé par l'American College of Medical Genetics et le American College of Obstetricians and Gynecologists plus les 16 mutations les plus prévalentes chez les Nord-Américains et dans le monde.

[§] Les patients avec un génotype du type MUT/R117H-5T sont considérés et suivis comme des patients probablement atteints.

[‡] Pour tous les nouveau-nés avec un résultat positif probable ou non concluant du DN, le conseiller génétique du laboratoire de DN contacte le médecin traitant ou celui qui a réquisitionné le DN qui, à son tour, contacte la famille et adresse le patient à un des 2 centres spécialisés de la FK en Alberta. Un TS (réalisé généralement entre 4-6 semaines de vie, résultats transmis à la famille le même jour ou le jour suivant) et une évaluation clinique (le même jour que le TS) sont alors réalisés pour la confirmation diagnostique. Si les résultats du DN sont positifs et ceux du TS intermédiaires ou négatifs, l'enfant est suivi; si les résultats du DN sont équivoques et ceux du TS intermédiaires, le TS est répété avec ou sans séquençage total du gène; si les résultats du DN sont équivoques et ceux du TS négatifs, l'enfant est considéré comme un porteur et probablement non atteint de la forme classique de la FK^[60]. Lorsque le séquençage est réalisé et identifie 0 ou 1 mutation, l'enfant est considéré comme probablement non atteint. Un suivi pédiatrique routinier est recommandé si l'enfant est porteur d'une seule mutation avec un TS négatif. Un conseil génétique est offert à une date ultérieure par les centres spécialisés (offerts par télémédecine si la famille ne peut pas se déplacer) aux parents dont l'enfant a reçu des résultats de DN positifs et aux autres membres de la famille.

Pratiques de DN pour la FK au Canada (suite)

Province	Protocole	Résultats
Colombie-Britannique (données transmises par le directeur du programme de DN sanguin de la province)	TIR (2^e jour de vie : > 97^e centile ou > 60 ng/ml*; valeur seuil <i>failsafe</i> > 99,9 %) – ADN (38 mutations) – TIR (21^e jour de vie : > 40 ng/ml ou 90 %) Si TIR (2^e jour de vie) > 97^e centile, une analyse d'ADN est effectuée : 2 mutations identifiées : FK confirmée 1 seule mutation identifiée : 2^e TIR sur échantillon sanguin prélevé au 21^e jour; - Si 2^e TIR élevée : pratique d'un TS - Si 2^e TIR normal : statut de porteur probable; TS ou suivi en soins de première ligne selon le choix de la famille** 0 mutation mais TIR (2^e jour de vie) > 99,9 % : 2^e TIR sur échantillon sanguin prélevé au 21^e jour; - Si 2^e TIR élevée : pratique d'un TS - Si 2^e TIR normal : DN considéré négatif	Résultats pour l'année 2010 : - n enfants dépistés : 44 727 - n référés pour tests ADN : 1 425 - n diagnostic de FK à la suite de l'identification de 2 mutations : 7 - n référés pour un 2^e dosage de la TIR au 21^e jour de vie : 111 (92 avaient 1 mutation et 19 n'en avaient aucune mais une 1^{re} TIR > 99,9 %) - n référés pour un TS : 27 (4 n'avaient aucune mutation, mais une 1^{re} TIR > 99,9 % et une 2^e TIR > 90 %; 23 avaient une mutation avec une 2^e TIR > 90 % pour 10 d'entre eux (TS obligatoire) et < 90 % pour les 13 autres (TS optionnel). Tous ces TS se sont avérés négatifs. - n porteurs : 92 - n FN reportés : 0 - n décédés avant que le diagnostic de FK ne soit posé : 0 - n perdus de vue : 0 - Incidence de la FK : 1/3 300
Manitoba (données transmises par le directeur du programme de DN sanguin de la province)	TIR (> 24 h de vie) – TIR (au 21^e jour de vie) – ADN (42 mutations) - TIR ≥ 150 ng/ml à n'importe quel âge : résultats critiques; référence immédiate pour test ADN, TS et un suivi au sein d'un centre FK selon les résultats de ces 2 tests. 1^{er} dosage TIR ≥ 60 ng/ml[†] : un 2^e dosage est effectué à 21 jours de vie et s'il est ≥ 60 ng/ml[†], référence pour test ADN, TS et un suivi au sein d'un centre FK. Le conseil génétique est optionnel pour les porteurs et en cas de résultats équivoques, et obligatoire si le diagnostic de la FK est posé (TS positif et/ou 2 mutations identifiées).	Résultats pour la période du 1^{er} juillet au 31 octobre 2011 : - n enfants dépistés : 5 588 - n avec résultats critiques : 0 - n convoqués pour un 2^e dosage TIR : 151[£] - n référés pour test ADN, TS et à un centre de référence FK : 4[¥] - n sans mutations détectées (FP) : 2 - n porteurs (1 mutation détectée : R117H ou delF508) : 2

* La valeur la plus basse est utilisée.

** 80 % des parents déclinent le TS et choisissent de faire suivre leur enfant en soin de première ligne, peut-être parce que, pour des raisons de contrôle de qualité, le TS n'est offert que dans l'hôpital d'enfants de Vancouver et, pour certains parents, le temps et les coûts de transport pour bénéficier du TS sont considérables.

[†] Ces valeurs seuils passeront à ≥ 65 ng/ml au début de l'année 2012.

[£] Ce nombre de requêtes pour un 2^e test TIR enregistré pour une période de 4 mois dépasse le nombre total de requêtes pour un 2^e test demandées durant une année dans le cadre du DN de 5 autres maladies (n = 146).

[¥] Selon une communication personnelle (22 décembre 2011) avec le responsable du programme de DN au Manitoba, un enfant atteint (homozygote pour la mutation delF508) a été identifié durant le 5^e mois du programme de DN.

Pratiques de DN pour la FK au Canada (suite)

Province	Protocole	Résultats
Ontario (données transmises par le directeur du programme de DN sanguin de la province)	TIR (> 96^e percentile) – ADN (42 mutations) Indications pour le TS et conseil génétique si les résultats de DN figurent parmi les catégories suivantes : Catégorie A : TIR > 96^e percentile et 2 mutations Catégorie B : TIR > 96^e percentile et 1 mutation Catégorie C : TIR > 99,9^e percentile et aucune mutation	Résultats pour la période du 1^{er} avril 2008 au 31 mars 2010 : • N enfants dépistés : 289 500 • N enfants avec DN + : - Catégorie A : 47 - Catégorie B : 672 - Catégorie C : 118 - Total : 837 • N enfants atteints de FK : - Catégorie A : 43 - Catégorie B : 13 - Catégorie C : 2 - Total : 58 • N porteurs : 586 (catégorie B) • N diagnostics équivoques^u : 19 (catégorie B) • N FP : 98 (catégorie C) • N enfants pour lesquels la confirmation diagnostique est en cours : 56 (4, 48 et 4 dans les catégories A, B et C, respectivement) • N enfants décédés avant confirmation diagnostique : 11 (catégorie C) • N enfants perdus de vue : 9 (6 et 3 dans les catégories B et C, respectivement) • N enfants suivis dans un centre de traitement malgré un statut de FK non définitivement confirmé : 29 (9 ayant une mutation mais un TS entre 30-60 mM/L ou 2 TS proches mais inférieurs à 30 mM/L; 20 enfants avec un diagnostic équivoque^u)
Saskatchewan ^[59]	TIR (> 150 ng/ml) – ADN (42 mutations)-TIR (> 60 ng/ml) La 2^e TIR est réalisé si le 1^{er} dosage a été fait avant 7 jours de vie et le résultat est entre 80-150 ng/ml ou si la collecte n'a pas été réalisée avant 7 jours de vie et le résultat est entre 60-150 ng/ml Indications pour le TS et conseil génétique si les critères ci-dessus pour la TIR sont vérifiés et des mutations sont identifiées	

^u Au moins 2 TS intermédiaires (30-60 mM/L) et moins de 2 mutations CFTR causant la FK, ou un TS normal et 2 mutations CFTR, dont au plus une causant la FK.

Données complémentaires pour la France 2002-2006 [données 2006 si disponibles]^[11]

- 3 527 353 nouveau-nés testés [809 448]
- Taux de participation au DN : près de 100 % (estimation exacte impossible) [refus complet du DN : n = 31; 0,004 %]
- n avec TIR à J3 élevé : 23 150 [4 541]
- n avec absence de consentement pour le test ADN : 505 [78] (refus explicite ou cartons non remplis – p. ex. à cause d'un transfert pour un problème de santé plus grave – mais distinction entre les 2 situations impossible)
- n avec ADN réalisés : 22 645 [4 463; 521 avaient au moins 1 mutation]; n avec 2 mutations : 608; n avec 1 mutation : 1 938; 85 % HTZ pour delF508; 41 % HMZ pour delF508; R117H seconde mutation la plus fréquente, retrouvée chez 73 patients (9 %) à l'état HMZ ou HTZ
- n avec FK : 808 (formes classiques : 689; formes atypiques : 119) [n total FK = 182, n formes classiques = 154, n formes atypiques = 28 dont 20 portaient 1 (n = 17) ou 2 (n = 3) copies de la mutation R117H]
- Pour les formes atypiques, le TS était : anormal pour 4 patients, intermédiaire pour 71 patients et normal pour 44 patients
- Âge médian au diagnostic* (en dehors d'un IM) = 35 j (25^e-75^e centile : 29-46 j) vs 10,5 mois (2,7-30 mois) pour les 22 FN (2002-2005)
- 51 % des nourrissons étaient symptomatiques : symptômes digestifs (67 %) et/ou hypotrophie (42 %) et/ou symptômes respiratoires (24 %). Il y avait 95 cas (11,7 %) d'IM et 33 diagnostics anténataux [parmi les 154 cas de FK classiques : 23 cas d'IM à la naissance et 7 diagnostics anténataux]
- Prévalence à la naissance : 1/4 366 (+ 22 FN : 1/4 136)
- n porteurs identifiés : 1 763 [346]
- FN[†] : n = 22 (taux : 3,35 %) incluant 3 erreurs humaines et 19 avec une TIR à J3 < seuil [données très préliminaires vu le court recul : 7 cas dépistés en dehors du DN, dont 4 IM et 3 FN avec TIR à J3 < seuil diagnostiqués à 1 (histoire familiale), 3 et 5 mois (symptômes respiratoires et/ou digestifs)]
- Performance DN : sensibilité = 96,45 %, spécificité = 99,37 %, VPP de la TIR à J3 : 3,52 %, VPN = 99,9991 %
- n perdus de vue : 318 avec TIR élevée à J3

* Âges de la première consultation au centre de traitement pour l'établissement du diagnostic.

† Estimés sur la période 2002-2005 car nécessite un certain recul.

ANNEXE 9

**DONNÉES DE LA LITTÉRATURE SUR LA COMPARAISON
QUALITATIVE DES DIVERS PROTOCOLES DE DN DE LA FK**

DONNÉES DE LA LITTÉRATURE SUR LA COMPARAISON QUALITATIVE DES DIVERS PROTOCOLES DE DN DE LA FK^[12;14-16]

Protocole	Pays / Sources	Avantages	Inconvénients
TIR	Utilisé dans les premiers programmes de DN	Un seul prélèvement	La VPP est trop basse
TIR/TIR*	Australie et Nouvelle-Zélande, certaines régions de l'Italie et certains États américains	- Bonne sensibilité et spécificité - La VPP du 2^e dosage TIR est généralement élevée - Test ADN et ses inconvénients évités (détection de porteurs et de formes atypiques; enjeux du consentement parental) - Ce protocole détecte près de 95 % des patients atteints de FK, mais avec un taux élevé de FP	2^e échantillon sanguin nécessaire pour 1 nouveau-né sur 200 à 250, car le taux de FP est trop élevé si le 2^e dosage de la TIR est réalisé sur le même échantillon : risques de délais ou de non-obtention de ce 2^e échantillon** - Détermination d'une valeur seuil pour le 2^e dosage (plus basse que la première) - Spécificité du 1^{er} dosage basse, donc anxiété familiale plus élevée - Le déclin des taux de la TIR est généralement plus rapide chez les enfants sains que chez ceux atteints, mais dans certains cas la 2^e TIR est normale chez des enfants atteints (hétérozygote avec une mutation R117H, par exemple)
TIR/delF508***		- Un seul échantillon sanguin nécessaire - Diagnostic posé plus rapidement	- Détection de porteurs - Détection de nouveau-nés atteints de formes atypiques - Nécessité de débattre la pertinence d'un consentement parental pour les tests ADN - Coûts plus élevés

* Le 2^e dosage de la TIR se fait sur un 2^e échantillon sanguin prélevé entre la 2^e et 4^e semaine de vie.

** Les stratégies de DN nécessitant un 2^e échantillon sanguin affichent 2 à 22 % de pertes au suivi^[12;14]. Selon des données présentées par KCE (Bruxelles, 2009), le 2^e échantillon sanguin est obtenu à un âge variant de 11 à 167 jours avec une moyenne à 36 jours et une médiane à 27 jours^[12].

*** Selon un rapport albertain, la sensibilité, la spécificité et la VPP seraient meilleures avec ce protocole qu'avec le protocole TIR/TIR^[14]. Toutefois, aucune référence n'est fournie pour appuyer cet argument.

DONNÉES DE LA LITTÉRATURE SUR LA COMPARAISON QUALITATIVE DES DIVERS PROTOCOLES DE DN DE LA FK^[12;14-16] (SUITE)

Protocole	Pays / Sources	Avantages	Inconvénients
TIR/ADN (plusieurs mutations recherchées)**	Merelle <i>et al.</i> , 2006*	• Même avantages que TIR/delF508 • Par rapport au protocole TIR/delF508 : augmentation de la sensibilité; détermination du génotype de la majorité des patients; facilitation de la procédure à suivre devant des résultats FP pour les patients présentant une seule mutation	• Même inconvénients que TIR/delF508 • Détection de plus de porteurs que le protocole TIR/delF508
TIR/ADN/ procédure <i>failsafe</i> ***	Comeau <i>et al.</i> , 2004*	• Un seul échantillon sanguin nécessaire • Meilleure sensibilité que TIR/ADN ou TIR/ADN/TIR	• Augmentation du nombre de tests de la sueur requis
TIR/ADN/TIR	Angleterre, Irlande, Écosse, France, Belgique	• Réduction du nombre de 2^e échantillon sanguin nécessaire et de TS négatif par rapport à TIR/TIR • Meilleure spécificité que TIR/ADN • Réduction du nombre de TS négatifs • Détecte plus de patients atteints de FK que TIR/TIR	• 2^e échantillon sanguin nécessaire pour un faible nombre de nouveau-nés • FN possibles si aucune mutation n'est détectée ou si le 2^e dosage TIR est normal (2 mutations sévères, avec une mutation non détectée) • Détection de plus de porteurs que TIR/TIR, dont certains peuvent avoir une autre mutation non détectée

* Ces références sont des études primaires qui n'ont pas été considérées dans le cadre de ce travail : (i) Merelle ME, Scheffer H, De JD, et collab. Extended gene analysis can increase specificity of neonatal screening for cystic fibrosis. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2006;(11):01.; (ii) Comeau AM, Parad RB, Dorkin HL, et collab. Population-based newborn screening for genetic disorders when multiple mutation DNA testing is incorporated: a cystic fibrosis newborn screening model demonstrating increased sensitivity but more carrier detections. *Pediatrics*. 2004;113(6):1573-81.

** Variabilité dans le panel de mutations ciblées entre les programmes.

*** Cette procédure consiste à exiger un TS pour les enfants ayant un premier dosage très élevé de la TIR mais aucune mutation détectée pour dépister les patients atteints de FK mais dont la mutation n'est pas couverte dans le panel de mutations appliqué, surtout ceux faisant partie de groupes ethniques particuliers.

DONNÉES DE LA LITTÉRATURE SUR LA COMPARAISON QUALITATIVE DES DIVERS PROTOCOLES DE DN DE LA FK^[12;14-16] (SUITE)

Protocole	Pays / Sources	Avantages	Inconvénients
TIR/PAP ou TIR/PAP/ADN	Pays-Bas, Allemagne / Sarles <i>et al.</i> , 2005*; études pilotes	• Un seul échantillon sanguin • Même sensibilité, au moins, que TIR/ADN avec détection de moins de porteurs et de formes atypiques • Test ADN et ses inconvénients évités pour le protocole TIR/PAP • Facile à implanter et moins coûteux	Peu de données publiées sur la performance de ces protocoles

* Cette référence est une étude primaire qui n'a pas été considérée dans le cadre de ce travail : Sarles J, Berthezene P, Le LC, et collab. 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.

ANNEXE 10

CARACTÉRISTIQUES DES RAPPORTS RETENUS POUR L'ANALYSE DES BÉNÉFICES DU DN

CARACTÉRISTIQUES DES RAPPORTS RETENUS POUR L'ANALYSE DES BÉNÉFICES DU DN

1. Rapport d'évaluation de la HAS^[11]

Objectif : évaluer la qualité et l'organisation du DN systématique de la FK en France, cinq ans après son instauration, afin de mettre en évidence d'éventuels problèmes, enjeux et questions, et de proposer des solutions et des voies d'amélioration^a.

Revue de la littérature :

- Période couverte : 1995-2008
- Sources de données :
 - Bases de données bibliographiques automatisées : plusieurs explorées, y compris MEDLINE, Embase et Cochrane
 - Littérature grise : exploration limitée à des sites en lien avec les programmes de DN en France et quelques programmes étrangers
- Stratégie de recherche bibliographique : Combinaison de termes en lien avec la maladie et avec l'évaluation des programmes de DN et leur performance, les recommandations pour le DN, ou les aspects épidémiologiques, psychologiques, éthiques ou économiques. Une recherche spécifique ciblant la littérature française a été réalisée. Les détails ne sont pas disponibles pour chaque stratégie.
- Stratégie de sélection des articles : non décrite
- Stratégie d'extraction des données : non décrite
- Stratégie d'évaluation de la qualité des études : Les auteurs se sont principalement basés sur les critiques émises dans les recommandations publiées en 2004 par le CDC^[16], à part pour les études publiées après 2004 dont les résultats sont transposables au contexte français (méthode d'évaluation de la qualité non précisée)
- Description des études et de leur qualité : sommaire dans le texte

Données colligées sur le terrain :

- Données quantitatives du DN : source précisée (AFDPHE); collecte de données standardisée
- Enquête sur les pratiques de DN : questionnaires élaborés à partir du cahier des charges du programme de DN rédigé à son instauration. Trois sources ont été ciblées : (i) maternités, service de néonatalogie et de réanimation pédiatrique, (ii) associations régionales pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE), et (iii) centres de ressources et de compétences de la FK (centres de prise en charge et de traitements). Les auteurs indiquent les limites suivantes : risque de réponses non objectives et biaisées; pas d'observation des pratiques sur le terrain; certaines données s'appliquent au DN en général et non spécifiquement à celui de la FK.

^a Les auteurs mentionnent que les thèmes suivants n'ont pas été abordés : la validité du test de la sueur; l'évaluation de la prise en charge des patients; les évaluations budgétaires du DN; l'impact du DN et de la prise en charge précoce des patients en France (à cause du manque de recul et du fait que l'évaluation-terrain n'a pas été planifiée en amont).

Révisions interne et externe :

- Révision interne par un groupe de travail (17 experts)
- Révision externe par un groupe de lecture (38 experts)

Ces groupes sont principalement constitués de généticiens, pédiatres, spécialistes en biologie moléculaire ou en FK, avec un épidémiologiste dans le groupe de travail et deux spécialistes en santé publique dans le groupe de lecture.

2. Rapport d'évaluation du KCE^[12]

Objectif : Évaluer l'efficacité clinique du DN de la FK avec considération de ses risques éventuels et de ses enjeux organisationnels^a.

Description des méthodes :

La revue de la littérature a été effectuée de manière systématique pour les chapitres sur l'efficacité clinique du DN, ses risques et ses enjeux organisationnels.

- Période couverte : recherche initiale pour la période 1985-2009 mais, devant le nombre important de références, restriction aux articles publiés après 2004, sauf pour les articles clés.
- Sources de données :
 - Bases de données bibliographiques automatisées : MEDLINE et Embase
 - Littérature grise : non explorée
 - Listes bibliographiques de références clés; collection des auteurs
- Stratégies de recherche bibliographique : termes « CF » et « *Neonatal screening* »; stratégies détaillées selon la source disponible.
- Stratégie de sélection des articles : deux réviseurs concernés; les critères d'éligibilité des études sont décrits séparément pour les études d'observation, les données de registres ou les articles de revue comparant les issues (état nutritionnel, fonction pulmonaire, mortalité, risques d'infections pulmonaires précoces et impact psychologique) entre groupes dépistés et groupes non dépistés, et les revues systématiques et guides de pratiques sur le DN de la FK et sur le suivi après DN. Les articles publiés dans un journal dont le facteur d'impact est < 1 ont été exclus, et seule la littérature anglophone a été considérée (articles français et allemands considérés uniquement pour les études populationnelles à large échelle).
- Stratégie d'extraction des données : deux réviseurs concernés; méthode non décrite.

^a Les auteurs mentionnent que les aspects en lien avec le DN de la FK basé sur un programme communautaire large (*community-wide screening*) ne sont pas considérés. Ils n'ont pas non plus réalisé de revue sur les aspects thérapeutiques spécifiques en centre de soins spécialisé qui sont associés à une meilleure issue clinique.

- Stratégie d'évaluation de la qualité des études : deux réviseurs concernés; critères d'évaluation en fonction des devis :
 - essais cliniques : principalement basés sur les limites des études répertoriées par la revue Cochrane;
 - études de cohortes : devis; taille et périodes de sélection des groupes dépistés et non dépistés, durée du suivi, issues étudiées, type d'investigation (transversale ou selon les âges), possibilité d'un biais de sélection, pertes au suivi, facteurs confondants potentiels, puissance, évaluation globale de la validité interne;
 - données de registres de patients atteints de FK : période de diagnostic des patients et leur âge, taille des groupes de comparaison, issues étudiées, possibilité d'un biais de sélection, pertes au suivi, facteurs confondants potentiels, puissance, évaluation globale de la validité interne.
- Description des études et de leur qualité : sommaire dans le texte avec utilisation d'*evidence tables* pour la revue sur l'impact clinique du DN :
 - tableaux en annexe décrivant séparément les essais cliniques, les études de cohortes et les études basées sur les données de registres : le protocole, les objectifs et la période de l'étude, la taille des échantillons, le protocole de DN, la durée du suivi, et les résultats;
 - tableaux plus détaillés des résultats pour les deux essais cliniques et pour une autre étude dont les données dérivent de registres de FK, présentés selon les issues (état nutritionnel, fonction respiratoire, etc.) : nombres de tests positifs, de cas de FK, de FN, d'IM, en plus de diverses variables en lien avec les issues spécifiques.

Révisions interne et externe

Ces deux révisions ont été réalisées. Les auteurs mentionnent que le projet a été mené surtout par des pédiatres spécialisés en FK, des experts en DN, en éthique et droit médical. Les experts externes sont spécialisés en DN et en soins préventifs.

3. Revue de la collaboration Cochrane^[13]

Objectifs : Évaluer l'évidence sur l'efficacité du DN de la FK à partir d'essais cliniques randomisés. Les auteurs visaient plus spécifiquement à évaluer si le DN permet de prévenir ou de réduire les atteintes irréversibles et d'améliorer les issues cliniques, la qualité de vie et la survie sans entraîner d'effets indésirables inacceptables.

Description des méthodes :

- Période couverte par la recherche bibliographique : jusqu'en novembre 2008
- Sources de données :
 - Bases de données bibliographiques automatisées : *Cystic Fibrosis Trials Register* (CFTR), alimenté régulièrement par des recherches exhaustives à partir de bases de données bibliographiques automatisées (Embase, MEDLINE), de journaux spécialisés et de travaux non publiés retracés à partir de résumés de conférences sur la FK.

- Listes de références bibliographiques des documents pertinents; contacts de compagnies pharmaceutiques fournissant les kits de tests pour le DN de la FK.
- Stratégies de recherche bibliographique : termes : « *screening* » et « *neonatal* »
- Stratégie de sélection des articles : deux réviseurs concernés; sélection d'essais cliniques randomisés ou quasi randomisés publiés ou non si :
 - les participants sont des enfants dépistés pour la FK ou leurs parents,
 - les interventions comparées sont le DN permettant de poser le diagnostic de la FK avant l'âge de 3 mois et dans la majorité des cas avant l'apparition de symptômes cliniques *versus* le diagnostic posé après l'apparition de symptômes,
 - les issues considérées incluent :
 - o Pour le groupe de patients atteints :
 - a) Issues primaires : mesures objectives cliniques ou radiologiques de la fonction pulmonaire; mesures de l'état nutritionnel et survie ou âge au décès;
 - b) Issues secondaires : affections pulmonaires (le nombre d'exacerbations et de complications, la survenue d'infections); les hospitalisations (n admissions et journées d'hospitalisation); l'âge d'apparition de complications tardives (diabète, cirrhose du foie); la fonction cognitive; la qualité de vie; les effets indésirables (délais pour poser le diagnostic à la suite de résultats FN, stigmatisation des patients atteints de formes atypiques de la FK).
 - o Pour le groupe dépisté en général :
 - a) Issues primaires : impact psychologique des résultats FP, impact sur les relations interfamiliales et mauvaise conception ou communication des résultats;
 - b) Issues secondaires : comparaison des coûts entre le diagnostic posé à la suite du DN et celui posé sur symptômes.
- Stratégie d'extraction des données : deux réviseurs concernés; méthodes et outil d'extraction non décrits
- Stratégie d'évaluation de la qualité des études : deux réviseurs concernés; considération des critères suivants :

Critères	Catégories et biais potentiels	Résultats pour les 2 essais cliniques considérés
Méthode de randomisation	1. Adéquate : risque de biais faible 2. Pas claire : risque de biais pas clair 3. Inadéquate : risque de biais élevé	- américain : 1 - britannique : 3
Documentation des issues à l'aveugle (<i>blinding</i>)	Non décrite, simple ou double aveugle Risque de biais diminuant en allant de la 1 ^{re} à la 3 ^e catégorie	- américain : non décrit - britannique : non décrit
Possibilité de réaliser une analyse en intention de traiter (<i>intention to treat</i>) à partir des données selon la documentation du nombre de sujets perdus au suivi ou exclus	- Analyse possible complète ou avec moins de 15 % d'exclusions : risque de biais faible - Analyse impossible avec plus de 15 % d'exclusions : risque de biais - Exclusions non discutées : risque de biais pas clair	- américain : possible - britannique : impossible
Mode de documentation des cas de FK (classiques et atypiques) entre les groupes intervention et témoins	1. Similaire : risque de biais faible 2. Non similaire : risque de biais élevé (<i>ascertainment bias</i>)	- américain : 1 - britannique : 2
Décalage entre la période d'observation du groupe expérimental et du groupe témoin	- Absent : pas de biais - Présent : risque de biais d'avance au diagnostic (<i>lead time bias</i>)	- américain : présent - britannique : présent

- Description des études et de leur qualité : Description en termes de méthodes, participants, interventions, issues et des critères de qualité considérés pour l'évaluation des risques de biais.
- Analyses des données : Une méta-analyse n'a pas été réalisée puisque seul l'essai clinique américain a été retenu. Les données de cet essai ont été analysées par une analyse en intention de traiter, c.-à-d. avec inclusion des participants dans leur groupe initial, même si leur diagnostic est connu avant l'obtention des résultats du DN (IM, histoire familiale) ou s'ils ont été exclus ou perdus de vue.

4. Revue systématique de la littérature de Grosse et collaborateurs (2006) sur les bénéfices du DN sur la mortalité^[65]

Objectif : Évaluer l'association entre le DN de la FK et la mortalité liée à la maladie jusqu'à 10 ans afin d'estimer la proportion des décès potentiellement évitables par le DN.

Description des méthodes :

- Période couverte par la recherche bibliographique : 1997-2005
- Sources de données : données publiées (MEDLINE) et non publiées; données de 2001 du registre de patients (nés entre 1987 et 1991) de la CFF dans les États américains avec et sans programme de DN pour la FK; papiers dérivant de la conférence du CDC de 2003 révisés par des pairs et acceptés pour la publication^[16]; données obtenues par contacts directs avec les auteurs (essai clinique du Wisconsin et études australiennes) pour l'obtention de résultats encore incomplets en 2003.
- Stratégies de recherche bibliographique : études francophones et anglophones ayant des résumés mentionnant les termes « *newborn screening* » et « *cystic fibrosis* ».
- Stratégie de sélection des articles : nombre de réviseurs concernés non précisé; exclusion de données sur les enfants avec IM; seules les études dérivant de protocoles de DN basés sur le dosage de la TIR comme test de première intention ont été considérées; les estimations de survie n'ont été considérées que pour les 10 premières années de vie des patients.
- Stratégie d'extraction des données : non décrite.
- Stratégie d'évaluation de la qualité des études : non précisée, mais les auteurs mentionnent que la qualité des études et la possibilité que les résultats soient affectés par des biais ont été évaluées.
- Description des études et de leur qualité : non décrite.

5. Revue du CDC (2004)^[16]

Objectifs : Ce rapport décrit les résultats d'une revue exhaustive de la littérature réalisée à l'occasion d'un atelier organisé en novembre 2003 par la CFF et le CDC pour : i) évaluer les données probantes sur les bénéfices et risques du DN; ii) évaluer les enjeux en lien avec le dépistage, le diagnostic et le suivi des patients dans le cadre d'un programme de DN; et iii) décrire les bonnes pratiques à suivre lors de l'implantation du DN pour minimiser ses risques et maximiser ses bénéfices. Les recommandations formulées dans le cadre de cet atelier sont également rapportées.

Description des méthodes : Il est à noter que plusieurs éléments ci-dessous ne sont pas décrits puisque ce rapport ne se base pas sur une revue systématique de la littérature.

- Période couverte par la recherche bibliographique : 1997 à juillet 2003 et articles clés antérieurs
- Sources de données :
 - Bases de données bibliographiques automatisées : MEDLINE

- Articles de revue; liste de références bibliographiques; spécialistes; présentations par des chercheurs de partout dans le monde spécialisés dans l'étude des issues du DN.
- Stratégie de recherche bibliographique : non décrite
- Stratégie de sélection des articles : articles révisés par des pairs discutant les issues cliniques ou psychosociales en comparant des groupes d'enfants dépistés et d'autres diagnostiqués selon d'autres moyens; études ayant exploré l'association entre le statut nutritionnel et l'état pulmonaire ou la survie.
- Stratégie d'extraction des données : non décrite
- Stratégie d'évaluation de la qualité des études :
 - L'évaluation des bénéfices (issues cliniques pour les patients et issues psychologiques pour les patients et leur famille) et risques (en lien avec le dépistage ou le diagnostic/traitement) du DN est basée sur un cadre analytique évaluant l'utilité clinique d'un diagnostic et d'un traitement précoce. Ce cadre, dérivant de l'approche développée par le U.S. Preventive Services Task Force, a permis d'explorer des liens indirects entre le DN et l'état nutritionnel, et entre cet état et la fonction pulmonaire et la survie.
 - La classification des bénéfices est basée sur un système de gradation des données centré sur le patient, le SORT. Ce système ne considère pas les bénéfices psychosociaux. Il prend en considération le devis des études et le type d'issues étudiées. Deux classes d'issues sont considérées :
 - o les issues cliniques (*disease-oriented outcomes*) : dans cette classe les auteurs ont considéré les mesures anthropométriques, les mesures de la fonction pulmonaire et les scores radiologiques;
 - o les issues de survie et de qualité de vie (*patient-oriented outcomes*) : dans cette classe les auteurs ont considéré la survie; la qualité de vie; les coûts, y compris ceux en lien avec les hospitalisations et les traitements invasifs; la fonction cognitive, vu son lien avec la qualité de vie.
 - Trois classes de niveaux de qualité de l'évidence sont reconnues selon ce système :
 - o Qualité de niveau 1 : essais cliniques ou méta-analyses d'essais cliniques de haute qualité étudiant les *patient-oriented outcomes*;
 - o Qualité de niveau 2 : essais cliniques de moindre qualité ou études de cohortes ou cas-témoins étudiant les *patient-oriented outcomes*;
 - o Qualité de niveau 3 : tout autre type d'études sur les *patient-oriented outcomes* ou tout type d'étude, incluant les essais cliniques, qui se limitent à évaluer les *disease-oriented outcomes*.

- La gradation globale de l'évidence pour les recommandations selon le système SORT se base également sur une classification en trois catégories :
 - o Recommandation de niveau A : nécessite une évidence consistante de haute qualité et sur les *patient-oriented outcomes* à partir d'au moins deux essais cliniques randomisés;
 - o Recommandation de niveau B : nécessite une évidence sur les *patient-oriented outcomes* à partir d'études classifiées dans les niveaux de qualité 1 ou 2;
 - o Recommandation de niveau C : évidence de qualité 3 sur les *patient-oriented outcomes* ou dérivant de tout type d'étude sur les *disease-oriented outcomes*.
- Description des études et de leur qualité : sommaire dans le texte et les tableaux.

ANNEXE 11

**DESCRIPTION DES ÉTUDES PRIMAIRES CONSIDÉRÉES PAR LES
RAPPORTS RETENUS POUR L'ANALYSE DES BÉNÉFICES DU DN**

DESCRIPTION DES ÉTUDES PRIMAIRES CONSIDÉRÉES PAR LES RAPPORTS RETENUS POUR L'ANALYSE DES BÉNÉFICES DU DN

Cette annexe décrit la méthodologie et les limites des études primaires qui se sont penchées sur les bénéfices du DN de la FK et qui ont été révisées par les cinq rapports considérés dans la section 9.3^[11-13;16;65]. En plus des critiques émises dans ces rapports, la publication de Grosse (2009) présente une discussion des limites majeures ayant affecté les diverses études primaires^[66].

1. Essais cliniques

Deux essais cliniques ont été répertoriés, mais plusieurs publications variant en termes d'issues d'intérêts et de longueurs de suivi en ont découlé^[11-13;16;65].

a) Essai clinique du Wisconsin^[11-13;16;18;65]

Le premier essai clinique a été réalisé dans l'État du Wisconsin et a inclus 650 341 enfants nés entre 1985 et 1994 qui ont été randomisés presque également entre les groupes intervention (325°171) et témoins (325°170). Tous les enfants ont été dépistés, mais seuls ceux dont le numéro de la carte de Guthrie était impair ont fait partie du groupe intervention (résultats de DN révélés immédiatement). Cependant, dans le groupe témoin, les résultats du DN étaient divulgués systématiquement après l'âge de 4 ans et, avant cet âge, à la demande des parents, en cas d'histoire familiale positive ou si le diagnostic était suspecté en raison de symptômes, incluant l'IM. Le protocole de dépistage reposait sur deux dosages successifs de la TIR avant 1991 et, ensuite, sur le dosage de ce marqueur et sur la recherche de la mutation delF508. La confirmation diagnostique était basée sur le TS, réalisé à la suite du dépistage pour le groupe intervention et devant la suspicion du diagnostic ou systématiquement après l'âge de 4 ans dans le groupe témoin. Le suivi des enfants était standardisé et identique dans les deux centres de soins spécialisés accrédités par la CFF^a. Les issues répertoriées comprennent des mesures anthropométriques et des indices de l'état nutritionnel (mesures biochimiques) et pulmonaire (tests fonctionnels, scores radiographiques), la fonction cognitive, la durée d'hospitalisation, la survenue d'infections pulmonaires, le score de SK, la mortalité, les coûts et les effets indésirables survenant dans la population dépistée. Une recherche électronique de tous les décès survenus dans le Wisconsin a été réalisée pour repérer tous ceux en lien avec la FK^[65]. Les analyses ont généralement exclus les patients ayant présenté un IM. Selon les publications, l'âge des patients s'échelonne de 0 à 17 ans, et le nombre d'enfants atteints de FK dans chacun des groupes est compris entre 30 et 80 enfants environ.

On a surtout reproché à cet essai clinique deux limites qui peuvent sous-estimer les bénéfices du DN^[11-13;16;65] : i) la surreprésentation de cas plus graves dans le groupe intervention par rapport à celui des témoins^b, et ce, malgré la randomisation dont la validité a été vérifiée; et ii) l'acquisition plus précoce d'infections au *Pa* dans le groupe intervention vs

^a Le suivi systématique comprenait une visite toutes les 6 semaines pendant la 1^{re} année, puis tous les 3 mois jusqu'à 17 ans.

^b Cette appréciation était basée sur la fréquence de la mutation delF508 (53 % homozygotes vs 43 % p = 0,012) et sur celle de l'insuffisance pancréatique (79 % vs 53 % p = 0,012).

témoin dans l'un des deux centres de suivi^a. L'explication avancée à cet égard tient à la surreprésentation de sujets dépistés dans un centre de soins ayant une petite salle d'attente surpeuplée et où les patients infectés et non infectés n'étaient pas séparés. D'autres limites de cette étude ont été soulignées, mais pas nécessairement dans toutes les revues. Alors que la revue Cochrane souligne le manque d'information sur la documentation des issues à l'aveugle^[13], celle de Grosse et collaborateurs (2004) mentionne que l'étude a été menée en double aveugle (chercheurs de l'étude et personnel soignant)^[16]. Comme le suivi n'a pas débuté en même temps dans les groupes intervention (tout de suite après le DN) et témoin (uniquement lorsque les résultats du DN ont été démasqués ou le diagnostic posé autrement), la période d'observation des issues n'a pas été comparable, de sorte que la revue Cochrane, a décidé de ne pas considérer dans son analyse principale les données colligées avant l'âge de 4 ans^[13]. Par ailleurs, trois revues soulignent que le pouvoir statistique de l'étude était insuffisant pour détecter une différence dans les taux de survie entre groupes intervention et témoin^[12;13;65]. Deux d'entre elles avancent en plus que l'absence de décès dans les deux groupes, et ce, jusqu'à l'âge de 10 ans, pourrait aussi s'expliquer par le suivi serré des patients dans cette étude qui ne reflète pas la pratique réelle^[12;65]. Ce type de suivi réduit la validité externe de l'étude, d'après les auteurs de ces revues, mais renforce l'idée qu'un suivi agressif des patients atteints de FK peut améliorer leur survie, d'après la revue Cochrane^[13]. Finalement, les auteurs de KCE mentionnent que les informations communiquées aux parents et aux professionnels de la santé sur la maladie en vue de favoriser le repérage des FN du DN et des cas symptomatiques dans le groupe témoin auraient pu affecter les résultats de l'étude. Ils en prennent pour preuve que l'âge médian au diagnostic dans le groupe témoin était inférieur de 13 à 14 semaines par rapport à la situation prévalant avant le début de l'étude^[12]. Contrairement à KCE, la revue Cochrane considère qu'il est peu probable que les résultats de l'essai clinique soient affectés par un tel biais^[13]. Malgré l'ensemble des biais invoqués, l'essai clinique du Wisconsin est considéré comme l'étude de référence sur l'impact clinique du DN de la FK^[11-13;16;65].

b) Essai clinique britannique^[11-13;16;65]

Le deuxième essai clinique a été réalisé au Royaume-Uni. Tous les enfants du Pays de Galles et des West Midlands nés entre 1985 et 1989 ont été inclus. Au total, 230 076 enfants ont participé au dépistage, et 234 510 autres ont fait partie du groupe témoin^b. Le nombre d'enfants atteints de FK était de 86 et de 90 dans ces deux groupes, respectivement. La méthode de randomisation consistait à appliquer le dépistage une semaine sur deux. Le protocole de dépistage était basé sur deux dosages successifs de la TIR. Dans le groupe témoin, le diagnostic était suspecté devant une histoire familiale ou l'apparition de symptômes. Dans les deux groupes, la confirmation diagnostique était basée sur le TS. Le suivi n'était pas standardisé ni systématiquement assuré dans un centre de soin spécialisé, que ce soit pour les enfants dépistés ou non dépistés. Vers la fin de la période de suivi de 4 ans, les groupes dépistés et non dépistés ne comptaient plus que 12 et 7 enfants, respectivement.

^a La différence était marquée, puisque la durée médiane du suivi avant la surinfection était de 52 vs 234 semaines parmi les groupes dépistés et non dépistés ($p = 0,003$), respectivement, dans le premier centre et de 289 vs 130 semaines pour ces deux groupes, respectivement, dans le deuxième centre.

^b Selon HAS, le nombre d'enfants dans ces deux groupes était 227 183 et 246 959, respectivement.

Les issues explorées comprennent la croissance, la fonction pulmonaire (tests fonctionnels^a et scores radiologiques), la fréquence des infections au *Sa* et au *Pa*, le nombre et la durée des hospitalisations, la survie et le score de SK. Les analyses ont généralement exclus les enfants nés au centre de Birmingham^b, ceux ayant présenté un IM et ceux ayant un membre plus âgé de la fratrie atteint de FK et ont donc porté sur 58 enfants dépistés et 44 autres non dépistés. Les revues Cochrane et KCE mentionnent que les premières analyses dérivant de cet essai avaient incorrectement considéré les FN du DN dans le groupe des témoins (9 ou 13 FN selon les analyses).

On rapporte plusieurs problèmes sur le plan de la qualité pour cet essai^[11-13;16;65]. Tout d'abord, la méthode de randomisation a été critiquée puisque le DN a été mis en œuvre de façon alternative une semaine sur deux, de sorte que la possibilité pour les chercheurs de prédire le groupe d'appartenance a été évoquée. De plus, il n'a pas été précisé si la documentation des issues s'effectuait à l'aveugle. Par ailleurs, un biais de sélection (qualifié de *ascertainment bias* par la revue Cochrane^[13]) est plausible, puisque le statut des enfants dans le groupe témoin n'a pas été vérifié et que ceux atteints de FK mais n'ayant pas développé la maladie à la fin des 4 ans de suivi, une durée considérée relativement courte, n'ont pas été pris en considération. De même, un biais d'observation (qualifié de *lead time bias* par la revue Cochrane^[13]) n'a pas pu être écarté, puisque les sujets atteints de la FK étaient diagnostiqués au fur et à mesure que l'étude avançait; donc, le suivi n'a pas débuté en même temps pour tous les patients. Finalement, le traitement et le suivi des patients étaient hétérogènes.

Les conséquences de ces limites sur la décision des rapports à considérer ou pas cette étude ont été variables. D'abord, la HAS^[11] et la revue de Grosse *et al.*, 2006 sur la mortalité^[65] ont discuté des limites de cet essai, mais l'ont considéré pour les conclusions finales. Par contre, la revue Cochrane a décrit cet essai, présenté ses limites et a opté pour la non-considération de ses résultats, surtout à cause du risque du biais de sélection (qualifié de *ascertainment bias*) et de l'impossibilité de pouvoir réaliser une analyse en intention de traiter^[13]. En effet, les analyses dérivant de cet essai ont comparé 58 patients dépistés à 44 patients diagnostiqués sur symptômes ou manqués par le DN, ces derniers n'étant donc pas comptabilisés avec le groupe auquel ils avaient été assignés à l'origine^[18]. Le rapport KCE s'est rallié à la vision du groupe Cochrane, mais a toutefois présenté les résultats de l'étude, vu sa grande envergure, sans les considérer dans les conclusions finales sur l'impact clinique du DN^[12]. La revue de Grosse et collaborateurs de 2004 mentionne d'emblée que cet essai clinique est classé en 2^e catégorie pour la qualité selon le système de gradation SORT (voir annexe 7), mais ils prennent en considération ses résultats dans leurs conclusions^[16].

2. Études de cohortes

^a La revue Cochrane indique que ces tests ne sont mentionnés, de façon descriptive, que dans deux références [y compris une étude ancienne (Sebire *et al.*, 1995) et un résumé (Ryley *et al.*, 2001)], et que les résultats s'y rapportant n'ont pas été publiés^[13]. Ces deux références figurent parmi la liste des études primaires considérées dans les rapports retenus pour l'analyse des bénéfices du DN dans l'annexe 12.

^b Ces enfants ont été exclus parce que leurs échantillons sanguins étaient collectés par un système capillaire et non sur carte de Guthrie^[13].

Des études de cohortes, surtout historiques (études néerlandaises et australiennes) ou géographiques (études italiennes et française), ont été considérées par quatre références^[11;12;16;65]. La limite majeure de ces études réside dans le fait que les résultats obtenus peuvent refléter un impact réel du DN ou une différence dans les démarches diagnostiques, le traitement et la prise en charge au fil du temps^a ou entre les régions, sans qu'il ne soit possible de distinguer ces effets^[11;12;16;65]. Cette limite semble surtout être retenue dans le rapport de la HAS^[11] (sur la base de critique du rapport CDC de 2004^[16]) et dans l'article de Grosse *et al.*, 2006^[65] (surtout en ce qui concerne les changements dans les protocoles thérapeutiques au fil du temps). Par contre, KCE ne considère cette limite que pour les cohortes historiques^[12]. Ce dernier rapport discute également le problème d'un biais de sélection^b en lien avec une surreprésentation de formes atypiques dans les groupes DN, mais semble éliminer ce biais pour toutes les études, à part celle du Connecticut pour laquelle les données sont insuffisantes pour statuer sur la vraisemblance et l'impact potentiel de ce biais. Pour ce faire, KCE se base surtout sur la comparaison de la prévalence et sur la gravité de la maladie (insuffisance pancréatique, mutation delF508, etc.) entre les groupes DN et non DN.

a) Données néerlandaises

Les données néerlandaises représentent les plus anciennes données sur les paramètres respiratoires et nutritionnels, et dérivent d'une étude pilote de DN sur la base du dosage des protéines méconiales ayant recruté des enfants nés entre 1973 et 1979. Le groupe d'enfants dépistés à la naissance (n = 18) a été comparé à deux autres groupes d'enfants diagnostiqués sur symptômes, soit durant la période de l'étude (n = 24), soit dans les 6 ans suivant la fin de l'étude (n = 30). Le suivi thérapeutique des enfants n'était pas standardisé, et environ la moitié des enfants seulement ont bénéficié d'un suivi semi-annuel ou annuel dans un centre spécialisé. Les données ont été colligées de manière prospective entre 1980 et 1990 et rétrospectivement entre 1990 et 1997. Grosse et collaborateurs (2004) alertent du risque possible d'un biais de sélection potentiel en raison de la méthode de recrutement du groupe diagnostiqué sur symptômes durant la période de l'étude^{c[16]}. Ces données ont été rejetées par certains auteurs, parce que la TIR n'était pas le test de première intention^[12;65] ou parce que la mortalité n'a été examinée que entre 12 et 15 ans alors que l'intérêt était d'évaluer l'impact du DN durant la petite enfance^[65].

^a On pense ici surtout à l'amélioration des pratiques en matière de nutrition.

^b Ce type de biais a été qualifié de *ascertainment bias* par la revue Cochrane et par celle du CDC (2004), mais il peut être également appelé *spectrum bias*.

^c La répartition des participants dans les groupes DN et non DN n'était pas aléatoire, mais plutôt décidée par les investigateurs. De plus, la participation, sur la décision des parents, était volontaire. Les méthodes de sélection du groupe recruté dans les 6 ans suivant la fin de l'étude ne sont pas décrites.

b) Données australiennes

Ces données ont comparé deux groupes d'enfants atteints de FK. Pour le premier groupe, le diagnostic a été établi avant la mise en place du DN en 1981 (1978-1981; n = 57). Pour le deuxième groupe, les enfants étaient nés pendant les trois premières années de la mise en place du DN (1981-1984; n = 60). Selon le rapport KCE, les deux groupes ont inclus les patients ayant présenté un IM, ce qui contredit ce qu'avancent les auteurs de la revue HAS qui ont précisé que le groupe de patients avec IM ont été exclus dans toutes les études sur les bénéfices du DN. Le suivi était standardisé dans un même centre de soins spécialisé pour tous les patients. Les données ont été colligées rétrospectivement à partir des dossiers médicaux au moment du diagnostic et à 1, 5, 10 et 15 ans. L'impact du DN sur la croissance, la fonction respiratoire et les taux de décès a été évalué à divers âges. Des analyses en intention de traiter ont été effectuées, c.-à-d. que les enfants nés durant la période où le DN était offert ont été comptés parmi le groupe dépistage quel que soit le mode par lequel le diagnostic a été posé^[16]. Les auteurs de KCE soulignent que les groupes dépistés et non dépistés étaient comparables en termes de la gravité de la maladie (insuffisance pancréatique, présentation d'IM) et de pertes au suivi (4/60 enfants dépistés vs 2/57 enfants non dépistés)^[12]. Toutefois, trois revues mentionnent que des changements dans la prise en charge thérapeutique au fil du temps, surtout sur le plan nutritionnel, peuvent avoir biaisé les résultats de cette étude en faveur du DN^[12;16;65].

c) Données italiennes

Trois groupes de données italiennes sont décrits^a. Le premier a comparé, entre 1983 et 1992, le statut nutritionnel d'enfants dépistés à la naissance en Vénétie (n = 126) à celui d'enfants diagnostiqués sur symptômes en Sicile (n = 152), où le DN n'avait pas été instauré. Les deux régions étaient comparables sur le plan de la prévalence de la maladie, du profil génétique et du protocole de suivi, ce qui réduit les risques de différences dans les démarches diagnostiques et thérapeutiques^[11;12;16;65]. Toutefois, elles étaient assez éloignées l'une de l'autre et avaient des niveaux socioéconomiques différents, ce qui a amené les auteurs du rapport belge à exclure ces données vu l'influence de ces facteurs sur l'issue clinique des patients^[12]. D'autres données ont été colligées entre 1973 et 1981 et ont comparé des enfants des régions de la Vénétie et du Trentin dépistés à la naissance par la mesure des protéines méconiales (n = 58), à des enfants diagnostiqués sur symptômes dans les mêmes régions et dans les régions Frioul-Vénétie-Julienne et Romagne (n = 139 dont 45 avec IM, 75 avec insuffisance pancréatique et 19 sans insuffisance pancréatique), où le DN n'avait pas été instauré^[11;16]. Le troisième groupe de données provient du Piémont, d'une étude rétrospective comparant le risque d'infection au *Pa* dans des cohortes historiques d'enfants dépistés (2000-2004) *versus* diagnostiqués sur symptômes (1997-2000). Les groupes étaient semblables sur le plan de la prévalence de la maladie et de sa sévérité. Le suivi a été réalisé dans le même centre spécialisé pour la FK pour les deux groupes. Cette étude, révisée uniquement par KCE, a été critiquée pour l'exclusion des analyses des

^a Une des références révisées décrit un quatrième groupe de données collectées auprès de patients diagnostiqués, à la suite d'un DN ou sur symptômes, entre 1973 et 1992 dans un centre de la FK à Vérone. Cependant, aucun résultat dérivant de ces données n'est présenté^[16].

patients avec un résultat FN au DN (n = 5/47) et de ceux ayant contracté une infection au *Pa* dans les 60 jours après le diagnostic dans le groupe DN^{a[12]}.

d) Données du Connecticut

Ces données ont été colligées entre 1983 et 1997, à la suite de la mise en place du DN dans un certain nombre d'hôpitaux de la région en 1982. Près de la moitié des nouveau-nés de la région participaient ainsi au dépistage. Une analyse rétrospective monocentrique publiée en 2008^b a pris en compte les patients toujours suivis en 2005, soit 34 des 48 enfants dépistés à la naissance et 21 des 50 enfants diagnostiqués sur symptômes. Les patients avec IM ont été exclus. La prise en charge semble avoir été identique pour les deux groupes. Au moment de l'analyse des données, les patients avaient entre 10 et 24 ans.

L'étude s'est penchée sur les données anthropométriques^c, la fonction respiratoire^d et sur les risques d'infection au *Sa* et au *Pa*. Même si la validité globale de ces données a été jugée bonne par KCE, les auteurs de ce rapport mentionnent que les données n'étaient pas suffisantes pour exclure un biais de sélection compte tenu du nombre de sujets perdus de vue (sans précision sur l'appartenance aux groupes) et critiquent le manque de données sur les FN et la faible puissance, surtout pour le suivi d'enfants plus âgés^[12].

e) Données françaises

Des données ont été colligées à la suite de l'instauration de programmes pilotes de DN en Normandie (1980-1997) et en Bretagne (1989-1998). Les résultats de l'expérience normande, purement descriptifs, n'ont pas été considérés, alors que l'expérience bretonne a donné lieu à des analyses comparatives rétrospectives de cohortes géographiques : des enfants dépistés en Bretagne (n = 77) *versus* des enfants diagnostiqués sur symptômes en Loire-Atlantique à la même période (n = 36 selon les rapports du CDC et de KCE et 32 selon la HAS). La prise en charge et le suivi étaient identiques dans les deux cohortes^e, quoique réalisés dans deux centres différents^{f[11;65]}. Le DN était basé sur le dosage de la TIR uniquement avant 1992 selon la HAS et avant 1995 selon KCE, et sur ce dosage et une analyse de l'ADN par la suite^[11]. Cette étude s'est penchée sur l'impact du DN sur la croissance, la fonction pulmonaire et l'âge au diagnostic. On a reproché aux données françaises une faible puissance, surtout pour le suivi d'enfants plus âgés^[11;12]. Certains auteurs retiennent le risque d'un biais de sélection en lien avec une surreprésentation de formes atypiques de la FK dans le groupe DN, puisque le suivi n'était pas très long (9 ans selon la HAS et 10 ans selon les rapports du CDC et de KCE) et que ces formes peuvent

^a Ce qui entraînerait une surestimation du risque de cette infection dans le groupe témoin en comparaison du groupe DN.

^b Cette étude n'a donc été révisée que par la HAS et KCE^[11;12].

^c Les données anthropométriques ayant été notées à la naissance, à 6, 12, 18 et 24 mois, et à 3, 5, 10, 15 et 18 ans.

^d L'appréciation de la fonction respiratoire repose sur le score radiographique de Brasfield et sur les tests de la fonction pulmonaire à partir de 5-6 ans.

^e Suivi comprenant des visites mensuelles durant les 6 premiers mois après le diagnostic et tous les 3 mois par la suite^[16].

^f Les auteurs du rapport de la HAS mentionnent que la prise en charge des enfants des deux groupes était « harmonisée dans le cadre du travail breton sur la mucoviscidose »^[11].

apparaître plus tard^[11]. Par contre, d'autres croient que le risque de ce biais n'était pas considérable, puisque les groupes étaient comparables sur le plan de la prévalence, de la sévérité de la maladie et du profil génétique^[12;16]. On critique également l'exclusion de 5 FN au dépistage des analyses, quoique, vu le faible nombre, les répercussions de ce problème sur les conclusions n'ont pas été jugées majeures^[12;16].

3. Données dérivant de registres

Ces données dérivent de registres ayant pour but de recenser les patients atteints de la FK et de colliger des données sur leurs caractéristiques personnelles et sur leur évolution clinique. Les articles recensés portent sur :

- un registre américain, le CFF *patient registry*, qui inclut plus de 23 000 patients suivis dans des centres spécialisés accrédités par la CFF et par des cliniques affiliées^[16];
- un registre britannique, la *UK CF database*, qui collige des données depuis 1995 à partir de 41 grands centres spécialisés et de 12 autres cliniques FK plus petites^[16].

On estime que près de 90 % des patients atteints de FK sont recensés dans ces registres mais que, dans le cas du registre britannique, les données sur l'évolution sont disponibles pour près de 70 % d'entre eux^[11]. Les études basées sur ces données se sont surtout penchées sur l'impact du DN sur la survie des patients, sur l'impact de la mise en œuvre précoce d'un traitement sur la morbidité liée à la FK et sur la corrélation entre le DN et l'intensité des traitements. Les limites générales discutées pour les études utilisant ce type de données incluent^[11;16] : i) un possible biais de sélection du fait qu'une proportion de près de 10 % de patients atteints de la FK ne sont pas enregistrés dans ces bases de données (30 % pour les données sur l'évolution des patients); ii) des erreurs de classifications sur l'exposition ou non au DN; iii) des biais en lien avec des différences dans la qualité des traitements et de la prise en charge entre les régions ou les périodes^a; et iii) des biais de sélection potentiels liés à l'âge au diagnostic plus tardif des enfants atteints de formes atypiques en l'absence de dépistage.

a) Études britanniques

Ces études comparent des groupes d'enfants diagnostiqués avant (n = 950) et après (n = 184) instauration du DN sur le plan de l'intensité des traitements et de l'impact de la mise en œuvre précoce d'un traitement moderne. L'analyse principale a été réalisée de façon transversale en 2002 sur des enfants alors âgés de 1-9 ans. Cette analyse n'a inclus que 73 % des patients atteints de la FK comptés dans le registre, mais un biais de sélection est cependant considéré peu probable vu la comparabilité de ce groupe à l'ensemble des patients (pour le sexe, l'âge au diagnostic et la fréquence de la mutation delF508). On a surtout reproché à ces données un biais possible en lien avec une différence dans les démarches thérapeutiques entre les centres de soins ou les régions. Toutefois, selon KCE, ce biais est peu probable, car une des deux études publiées en 2005 l'a pris en considération en utilisant une analyse appariée (dont la méthodologie cependant a été jugée

^a Ce qui requiert un ajustement des analyses pour l'année de naissance.

peu claire par KCE)^[12]. De plus, les résultats dérivant de ces données sont semblables à ceux de l'essai clinique américain.

b) Études américaines

L'article^a de Accurso et collaborateurs publié en 2005 et portant sur des patients alors âgés de 0 à 20 ans a été révisé dans la revue de KCE uniquement^[12]. Deux analyses y sont présentées : (i) une analyse de tous les patients nouvellement diagnostiqués entre 2000 et 2002 (n = 256 pour le groupe DN; n = 1 760 pour le groupe témoin); et (ii) une analyse transversale sur tous les patients enregistrés en 2002 subdivisés en plusieurs catégories d'âge (n = 14°647 patients). Ces analyses ont surtout exploré la fréquence des complications et le recours à l'hospitalisation selon quatre catégories de diagnostic (prénatal, IM, DN, symptômes). KCE souligne que l'étude ne fournit pas de données détaillées sur la mortalité, mais que ses auteurs mentionnent qu'il n'y pas de différence significative entre les groupes en ce qui concerne l'âge au décès et la proportion de décès.

Les articles^b de Lai et collaborateurs de 2004 et 2005 concernent les patients rapportés dans le registre de la CFF entre 1986 et 2000, qui ont été classés selon les catégories suivantes : diagnostic sur histoire familiale, symptômes, IM, ou DN. Le but était d'évaluer l'impact de l'âge et de la catégorie de diagnostic sur la mortalité. Les patients nés avant 1960 et ceux ayant plusieurs données manquantes ont été exclus (n = 4 537). Les analyses ont été réalisées, d'une part, pour tous les patients retenus (n = 27 692) et, d'autre part, pour ceux diagnostiqués après 1986 (n = 13 687) pour éliminer un effet potentiel de cohorte en lien avec des avancées dans les traitements. Les auteurs de KCE ont estimé que ce biais, même si peu probable, ne pouvait complètement être écarté dans la mesure où les données présentées ne permettent pas d'exclure des différences dans la distribution d'âge entre les catégories diagnostiques^[12].

^a Voir la référence complète dans la liste des études primaires considérées dans les rapports retenus pour l'analyse des bénéfices du DN dans l'annexe 12.

^b Voir les références complètes dans la liste des études primaires considérées dans les rapports retenus pour l'analyse des bénéfices du DN dans l'annexe 12.

ANNEXE 12

LISTE DES ÉTUDES PRIMAIRES CONSIDÉRÉES DANS LES RAPPORTS RETENUS POUR L'ANALYSE DES BÉNÉFICES DU DN

LISTE DES ÉTUDES PRIMAIRES CONSIDÉRÉES DANS LES RAPPORTS RETENUS POUR L'ANALYSE DES BÉNÉFICES DU DN

Les tableaux suivants indiquent les références primaires qui ont été considérées par les cinq rapports retenus dans le chapitre 9 pour l'analyse des bénéfices du DN de la FK sur les diverses issues étudiées. Les rapports sont désignés dans les tableaux comme suit : 1. HAS, 2009^[11]; 2. KCE, 2010^[12]; 3. Grosse *et al.*, 2006^[65]; 4. Southern *et al.*, 2009^[13]; 5. Grosse *et al.*, 2004^[16]. Comme les études primaires n'ont pas été directement consultées dans le cadre de ce travail, leur liste bibliographique complète figure à la fin de cette annexe et non parmi la liste principale des références bibliographiques figurant à la fin de ce document. Il est à noter que la revue de Southern *et al.*, 2009^[13], qui ne rapporte que les résultats de l'essai clinique américain, liste les références bibliographiques sans les numéroter et n'indique que rarement les références dans le texte en ne mentionnant que le nom du premier auteur et l'année de publication. L'identification des études primaires considérées par cette revue pour chaque issue n'a donc pas été toujours possible.

LISTE DES ÉTUDES PRIMAIRES CONSIDÉRÉES DANS LES RAPPORTS RETENUS POUR L'ANALYSE DES BÉNÉFICES DU DN

Références primaires	Issues									
	Croissance	Déficience en vit. E	Fonction cognitive	Fonction pulmonaire	Scores radiologiques	Mortalité	Qualité de vie	Âge au diagnostic	Hospitalisation et traitements	Infection au Pa
Essais cliniques										
Essai clinique américain										
Farell <i>et al.</i> , 1997 (pages : 963-9)	1, 2				2			1, 2		
Farell <i>et al.</i> , 1997 (pages : E2)									2, 5	2, 5
Farell, 2000						3				
Farell <i>et al.</i> , 2001	1, 2, 4, 5	5		1	1	3		2		
Farell <i>et al.</i> , 2003 (pages : 1100-8)				2, 4 [§] , 5	2, 5			2		2, 4 [§]
Farell <i>et al.</i> , 2003 (pages : 230-40)				2, 4 [§]	2, 5					4 [§]
Farell, 2003 (communication personnelle)						5				
Farell <i>et al.</i> , 2005	2	2			2			2		

[§] La revue Cochrane cite une étude de Farell *et al.* 2003 sans préciser, pour les issues de fonction pulmonaire et d'infection au Pa, de quelle publication de 2003 il s'agit et sans donner aucune référence spécifique pour les scores radiologiques^[13].

LISTE DES ÉTUDES PRIMAIRES CONSIDÉRÉES DANS LES RAPPORTS RETENUS POUR L'ANALYSE DES BÉNÉFICES DU DN (SUITE)

Références primaires	Issues									
	Croissance	Déficiencia en vit. E	Fonction cognitive	Fonction pulmo- naire	Scores radio- logiques	Mortalité	Qualité de vie	Âge au diagnostic	Hospitalisation et traitements	Infection au Pa
Essai clinique américain (suite)										
Fost & Farell, 1989						3				
Koscik <i>et al.</i> , 2003		4								
Koscik <i>et al.</i> , 2004		2, 5	1, 2, 4, 5							
Koscik <i>et al.</i> , 2005 (pages : S51-6)		2	2							
Koscik <i>et al.</i> , 2005 (pages S64-8)			5				1, 4, 5			
Kosorok <i>et al.</i> , 1998										5
Kwon&Farell, 2000	5					5				
Li <i>et al.</i> , 2005										4

LISTE DES ÉTUDES PRIMAIRES CONSIDÉRÉES DANS LES RAPPORTS RETENUS POUR L'ANALYSE DES BÉNÉFICES DU DN (SUITE)

Références primaires	Issues									
	Croissance	Déficience en vit. E	Fonction cognitive	Fonction pulmonaire	Scores radiologiques	Mortalité	Qualité de vie	Âge au diagnostic	Hospitalisation et traitements	Infection au Pa
Essai clinique britannique										
Chatfield <i>et al.</i> , 1991 [£]	1, 2, 5			1, 5	1, 2, 5	2-3		1, 2	1, 2, 5	
Doull <i>et al.</i> , 2001 [¥]						1-3, 5				
Ryley <i>et al.</i> , 2001				4						
Sebire <i>et al.</i> , 1995				4						
Études de cohorte rétrospectives										
Australie et Nouvelle-Zélande										
Mahadeva <i>et al.</i> , 1998										1
McKay <i>et al.</i> , 2005	2, 5			2, 5	2, 5	2, 3, 5				
Waters <i>et al.</i> , 1999 [†]	1,2, 5			1, 2, 5	2, 5	3				
Wilcken & Chalmers, 1985 [†]						3			5	

[£] Première publication issue de l'essai clinique britannique.

[¥] Ces auteurs ont révisé les registres et les certificats de décès pour déterminer les décès en lien avec la FK dans les groupes non dépistés^[65].

[†] Études mentionnées par Grosse *et al.* (2006)^[65], mais elles ne rapportent pas de données sur la mortalité.

LISTE DES ÉTUDES PRIMAIRES CONSIDÉRÉES DANS LES RAPPORTS RETENUS POUR L'ANALYSE DES BÉNÉFICES DU DN (SUITE)

Références primaires	Issues									
	Croissance	Déficiencia en vit. E	Fonction cognitive	Fonction pulmo- naire	Scores radio- logiques	Mortalité	Qualité de vie	Âge au diagnostic	Hospitalisation et traitements	Infection au Pa
Études de cohorte rétrospectives (suite)										
Italie										
Assael <i>et al.</i> , 2002 [£]						5				
Baussano <i>et al.</i> , 2006										1, 2
Mastella <i>et al.</i> , 2001 [§]	1, 5					1, 3, 5				
Connecticut										
Collins <i>et al.</i> , 2008	1, 2			1, 2	1, 2					1, 2
Pays-Bas										
Merelle <i>et al.</i> , 2001 [¥]	5			5		5				
France										
Siret <i>et al.</i> , 2000	1			1	1			1	1	1
Siret <i>et al.</i> , 2003	2, 5			2, 5	2, 5	3, 5		2	2, 5	2, 5

[§] Étude rejetée par KCE (2010)^[12], car il s'agit d'une comparaison de cohortes géographiques et que les deux régions comparées diffèrent sur le plan du statut socioéconomique, un facteur qui peut influencer l'issue clinique des patients selon ces auteurs.

[£] Étude rejetée par Grosse *et al.* (2006)^[65], car la mortalité à l'âge de 20 ans y est discutée alors que Grosse *et al.* s'intéressent à la mortalité jusqu'à l'âge de 10 ans.

[¥] Étude rejetée par KCE^[12], car le test utilisé pour le DN, soit le dosage des protéines méconiales, est considéré comme beaucoup moins sensible et spécifique que la TIR. Elle a aussi été rejetée par Grosse *et al.* (2006)^[65] parce que la mortalité, l'issue d'intérêt dans cette revue, n'a été examinée que entre 12 et 15 ans.

LISTE DES ÉTUDES PRIMAIRES CONSIDÉRÉES DANS LES RAPPORTS RETENUS POUR L'ANALYSE DES BÉNÉFICES DU DN (SUITE)

Références primaires	Issues									
	Croissance	Déficiencia en vit. E	Fonction cognitive	Fonction pulmo-naire	Scores radio-logiques	Mortalité	Qualité de vie	Âge au diagnostic	Hospitalisation et traitements	Infection au Pa
Données de registres FK										
Données britanniques										
Sims <i>et al.</i> , 2005 (pages : S42-46)	1, 2, 5			1, 2, 5	1, 2, 5				2, 5	1, 2, 5
Sims <i>et al.</i> , 2005 (pages : 306-311)	2			2	2				1, 2	
Sims <i>et al.</i> , 2007				1	1			2		
Données américaines										
Accurso <i>et al.</i> , 2005	2			2				5	2, 5	2, 5
Lai <i>et al.</i> , 2004				2, 5		2-3, 5				2, 5
Lai <i>et al.</i> , 2005						1-3, 5		1		
Wang <i>et al.</i> , 2001										2, 5
Wang <i>et al.</i> , 2002				5						

LISTE DES ÉTUDES PRIMAIRES CONSIDÉRÉES DANS LES RAPPORTS RETENUS POUR L'ANALYSE DES BÉNÉFICES DU DN (SUITE)

	Croissance	Déficience en vit. E	Fonction cognitive	Fonction pulmo- naire	Scores radio- logiques	Mortalité	Qualité de vie	Âge au diagnostic	Hospitalisation et traitements	Infection au Pa
Autres revues										
Cochrane, 2009 ^[13]	2			2	2					
Grosse <i>et al.</i> , 2004 ^[16]						1		1		1
Grosse <i>et al.</i> , 2006 ^[65]						1, 2				

Références bibliographiques listées dans les tableaux de l'annexe 12

Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):S37-S41.

Assael BM, Castellani C, Ocampo MB, et collab. Epidemiology and survival analysis of cystic fibrosis in an area of intense neonatal screening over 30 years. *Am J Epidemiol*. 2002;156(5):397-401.

Baussano I, Tardivo I, Bellezza-Fontana R, et collab. Neonatal screening for cystic fibrosis does not affect time to first infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatrics*. 2006;118(3):888-95.

Chatfield S, Owen G, Ryley HC, et collab. Neonatal screening for cystic fibrosis in Wales and the West Midlands: clinical assessment after five years of screening. *Arch Dis Child*. 1991;66(1 Spec No):29-33.

Collins MS, Abbott MA, Wakefield DB, et collab. Improved pulmonary and growth outcomes in cystic fibrosis by newborn screening. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(7):648-55.

Doull IJ, Ryley HC, Weller P, et collab. Cystic fibrosis-related deaths in infancy and the effect of newborn screening. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31(5):363-6.

Farrell PM, Kosorok MR, Laxova A, et collab. Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337(14):963-9.

Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, et collab. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics*. 2001;107(1):1-13.

Farrell PM, Lai HJ, Li Z, et collab. Evidence on improved outcomes with early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening: enough is enough! *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):S30-S36.

Farrell PM, Li Z, Kosorok MR, et collab. Bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis after early or delayed diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(9):1100-8.

Farrell PM, Li Z, Kosorok MR, et collab. Longitudinal evaluation of bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36(3):230-40.

Farrell PM, Shen G, Splaingard M, et collab. Acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 1997;100(5):E2.

Farrell PM. Communication personnelle. 11-20-2003.

Farrell PM. Improving the health of patients with cystic fibrosis through newborn screening. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Adv Pediatr*. 2000;47:79-115.

- Fost N, Farrell PM. A prospective randomized trial of early diagnosis and treatment of cystic fibrosis: a unique ethical dilemma. *Clin Res.* 1989;37(3):495-500.
- Koscik R, Kosorok MR, Zaremba KM, et collab. Early vitamin E deficiency and subsequent cognitive function: a potential benefit of neonatal screening for cystic fibrosis [abstract]. *Pediatric pulmonology Suppl* 25, 359. 2003.
- Koscik RL, Douglas JA, Zaremba K, et collab. Quality of life of children with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2005;147(3 Suppl):S64-S68.
- Koscik RL, Farrell PM, Kosorok MR, et collab. Cognitive function of children with cystic fibrosis: deleterious effect of early malnutrition. *Pediatrics.* 2004;113(6):1549-58.
- Koscik RL, Lai HJ, Laxova A, et collab. Preventing early, prolonged vitamin E deficiency: an opportunity for better cognitive outcomes via early diagnosis through neonatal screening. *J Pediatr.* 2005;147(3 Suppl):S51-S56.
- Kosorok MR, Jalaluddin M, Farrell PM, et collab. Comprehensive analysis of risk factors for acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1998 Aug;26(2):81-8.
- Kwon C, Farrell PM. The magnitude and challenge of false-positive newborn screening test results. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154(7):714-8.
- Lai HJ, Cheng Y, Cho H, et collab. Association between initial disease presentation, lung disease outcomes, and survival in patients with cystic fibrosis. *Am J Epidemiol.* 2004;159(6):537-46.
- Lai HJ, Cheng Y, Farrell PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation registry data. *J Pediatr.* 2005;147(3 Suppl):S57-S63.
- Li Z, Kosorok MR, Farrell PM, et collab. Longitudinal development of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. *JAMA.* 2005;293(5):581-8.
- Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, et collab. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. *BMJ.* 1998;316(7147):1771-5.
- Mastella G, Zanolla L, Castellani C, et collab. Neonatal screening for cystic fibrosis: long-term clinical balance. *Pancreatology.* 2001;1(5):531-7.
- McKay KO, Waters DL, Gaskin KJ. The influence of newborn screening for cystic fibrosis on pulmonary outcomes in new South Wales. *J Pediatr.* 2005;147(3 Suppl):S47-S50.
- Merelle ME, Schouten JP, Gerritsen J, et collab. Influence of neonatal screening and centralized treatment on long-term clinical outcome and survival of CF patients. *Eur Respir J.* 2001;18(2):306-15.

- Ryley HC, Desai M, Weller P, et collab. Clinical status of screened and unscreened CF children at age 10 years [abstract]. *Abstracts of the 24th European Cystic Fibrosis Conference; 2001 Jun 6-9; Vienna, Austria*. 2001;p.20.
- Sebire P, Desai M, Millar-Jones L, et collab. Neonatal screening for cystic-fibrosis: evidence in favour of screening from clinical scoring systems [abstract]. *Proceedings of the 20th European Cystic Fibrosis Conference; 1995 June 18-21; Brussels, Belgium*. 1995.
- Sims EJ, Clark A, McCormick J, et collab. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics*. 2007;119(1):19-28.
- Sims EJ, McCormick J, Mehta G, et collab. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):S42-S46.
- Sims EJ, McCormick J, Mehta G, et collab. Newborn screening for cystic fibrosis is associated with reduced treatment intensity. *J Pediatr*. 2005;147(3):306-11.
- Siret D, Branger B, Storni V, et collab. Le dépistage néonatal systématique améliore-t-il le pronostic de la mucoviscidose? Étude comparative de deux cohortes en Bretagne et en Loire-Atlantique avec un recul de dix ans. *Archives de Pédiatrie*. 2000;07(11):1154-62.
- Siret D, Bretaudeau G, Branger B, et collab. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). *Pediatr Pulmonol*. 2003;35(5):342-9.
- Wang SS, FitzSimmons SC, O'Leary LA, et collab. Early diagnosis of cystic fibrosis in the newborn period and risk of *Pseudomonas aeruginosa* acquisition in the first 10 years of life: A registry-based longitudinal study. *Pediatrics*. 2001;107(2):274-9.
- Wang SS, O'Leary LA, FitzSimmons SC, et collab. The impact of early cystic fibrosis diagnosis on pulmonary function in children. *J Pediatr*. 2002;141(6):804-10.
- Waters DL, Wilcken B, Irwing L, et collab. Clinical outcomes of newborn screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;80(1):F1-F7.
- Wilcken B, Chalmers G. Reduced morbidity in patients with cystic fibrosis detected by neonatal screening. *Lancet*. 1985;2(8468):1319-21.

ANNEXE 13

**DONNÉES COLLIGÉES AUPRÈS DE
CLINIQUES SPÉCIALISÉES EN FK ET DE LABORATOIRES
DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE AU QUÉBEC**

Tableau 1 Professionnels disponibles en clinique ou sur référence au centre hospitalier de la clinique

Professionnels	Cliniques					
	A	B	C	D	E	F
Directeur	P	P	P	P	P	
Pédiatre	P	P	P	P	P	P
Pneumologue				P	P	P
Pneumologue pédiatre	P	P	P			
Gastroentérologue		R	P			R
Gastroentérologue pédiatre	R					
Médecin généticien			P			
Microbiologiste infectiologue	R	R	R	R	R	R
ORL	R	R	P			
Intensiviste	R					
Endocrinologue		R	P			R
Infirmière	P	P	P	P	P	P
Physiothérapeute	P	P	P	P		P
Nutritionniste / diététiste	P	P	P	P	P	P
Travailleur social	P	P	P	P	P	P
Psychologue / Psychiatre	R	R	R	R		
Pharmacien	R	R	P	R		
Inhalothérapeute	P	P	R	P	P	
Conseiller en génétique	R	R	R	R		

P : Professionnel disponible sur place.

R : Professionnel disponible sur référence.

Tableau 2 Étapes de la démarche diagnostique (données non disponibles pour la clinique F)

Clinique	Étape	Acteurs concernés	Délais	Résultats communiqués
A	1 ^{er} TS	Techniciens de laboratoire + médecin traitant	1 à 2 semaines	
	Transmission des résultats à la famille	Médecin traitant	1 semaine	
	Demande de consultation à l'équipe FK	Médecin traitant	Moins d'une semaine	
	Prise en charge par équipe FK par hospitalisation	Équipe FK	Moins d'une semaine	
B	TS à 2 reprises	Référence par le médecin	1 ^{er} TS : 8 à 10 semaines 2 ^e TS : 7 jours	Annonce du résultat par l'équipe FK
	Prélèvements génétiques (recherche de mutations)	Pneumologue fait la consultation; généticien prescrit les tests	1 à 4 semaines	Par téléphone ou lors d'un rendez-vous en génétique
C	2 TS (à 24 h d'intervalle)	Service de biochimie	12 à 24 h / test	?
	Test sanguin (lors du 2 ^e TS) : bilans hépatique, vitaminique et hématologique	Service de biochimie et d'hématologie	De 2 heures à 3 semaines	?
	Graisse ou élastase fécales	Biochimie (test d'élastase à Sainte-Justine)	Graisse : 4-5 jours Élastase : 1 mois	?
	Dépistage génétique	Médecine génétique	1 mois	?
	Culture de sécrétions bronchiques	Microbiologie	?	?

FK : Fibrose kystique.

TS : Test de la sueur.

Tableau 2 Étapes de la démarche diagnostique (données non disponibles pour la clinique F) (suite)

Clinique	Étape	Acteurs concernés	Délais	Résultats communiqués
D	Si éléments clinique ou histoire familiale : 2 TS à des dates différentes	Laboratoire de biochimie; médecin traitant	?	Médecin traitant aux parents; si test positif, rendez-vous en clinique FK
	Si histoire familiale ou ambiguïté des résultats des TS : analyse génétique	Infirmière coordinatrice et directeur de la clinique FK	?	Résultats communiqués par directeur clinique FK
	Prise de rendez-vous pour TS	Infirmière clinique FK; centrale de rendez-vous du laboratoire	rendez-vous lors des journées FK (test disponible vendredi après-midi)	
E	TS	Technicienne du laboratoire	?	Résultats communiqués l'après-midi même à la clinique FK
	Rencontre avec pédiatre à la clinique FK		La journée même de l'examen	Pédiatre communique résultats; si positif, rendez-vous pour 2 ^e TS

FK : Fibrose kystique.

TS : Test de la sueur.

Tableau 3 Étapes de prise en charge (données non disponibles pour les cliniques E et F)

Clinique	Forme FK	Étapes	Milieu	Acteurs concernés	Délais
A	Classique	Précision du diagnostic, explications et enseignement	Hospitalisation	Équipe FK	< 1 semaine
		Consolidation de prise en charge et suivi	Clinique externe	Équipe FK	1 à 3 mois
		Enseignement physiothérapie respiratoire	Domicile ou milieu de garde	Physio équipe FK	Au besoin
		Suivi de l'évolution du patient	Clinique externe	Équipe FK	Tous les 3 mois
		Bilan annuel (prises de sang, radiographies)	Clinique externe	Laboratoires et autres	Annuel
		Hospitalisation lors des exacerbations	Hospitalisation	Équipe FK	Rarement
	Atypique	Idem	Hospitalisation	Équipe FK	< 1 semaine
B	Classique	TS	Hôpital	Pédiatre, pneumologue	De 1 semaine à 2 mois
		Hospitalisation pour enseignement et examens/analyses, dont la recherche des mutations	Hôpital	Équipe FK, médecins spécialistes	< 1 mois selon symptômes
		Suivi clinique FK	Hôpital	Équipe FK et médecins spécialistes si requis	Tous les mois pendant 6 mois puis tous les 3 mois
	Atypique	TS	Hôpital	Pédiatre, pneumologue	De 1 semaine à 2 mois
		Recherche de mutations	Hôpital	Pneumologue ou généticien	Jusqu'à 4 mois
		Suivi clinique FK	Hôpital	Équipe FK et médecins spécialistes si requis	Tous les 3-4 mois
		Hospitalisation ou planification de quelques jours d'enseignement	Hôpital	Équipe FK et médecins spécialistes si requis	< 1 mois après confirmation diagnostique

FK : Fibrose kystique.

TS : Test de la sueur.

Tableau 3 Étapes de prise en charge (données non disponibles pour les cliniques E et F) (suite)

Clinique	Forme FK	Étapes	Milieu	Acteurs concernés	Délais
C	Classique	Après confirmation diagnostique : bilan sanguin complet, échographie abdominale, graisse fécale ou élastase, pHmétrie, bronchoscopie et lavage broncho-alvéolaire et antibiothérapie au besoin	Hospitalisation	Pédiatre, pneumologue, infirmière	< 1 semaine
		Enseignement physio respiratoire, diététique, rencontre avec travailleur social	Clinique externe	Équipe FK	?
	Atypique	Idem			
D	Classique	Médecin de clinique FK : annonce du diagnostic	Hôpital ou clinique FK	Médecin clinique FK	Journée du résultat
		Information et enseignement aux parents	Hôpital	Médecin et autres professionnels de la clinique FK	Journée du résultat si patient hospitalisé
		Hospitalisation si le patient ne l'était pas au moment des résultats (bilan, analyse, enseignement)	Hôpital	Médecin et autres professionnels de la clinique FK	Quelques jours après résultats
		Suivi	Clinique FK	Médecin et autres professionnels de la clinique FK	Tous les 3 mois
	Atypique	Communication aux parents du sens des résultats	Clinique FK	Médecin de la clinique FK	
		Offre de suivi (avec insistance) de l'évolution pulmonaire et digestive, et information sur FK	Clinique FK	Médecin et autres professionnels de la clinique FK	À 1-3 mois
		Complète évaluation diagnostique par recherche de mutations	?	?	2 à 4 mois
		Suivi	Clinique FK	Médecin et autres professionnels de la clinique FK	Tous les 3 à 6 mois

FK : Fibrose kystique.

TS : Test de la sueur.

ANNEXE 14

FACTEURS DE SUCCÈS D'UN PROGRAMME DE DN

FACTEURS DE SUCCÈS D'UN PROGRAMME DE DN

Les informations contenues dans cette annexe proviennent essentiellement de guides de pratiques pour la mise en place d'un programme de DN pour la FK, incluant un guide européen développé par l'ECFS^[41] et un guide américain développé par un groupe de travail organisé par la CFF^[42]. Des informations complémentaires extraites des rapports KCE et HAS, qui se sont largement basés sur l'un ou l'autre des guides de pratiques considérés, ont également été utilisées^[11;12]. Comme ces recommandations ont été élaborées dans d'autres contextes, une analyse de leur applicabilité au contexte québécois devra être faite. Toutefois, il importe d'examiner s'il est possible d'implanter les critères de qualité pertinents, avant de statuer sur le bien-fondé de l'instauration d'un DN, puisque la balance des bénéfices et des risques associés au DN peut en dépendre.

1. Planification et clarification des rôles des divers acteurs

Une planification rigoureuse de toutes les étapes du DN avec identification des acteurs principaux et définitions claires de leurs responsabilités respectives est primordiale^[12]. Il importe donc d'identifier les principaux acteurs concernés par la mise en place d'un programme de DN (coordinateur et directeur dans chaque centre de DN, directeurs de laboratoires d'analyses biologiques et moléculaires, directeurs des centres spécialisés de traitement de la FK, pédiatres, médecin de famille, etc.) et de clarifier leurs responsabilités. Ces acteurs peuvent être appelés à participer à un groupe de travail pour éclairer les diverses décisions à prendre concernant, par exemple, l'identification de la population cible et son profil de mutations, ou l'organisation préalable de la prise en charge thérapeutique. À titre d'exemple, en Belgique, on a recommandé la création d'un comité de pilotage multidisciplinaire permanent vu la complexité du programme de DN et la nécessité de standardiser les pratiques entre les centres de FK et de suivre les résultats des patients^[12].

2. Information et formation des professionnels de la santé

L'information et la formation des professionnels de la santé doivent leur fournir les connaissances et les compétences nécessaires pour comprendre les limites et les résultats du DN et pouvoir les expliquer aux parents.

On recommande que les pédiatres et les médecins de famille suivant des enfants reçoivent un avis pour les mettre au courant de la mise en place du DN pour la FK, les aviser de la date du début du programme de dépistage et leur donner de l'information de base sur la FK et sur le test de dépistage. Cette information doit être présentée de manière standardisée, et des sessions de formation devraient également être offertes. Un système de réponse aux questions des médecins de première ligne doit également être disponible.

Plusieurs auteurs recommandent que l'information pour les professionnels de la santé couvre également deux sujets principaux : (i) les risques de FN du DN et la nécessité de continuer de considérer le diagnostic de la FK devant des symptômes suggestifs de la maladie et/ou d'histoire familiale positive; et (ii) le pronostic imprévisible des enfants atteints de formes atypiques pour qui les manifestations cliniques tendent à être plus tardives que

pour les formes classiques, parfois à l'âge adulte, mais dont l'évolution clinique peut néanmoins être rapide.

En France, cinq ans après l'instauration du programme de DN systématique, l'évaluation de la HAS a identifié des écarts entre l'information perçue et déclarée par les professionnels de la santé (en maternité et en services de néonatalogie et de réanimation pédiatrique) et celle déclarée comme livrée par les associations responsables de la délivrance de l'information^[11]. Le rapport de la HAS a émis plusieurs recommandations pour éviter ces écarts, notamment : (i) la précision du contenu de l'information que les professionnels doivent recevoir pour en faciliter la compréhension; (ii) la diffusion de ressources documentaires sur le site Internet d'associations responsables d'informer les professionnels de la santé; et (iii) la désignation d'une personne chargée, dans les divers services concernés par le DN, de jouer le rôle d'interface entre les professionnels de la santé qui doivent recevoir l'information et les associations qui la diffusent^[11].

3. Information des parents

Selon l'ECFS, une attention particulière doit être portée à l'information fournie aux parents, dont les connaissances sur le DN sont généralement insuffisantes malgré le processus de consentement^[41]. Le meilleur moment pour fournir de l'information aux parents n'est pas bien déterminé^[41]. Toutefois, plusieurs auteurs s'accordent pour dire que la période périnatale n'est pas la période idéale. En effet, juste après la naissance de l'enfant, les parents sont trop sollicités, font un séjour court à la maternité, vivent beaucoup de stress psychologique et reçoivent beaucoup d'information^[11;12;41]. Ils ne sont donc pas toujours en état d'absorber et de comprendre l'information, ce qui explique les réactions de surprise, colère, et anxiété soulevées par un résultat positif ainsi que les incompréhensions fréquentes des résultats FP. L'enquête menée par la HAS a révélé que le délai qui doit être accordé aux parents pour assimiler l'information délivrée sur le DN n'est souvent pas respecté. Une option actuellement favorisée est de fournir l'information aux parents avant (consultations prénatales, séances de préparation à la parentalité, etc.), ou avant et après l'accouchement. L'ECFS propose, par exemple, de former les obstétriciens et de leur donner la responsabilité pour qu'ils transmettent l'information lors d'une visite de routine au troisième trimestre^[41].

La CFF recommande même que tous les parents reçoivent un avis les informant de la disponibilité du DN pour la FK (en plus des documents sur le DN en général)^[42].

Concernant l'information des parents sur l'identification de porteurs, Kai et collaborateurs (2009) ont souligné le besoin d'informations spécifiques et claires transmises aux parents de façon continue tout au long du processus du DN^a (le tableau 8 en page 47 de la référence fournit des recommandations sur le contenu de la communication à chacune des étapes du DN^[70]) ainsi que la nécessité de standardiser et de traduire dans diverses langues cette information. Les parents préfèrent en général recevoir des explications sur l'éventualité d'un

^a On préconise la délivrance d'informations avant le DN, durant les différentes étapes du DN (y compris lors du prélèvement du premier échantillon sanguin, de l'annonce d'un résultat global positif du DN et de l'annonce du besoin de prélever un second échantillon sanguin pour un deuxième dosage de TIR ou d'effectuer un TS) et dans l'attente, au moment et après l'annonce des résultats finaux.

résultat de porteur tôt dans le processus du DN. C'est surtout important, dès le moment où il s'avère nécessaire de réaliser de plus amples investigations pour confirmer ou infirmer un résultat global de DN positif, de fournir aux parents des informations plus détaillées sur l'ensemble des étapes et des conséquences possibles.

a) En période prénatale

On recommande de fournir aux parents des explications exhaustives sur le déroulement du DN et de ses conséquences pour l'enfant, les parents et les familles, avec remise de documents écrits et possibilités d'accès à des ressources complémentaires. Une adaptation linguistique est alors nécessaire pour les documents et les ressources pour assurer leur compréhension par les parents qui ne maîtrisent pas la ou les langues d'usage^[12]. Le chapitre 8 du rapport KCE détaille le contenu recommandé pour ce genre d'information et pourra être consulté au besoin^[12].

b) Après un DN positif

Selon la CFF, à la suite d'un résultat de DN positif, les parents devraient recevoir de l'information générale sur la FK, la signification d'un résultat positif au DN et ce que cela implique, le TS et ses limites, l'endroit où aller pour l'évaluation diagnostique, les services qu'ils recevront lors de cette visite (TS, conseil génétique, etc.), le plan pour le suivi post-TS et les implications de l'identification d'une mutation de CFTR, le cas échéant. Dépendamment de l'algorithme choisi, cette information viendra du programme de dépistage, du médecin de première ligne et/ou du centre spécialisé^[42]. Selon l'ECFS, l'information aux parents doit idéalement être donnée en personne de manière claire et empathique. Les professionnels concernés doivent être formés adéquatement. Le délai entre le résultat positif et le test diagnostique doit être minimal^[41].

Pour l'information fournie dans le cadre du conseil génétique, il est important de se pencher sur la qualité de son contenu, le meilleur moment pour la transmettre (conseil génétique le même jour que l'annonce des résultats ou quelques jours plus tard), les compétences des professionnels de la santé qui doivent la communiquer et les modalités à privilégier (téléphone, message, face-à-face). Le guide de pratiques de l'ECFS fournit des recommandations spécifiques pour les informations à transmettre lors du conseil génétique aussi bien pour les enfants atteints (tableau 5 de^[41]) que pour les porteurs (tableau 7 de^[41]).

4. Choix de l'algorithme

Ce choix doit se faire en fonction : des objectifs en termes de spectre de maladie à détecter (formes classiques uniquement ou atypiques également); des moyens et des ressources disponibles (p. ex. pour le TS et le conseil génétique); des coûts; de la facilité avec laquelle un 2^e échantillon sanguin pour un éventuel 2^e dosage de la TIR peut être recueilli; de la démographie et des caractéristiques épidémiologiques et génétiques de la population (incidence, prévalence, distribution des mutations); et des capacités des laboratoires, cliniques spécialisées et du système de suivi^[12;42].

Les objectifs des divers choix techniques seront : (i) d'identifier le plus de patients atteints, tout en gardant conscience qu'un diagnostic définitif n'est pas toujours possible à établir; (ii) de réduire le nombre d'échantillons secondaires et de TS, de FP et de FN, de porteurs et de formes atypiques; et (iii) de réduire les délais de diagnostic et les coûts.

Les divers choix techniques à faire concernent les points suivants :

- Le protocole de DN : TIR+TIR, TIR+ADN, TIR+PAP ou autre.
- Les valeurs seuils de la TIR (1^{er} dosage et éventuel 2^e dosage), et éventuellement de la PAP, selon les taux de rappel et de FP acceptés et selon les niveaux de sensibilité et de spécificité visés^[11;12;41;42]. Les valeurs seuils pour la TIR doivent être établies selon l'âge par le laboratoire. Elles peuvent être établies en valeur absolue, en considérant un certain niveau de dosages élevés pour une journée ou un mois déterminé ou en centile des valeurs quotidiennes. Si l'algorithme utilise une combinaison TIR/ADN, la valeur seuil de la TIR utilisée pour passer à l'analyse de l'ADN influencera le taux de résultats FP et FN. Selon les recommandations de l'ECFS^[41], le seuil recommandé pour le 1^{er} dosage de la TIR est le 99,5^e centile (quoique certains protocoles utilisent le 99^e centile). Plus le test est réalisé tardivement, moins on gagne en sensibilité en abaissant le seuil. De plus, un seuil trop bas abaisse la VPP globalement. Idéalement, tous les tests TIR devraient être faits en double au-dessus d'un seuil préliminaire qui devrait être environ 10 ng/mL sous le seuil du protocole, pour minimiser la variabilité due à la quantité de sang sur le papier buvard, entre autres. Le moment de l'obtention de l'échantillon dépendra du programme de DN déjà en place : il ne semble pas y avoir de différence appréciable dans le taux de détection entre les programmes utilisant un échantillon précoce (1 jour de vie) vs tardif (5 jours de vie). Le niveau de TIR sur le papier buvard n'est pas stable et diminue avec le temps.
- Le panel de mutation^[11;12;41;42] : considération de la delF508 uniquement, des mutations associées à des formes graves ou des mutations associées aux formes graves et moins graves. Dans le dernier cas, le choix du panel ciblera-t-il un niveau de sensibilité prédéterminé (en général on recommande un niveau de 80-85 %) ou toutes mutations dont la fréquence dans la population est d'au moins 0,5 %? Il faudra également étudier la nécessité de considérer des méthodes spécifiques (telles que le MLPA en Belgique) pour l'identification de délétions et d'insertions dont la prévalence peut être de 0,5 %^[12]. Le panel de mutations testées influencera le taux de détection. L'ajout de mutations peut diminuer le taux de FN et augmenter le taux de détection (de vrais positifs), mais il augmente également le taux de FP porteurs. De plus, le choix des mutations pour le panel doit prendre en considération la disponibilité des réactifs, la distribution des mutations dans la population locale d'individus avec FK et les corrélations génotype-phénotype.
- La projection des taux de FP acceptés et de FN attendus, du nombre de TS à réaliser et des besoins en conseil génétique^[12;42].
- Les procédures particulières à instaurer pour les enfants avec une valeur ultra-élevée de TIR, qui doivent être adressés directement pour évaluation, peu importe le résultat des analyses d'ADN^[42].

5. Les étapes immédiates faisant suite au résultat du DN

On recommande que les résultats du DN soient enregistrés pour chaque enfant dépisté. Quand les résultats du DN sont positifs, il est de la responsabilité du programme de DN d'aviser le médecin de l'enfant. Le contact se fait idéalement par téléphone, suivi par un rapport écrit (fax) qui va entre autres spécifier les recommandations pour les prochaines étapes nécessaires pour l'enfant (tests à réaliser, envoi de l'enfant à un spécialiste, etc.). Des recommandations spécifiques doivent être également transmises au médecin traitant d'enfants dont les résultats de DN sont négatifs, mais dont le tableau clinique est inquiétant et suggestif de FK. Ce protocole de notification au médecin traitant doit être bien défini avant la mise en place du dépistage et doit faire l'objet d'un suivi^[42]. Plus de détails concernant l'organisation de ce protocole sont inclus dans les tableaux 1 et 2 du guide de pratiques de Comeau *et al.*, 2007^[42].

Selon la CFF, le contact pré-diagnostic des parents d'enfants ayant obtenu un résultat de DN positif (ou un résultat de DN négatif mais présentant un tableau clinique inquiétant) relève, aux ÉU du moins, de la responsabilité du médecin traitant, qui doit alors informer les parents des résultats, leur fournir du matériel éducatif et organiser le rendez-vous pour l'évaluation diagnostique. Le médecin doit également donner les explications initiales à la famille sur le résultat du DN et le rôle du TS. Cette information peut être transmise plutôt par le centre spécialisé lors de la planification du TS, si le médecin n'est pas à l'aise pour fournir de l'information à ce sujet. Le résultat du DN doit être communiqué au centre spécialisé qui verra l'enfant.

6. Protocole de confirmation diagnostique

- Dès ce stade, il importe que l'enfant soit adressé dans un centre de soins spécialisé en FK respectant les règles pour éviter les infections.
- Prescription aussi rapide que possible d'un TS pour tous les enfants ayant obtenu un résultat de DN positif ou un résultat de DN négatif avec un tableau clinique inquiétant^[42]. Selon la CFF, le TS devrait être disponible à une distance de 2 ou 3 heures de voiture du lieu de résidence de toutes les familles^[42]. Sinon, une possibilité est de permettre à des laboratoires satellites d'effectuer la collecte de la sueur, qui sera ensuite analysée dans un laboratoire accrédité. Les pratiques du TS doivent suivre les recommandations reconnues dans les guides en vigueur. Les protocoles concernant l'interprétation des résultats du TS (normal, intermédiaire, négatif), la définition de la forme de FK (classique, atypique, équivoque) et la conduite à tenir (examens additionnels et complémentaires, évaluation et suivi clinique, etc.) selon ces résultats doivent être établis.

7. Étapes post-diagnostiques

- Le dépistage d'un enfant atteint doit être immédiatement suivi par une prise en charge et un suivi appropriés et spécifiques dans un centre de référence spécialisé en FK respectant les règles pour éviter les infections.

- Établir les protocoles de rapport des résultats aux parents, au médecin traitant et au programme de DN : on recommande le développement de matériel et de mécanismes de rapports pour les résultats vrais, FP et ambigus.
- Établir les protocoles de prise en charge et de suivi en cas de diagnostic clairement positif (formes classiques et atypiques) et de diagnostic équivoque.
- Établir les protocoles du service de conseil génétique (contenu, moment pertinent, etc.) pour les familles d'enfants atteints et de porteurs. Selon les recommandations de la CFF, le conseil génétique fait partie intégrante du suivi des enfants chez qui au moins une mutation dans CFTR a été identifiée lors d'un résultat de DN positif^[42]. L'idéal serait d'offrir le conseil génétique le même jour que le TS, à moins que la coordination des deux rendez-vous n'entraîne un délai pour effectuer le TS^a. Le contenu de l'information fournie aux parents doit être minutieusement étudié pour minimiser les risques psychologiques. Selon les résultats des enquêtes réalisées cinq ans après l'instauration du programme systématique de DN en France, les centres de soins spécialisés ont déclaré que l'information à fournir au cours du conseil génétique peut être problématique pour les parents d'enfants atteints de formes atypiques et de ceux présentant la mutation R117H^[11].
- Organiser la pratique d'un TS pour la fratrie (aux ÉU, recommandé même pour les demi-frères/sœurs), même en l'absence de symptômes, avec des tests génétiques recommandés uniquement si le TS est positif.

8. Délais

Il est nécessaire d'optimiser la communication et de réduire les délais d'attente pour transmettre les résultats aux parents et prendre en charge l'enfant : envoi du patient à un centre spécialisé dans les 24 h suivant un test d'ADN positif; consultation dans les 5 jours suivant la notification du centre; rendez-vous rapide pour le TS avec information sur la possibilité d'atteinte de la FK la journée avant le test; contacts si possible en-dehors de la fin de semaine à cause de l'absence soutien pour les familles; transmission des résultats du TS dans les 2 heures qui suivent le test par un médecin spécialisé en FK.

9. Assurance qualité du programme (plus de détails sur cet aspect sont inclus dans le tableau 5 de l'article de Comeau et al., 2007^[42])

- Centraliser le DN ou normaliser les pratiques (protocoles, réactifs, instruments) des divers tests entre les laboratoires.
- Uniformiser les pratiques de collecte et de transport des échantillons sanguins selon des critères de qualité pré-établis^[12;42].
- Assurer et contrôler l'exhaustivité des prélèvements (i.e. nombre de nouveau-nés testés et nombre de naissances).
- Minimiser les taux de refus : Selon une étude française réalisée à la suite de l'instauration du programme systématique de DN, l'information des parents et des professionnels de la

^a Au Massachusetts, 70 % des parents à qui l'on a offert un conseil génétique à une date ultérieure ne se sont jamais présentés au service de génétique^[42].

santé contribue à réduire le taux de refus pour les tests d'ADN (actions spécifiques non précisées)^[11].

- Minimiser et documenter les pertes de vue du DN : assurer la disponibilité des coordonnées des parents; partager l'information entre les divers services hospitaliers; identifier le médecin traitant.
- Déterminer la conduite à tenir devant les prélèvements ininterprétables.
- Mettre en place un programme d'assurance qualité pour tous les tests et pour le protocole du DN ainsi que pour les protocoles diagnostiques et de prise en charge.
- Centraliser les données du DN pour le monitoring de son déroulement et de ses résultats et pour l'évaluation et la modification, si nécessaire, des protocoles de DN. Selon les recommandations de la CFF, certaines données doivent être rapportées au programme de DN de l'État : le résultat de l'évaluation diagnostique de tous les enfants avec DN positif, tous les nouveaux diagnostics de FK chez un enfant qui a eu un DN pour la FK (peu importe le résultat du DN), tout résultat diagnostique qui est discordant par rapport au résultat du DN^[42].
- Stocker les résultats normaux et en donner l'accès aux familles.

10. Financement du programme de DN et des soins

Selon les recommandations de la CFF^[42], le financement du DN de la FK peut provenir de différentes sources, comme la facturation de l'assurance-santé ou des fonds provenant des départements de santé publique. Les soins donnés aux enfants avec FK identifiés par le DN sont financés à l'intérieur du système de santé comme pour les autres enfants avec la FK. Les centres spécialisés doivent être prêts à recevoir des cas adressés par le programme de DN. Ils devront estimer, à l'aide de données fournies par le programme de DN, les ressources nécessaires pour la demande supplémentaire pour les TS, les évaluations cliniques, le conseil génétique et les soins cliniques. Il est possible que la demande pour les TS en raison de suspicion clinique diminue après la mise en place du DN, alors que la demande augmente en provenance du programme de DN.

L'ECFS indique qu'il faut prévoir différents types de coûts pour la mise en place d'un programme de DN pour la FK : coûts d'implantation et coûts de maintien^[41]. Les coûts d'implantation incluent la production d'outils informationnels pour les parents et les professionnels de la santé, l'adaptation des cartes de papier buvard si cela demande une quantité de sang supplémentaire (et prévoir l'envoi à des laboratoires différents si cela s'avère nécessaire), la formation des professionnels concernés, l'engagement de personnel de laboratoire supplémentaire, l'installation d'équipement de laboratoire nécessaire pour répondre aux exigences de qualité (pour IRT et analyse moléculaire), la mise en place d'un système d'évaluation rapide des enfants avec résultats positifs (incluant l'accès à un TS valide), la préparation des équipes spécialisées en FK pour la prise en charge des cas identifiés et l'accès à des ressources de conseil génétique pour enfants identifiés porteurs. Les coûts de maintien comprennent le personnel effectuant le dépistage ainsi que les réactifs et autres produits nécessaires au dépistage.

11. Possibilités de recherche

Selon les recommandations de la CFF^[42], le DN de la FK offre la possibilité de faire de la recherche pour améliorer les traitements et le devenir des enfants atteints de la maladie. Des études épidémiologiques observationnelles et des essais cliniques devraient être mis en place, avec des collaborations multi-centres et une coordination par le programme de DN sur une série de sujets (infections, facteurs pronostiques, qualité de vie, etc.). Ces recherches doivent idéalement être planifiées en amont de l'instauration du programme de DN.

Les impacts et le rendement du DN doivent être évalués de manière continue comme contrôle de la qualité du programme de DN^a, allant du TS aux soins aux patients. Il faudra particulièrement évaluer la prévalence d'hétérozygotes et de formes atypiques, le nombre de refus, le nombre ainsi que les motifs et le stade des perdus de vue, les signes cliniques des nouveau-nés dépistés et les FN. Pour ces derniers, il serait nécessaire d'explorer les résultats du DN pour faire d'éventuels ajustements (modifications de valeurs seuils, reclassification des résultats, etc.) afin de les éviter.

De plus, il importe de considérer l'évaluation de la performance du programme et de son impact sur l'espérance et la qualité de vie des patients ainsi que ses conséquences, notamment psychologiques, sur les enfants et leur famille.

La réglementation de la conservation des échantillons sanguins du DN pour des fins de recherche devra être étudiée (information et consentement des parents, conditions optimales de conservation des échantillons prenant en considération les objectifs des recherches prévues, anonymisation des échantillons, financement de la recherche, etc.).

^a En Nouvelle-Zélande, le programme de DN a un plan de monitoring pour étudier la qualité de la performance du programme^[71]. Ceci inclut la mesure d'indicateurs comme la couverture du programme (% testé), l'âge au dépistage (vise 48 h de vie), la qualité des échantillons, le délai entre la réception de l'échantillon et l'émission d'un résultat, le diagnostic de cas confirmés, le nombre de cas manqués au dépistage, l'incidence des maladies dépistées, et la conservation des échantillons. Ceci est étudié selon les régions, l'origine ethnique, et le lieu de naissance.

***Institut national
de santé publique***

Québec

