

## *Dépistage néonatal des erreurs innées métaboliques par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France*

La feuille de route vise à proposer au Collège une orientation méthodologique pour répondre à une demande d'évaluation inscrite au programme de travail de la HAS. Cette proposition est fondée sur une analyse préliminaire des éléments disponibles; elle est donc établie avant toute recherche documentaire structurée. Cette orientation sera à confirmer lors du démarrage de l'évaluation (phase de cadrage le cas échéant)

**Commission Evaluation Economique et de Santé Publique :16 janvier 2018**

**Collège d'orientation et d'information : 08 février 2018**

**Demandeur : DGS, Association Française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE), Société française de biologie clinique (SFBC), Société française pour l'étude des erreurs innées du métabolisme (SFEIM)**

### **Objectif :**

#### **1. Saisine**

- La HAS a été saisie, en 2008, simultanément par la Direction Générale de la Santé (DGS), l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE), la Société française de biologie clinique (SFBC) et la Société française pour l'étude des erreurs innées du métabolisme (SFEIM) afin d'évaluer la pertinence de l'extension du dépistage néonatal aux erreurs innées métaboliques (EIM) par la technique de spectrométrie de masse en tandem (MS/MS).
- A l'issue d'une analyse des enjeux du dépistage néonatal des EIM par MS/MS, d'une explicitation des attentes des demandeurs, et d'une analyse préliminaire de la littérature sur le sujet, il a été décidé de réaliser cette évaluation en deux volets consécutifs (note de cadrage validée en décembre 2009) :
  - Le 1er volet a concerné le seul déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaînes moyennes (**MCAD**) et a abouti à recommander l'extension du dépistage néonatal à cette maladie par l'utilisation de la technologie de MS/MS, et également le passage à la dite technologie pour le dépistage néonatal de la phénylcétonurie (**PCU**) (recommandation mise en ligne en juillet 2011).
  - Le 2e volet concerne les autres EIM dépistables par MS/MS. Il fait l'objet de la présente feuille de route.

## 2. Contexte

### Contexte politique et législatif

Le dépistage néonatal (DNN) a pour objectif de détecter certaines maladies graves chez des nouveau-nés asymptomatiques afin de mettre en œuvre une intervention précoce permettant d'améliorer le pronostic de ces maladies. En France, cinq maladies font actuellement l'objet d'un DNN systématique par des tests biologiques : la **PCU**, l'hypothyroïdie congénitale (**CH**), la drépanocytose (**SCD**), l'hyperplasie congénitale des surrénales (**CAH**) et la mucoviscidose (**CF**). Le dépistage d'une sixième maladie, le déficit en **MCAD**, recommandé par la HAS en 2011, devrait bientôt être mis en place sur tout le territoire.

Depuis 1972, l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE) a été chargée par le ministère en charge de la santé de gérer le dépistage néonatal sur le territoire. Ses associations régionales (ARDPHE) coordonnent sa réalisation et son exhaustivité dans chacune des régions, l'AFDPHE assurant la coordination nationale ainsi que la gestion des commissions techniques. Depuis 2016, le ministère chargé de la santé a engagé une réorganisation du programme national, en passant d'une gestion associative à une gestion hospitalière sous l'égide des agences régionales (ARS). A partir du 1er mars 2018, le dépistage sera assuré par des centres régionaux de dépistage néonatal (CRDN) rattachés à des établissements de santé. Au niveau national, l'AFDPHE laissera place à un centre national de coordination du dépistage néonatal (CNCNDN), en lien avec deux commissions (épidémiologie et biologie). L'ensemble du programme sera suivi par un comité national de pilotage sous l'égide du ministère.

La France s'est dotée d'un plan national Maladies Rares (PNMR), inscrit dans la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004. Le premier PNMR (2004-2008) a abouti à la création de 131 centres de référence sur les maladies rares, au soutien du portail d'information Orphanet et a permis à la France d'occuper une place de premier rang au plan international dans le domaine des maladies rares. Néanmoins, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a identifié dans son évaluation du plan en 2009<sup>1</sup>, l'axe dépistage comme une faiblesse du plan. Il a souligné par ailleurs qu'un certain retard s'installait en France en matière de dépistage néonatal.

Le PNMR 2 (2010-2016) avait pour objectif d'améliorer la prise en charge des patients atteints de maladies rares, de développer la recherche et d'amplifier les coopérations européennes. Une des actions du plan concernait l'extension du dépistage néonatal à d'autres maladies que celles figurant actuellement dans le code de la santé publique.

### Contexte scientifique et médical

Le terme « EIM » ne caractérise pas une maladie mais un groupe de maladies du métabolisme. Il s'agit de maladies rares, héréditaires, transmises selon un mode autosomique récessif. Il existe un nombre très important d'EIM, mais le cadre de cette saisine se restreint aux maladies du métabolisme intermédiaire : aminoacidopathies, aciduries organiques et anomalies de la bêta-oxydation mitochondriale (Table 1). Bien que la prévalence individuelle de ces maladies soit faible (1 sur 10 000 à 1 100 000), leur prévalence collective est élevée. Elles se manifestent le plus souvent par des symptômes non spécifiques et le diagnostic clinique se fait généralement par exclusion. Les cas les plus graves peuvent mener au décès dans les premières semaines de vie. D'autres cas se manifestent par une décompensation métabolique

<sup>1</sup> Haut Conseil de la santé publique. Evaluation du plan national maladies rares 2005-2008. Paris : HCSP ;2009. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=65>  
Extension du dépistage néonatal aux EIM par la technique MS/MS

pouvant entraîner des séquelles irréversibles (retard mental, troubles neurologiques, retard de croissance). Les EIM étant nombreuses, il existe une variabilité clinique importante avec une atteinte, selon la maladie, d'un ou plusieurs organes (cerveau, foie, rein, poumon, pancréas, peau, etc.).

**Table 1. Maladies métaboliques intermédiaires**

Aminoacidopathies		Aciduries organiques		Anomalies de la bêta-oxydation mitochondriale	
<b>PCU</b>	Phénylcétonurie	<b>IVA</b>	Ac. Isovalérique	<b>MCAD</b>	Déficit en acyl-CoA déshydrogénase ac. gras à chaîne moyenne
<b>HCY</b>	Homocystinurie	<b>GA-1</b>	Ac. Glutarique	<b>VLCHAD</b>	..... à chaîne très longue
<b>HMET</b>	Hyperméthioninémie	<b>PA</b>	Ac. Propionique	<b>LCHAD</b>	..... à chaîne longue
<b>MSUD</b>	Leucinose	<b>MUT</b>	Ac. Méthylmalonique	<b>SCHAD</b>	..... à chaîne courte
<b>TYR</b>	Tyrosinémie	<b>CbIA,B</b>	Ac. méthylmalonique sensible à la vit. B12	<b>TFP CTD</b>	Protéine trifonctionnelle
<b>CIT I</b>	Citrullinémie type I	<b>HMG</b>	Ac. méthylglutarique	<b>CUD</b>	Prot. transport mitochondriale Captation Carnitine cellulaire
<b>ASA</b>	Ac. argininosuccinique	<b>2MBCB</b>	Déf. en 2-Méthylbutyryl-CoA déshydrogénase	<b>CPTI</b>	Carnitine palmitoyl transférase I
<b>ARG</b>	Arginémie	<b>3MCC</b>	Méthylcrotonyl glycinurie	<b>CPTII</b>	Carnitine palmitoyl transférase II
		<b>MCD</b>	Déf. en holocarboxylase synthétase	<b>CACT</b>	carnitine-acylcarnitine transloc
		<b>BKT</b>	Déf. en β-céthothiolase	<b>GAI</b>	Ac glutarique de type 2 (MADD)
				<b>MHBD</b>	Déf. 2-méthyl-3-hydroxybutyryl-CoA déshydrogénase
				<b>2,4-Di</b>	Déficit en 2,4-dienoyl-CoA réductase

Ac. : acidurie ; Déf. : déficit ; Prot : protéine

### 3. Étude de faisabilité

Une première analyse de la littérature (non systématique) a permis de faire un certain nombre de constats et d'identifier certains enjeux de cette évaluation.

#### - Un nombre potentiellement important d'EIM dépistables par MS/MS

Dans le domaine du DNN, l'avancée majeure récente correspond à la mise au point de la MS/MS, qui fait passer de la situation « 1 test-1 maladie » à « 1 test-30 maladies » (sans compter les variantes). Cette technique est déjà utilisée dans plusieurs pays avec un nombre variable de maladies dépistées, notamment celles du métabolisme intermédiaire.

Il n'existe pas de consensus international quant aux EIM à dépister, ce qui explique que leur nombre et leur nature varient sensiblement d'un pays à l'autre, même si le choix de ces maladies a en général reposé sur les critères de Wilson et Jünger<sup>2</sup>.

La pertinence de l'introduction de la technologie de MS/MS pour le DNN des EIM a été évaluée par le biais de différentes méthodologies (revues systématiques de littérature, modélisations, développement de consensus d'experts, études pilotes) qui ont abouti à des conclusions variées<sup>3</sup>. Au vu de cette hétérogénéité, la Commission européenne a, dans le cadre de l'élaboration d'une stratégie communautaire sur les maladies rares, mené un projet visant à décrire les pratiques du DNN dans les Etats membres, et a défini, dans le cadre d'un consensus d'experts, des lignes directrices sur le développement de politiques européennes<sup>4</sup>. Elle a établi en 2012 deux groupes d'EIM qui pourraient être incluses pour les pays qui veulent soit mettre en place, soit élargir le DNN :

- Groupe I (consensus quant à l'intérêt du dépistage) **PCU, CF, CH, SCD, CAH, MCAD, MSUD, GA-1, GALT**
- Groupe II (consensus moins important) : **CPTII, CACT, GA II, HMG, MCD, HCY, IVA, BKT, LCHAD, VLCHAD, TYR**, autres maladies : déficit en biotinidase (**Biot**), infection à cytomégalovirus (**CMV**), déficit immunitaire combiné sévère (**SCID**), déficit en vitamine B12.

<sup>2</sup> Wilson JM, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO; 1968.

<sup>3</sup> Garcia Villoria J et al. 2016 Seminars in Pediatric Neurology 2016;23:257-272.

<sup>4</sup> Cornel MC, et al. A framework to start the debate on neonatal screening policies in the EU: an Expert Opinion Document. European Journal of human Genetics, 2014; 22:12-17.

Plusieurs pays européens dépistent plus de 14 EIM<sup>5</sup> (Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Hongrie, Islande, Italie, Pays Bas, Portugal, République Tchèque, Slovaquie et Suède), tandis que d'autres ne dépistent qu'entre 4 et 7 EIM (Finlande, Irlande, Royaume-Uni, Suisse). En Europe, les EIM les plus dépistées par MS/MS sont en ordre décroissant : **PCU, GA-1, MCAD, MSUD, IVA, HCY, LCHAD, VLCAD, PA, MCD**.

Aux Etats-Unis, le dépistage de deux groupes de maladies est recommandé : un panel « principal » et un panel « secondaire ». Le premier comprend 34 maladies, dont 20 EIM dépistées par MS/MS : *aminoacidopathies (PCU, MSUD, HCY, ASA, CIT, TYR I)*, *aciduries organiques (3-MCC, IVA, HMG, MCD,  $\beta$ KT, GA1, PROP, MUT, CbIA,B, anomalies de la bêta-oxydation mitochondriale (MCAD, VLCAD, LCHAD, CUD, TFP)*. Le panel dit « secondaire » comprend 26 EIM qui peuvent être détectées dans le diagnostic différentiel d'une EIM « principale ». Par exemple, lors d'une suspicion de **Tyr-I**, c'est au moment d'approfondir la recherche diagnostique que la **Tyr-II** et la **Tyr-III** pourront être mises en évidence.

#### - Enjeux éthiques du dépistage néonatal des EIM

Les enjeux du dépistage des EIM par MS/MS pour le nouveau-né, ses parents et son entourage familial, ainsi que pour la société sont multiples. Pour rendre compte des controverses éthiques actuelles, une analyse approfondie a été réalisée lors du volet I de cette saisine. Parmi les questions soulevées par la mise en place de dépistages systématiques, les dépistages néonataux se heurtent à deux difficultés spécifiques :

- L'absence de traitement pour certaines pathologies ;
- L'impossibilité d'obtenir le consentement de l'enfant.

L'extension du DNN à des nouvelles pathologies, notamment en raison de la nouvelle technique MS/MS ouvrirait la possibilité de diagnostiquer des EIM non susceptibles d'être traitées. Cependant, les EIM traitées dans le cadre de cette saisine bénéficient toutes d'un traitement/prise en charge bien décrits. Mais, des nouveaux conflits éthiques sont à anticiper :

- I. un conflit potentiel entre l'impact positif du dépistage et les conséquences délétères des faux positifs ou de la détection de formes frontières dont le pronostic est mal connu ;
- II. l'impact que ce diagnostic aurait sur d'autres individus que l'enfant ciblé par le dépistage, tels que les enfants à venir, ses parents, et sa famille, qui est appréhendé indépendamment de l'intérêt de l'enfant qui subit le test ;
- III. la conservation d'échantillons de sang et leur utilisation *a posteriori* à d'autres fins que le dépistage (par exemple pour la recherche). Il est signalé dans la littérature que des tests génétiques pourraient être faits *a posteriori* sans que les parents aient donné leur consentement. Dans ce sens, la HAS avait recommandé lors du volet I de cette saisine, « *qu'une réflexion sur l'archivage et l'utilisation possible ultérieure des échantillons (buvards) dans des conditions assurant la protection de la vie privée de l'individu et de la famille soit initiée* ».

Même si cette analyse ne sera pas refaite, ses conclusions seront prises en compte lors de cette nouvelle évaluation. Une recherche bibliographique visant à identifier de potentiels nouveaux arguments devra néanmoins être réalisée.

#### - Impact organisationnel

L'impact sur les structures de prise en charge en aval et notamment sur la capacité d'absorption des nouveaux cas dépistés constitue un autre aspect essentiel à considérer. Les

<sup>5</sup> Therell et al 2015. Currente status of newborn screening worldwide : 2015. Seminars in Perinatology 2015 (39) : 171-187.  
Extension du dépistage néonatal aux EIM par la technique MS/MS

centres de référence, de diagnostic et de traitement devront être préparés à pouvoir gérer le nombre d'enfants référés par le dépistage. Parmi ces enfants, un certain nombre aura un test de dépistage positif mais ne sera pas atteint, ou présentera des résultats cliniques ambigus nécessitant potentiellement un suivi spécifique.

La mise en place d'un dépistage par MS/MS nécessitera une formation de l'ensemble des professionnels concernés (biologistes, techniciens de laboratoire, cliniciens, etc.). Cette activité sera assurée par les CRDN (Centre Régional de Dépistage Néonatal) qui disposeront des moyens humains et techniques. Le CRDN comporte un centre de référence maladies rares labellisé pour au moins une des maladies dépistées ou un centre de compétences maladies rares rattaché à un centre de référence.

#### **En synthèse :**

La technique de MS/MS permet de dépister un grand nombre de maladies du métabolisme intermédiaire (aminoacidopathies, aciduries organiques et anomalies de la bêta-oxydation mitochondriale). La détermination du choix et du nombre de maladies à dépister varie d'un pays à l'autre. Si certains font le choix de dépister « tout ce qui est dépistable », d'autres réalisent des analyses approfondies maladie par maladie de l'intérêt d'un dépistage.

Le travail ici proposé devra reposer sur une démarche d'évaluation à la fois systématique (employant des critères habituels) et originale (étant donné le nombre de maladies), et qui devra tenir compte des enjeux identifiés.

#### **4. Problématiques émergent de l'étude de faisabilité**

La question de l'extension du DNN par MS/MS à un certain nombre d'EIM soulève de nombreux enjeux dont il conviendra de tenir compte dans le cadre des travaux d'évaluation.

- des enjeux de santé publique : prévention de la mortalité, de la morbidité et du handicap liés aux EIM qui sont des maladies rares graves.
- des enjeux politiques : rattrapage du retard apparent de la France par rapport aux autres pays industrialisés ; attentes des différentes parties prenantes.
- des enjeux économiques pour l'Etat et l'Assurance maladie en termes de coûts liés à la mise en place du dépistage néonatal par MS/MS (coûts associés au dépistage biologique mais surtout coûts de suivi et prise en charge des enfants atteints), mais également en termes d'économies potentiellement réalisables du fait du dépistage et de la prise en charge précoce de ces maladies améliorant leur pronostic ou la qualité de vie des patients..
- des enjeux d'organisation : impact de l'introduction de la MS/MS et en particulier de la centralisation des tests dans un nombre limité de centres sur l'organisation actuelle du dépistage ; impact de la prise en charge et du suivi des cas dépistés sur le dispositif de centres de référence et de compétences, stock et gestion des buvardsdes enjeux pour les professionnels : formation des personnels, renforcement des collaborations entre les biologistes et les cliniciens.
- des enjeux éthiques : conséquences de l'identification des formes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques ; prise en compte des bénéfices et des risques pour l'enfant mais également pour la famille ; conservation des buvards.
- des enjeux techniques et cliniques : définition des marqueurs biochimiques et des valeurs seuils pour chaque EIM ; incertitude sur la signification clinique de certaines EIM et/ou de certaines mutations.



- des enjeux de recherche : amélioration des connaissances sur les EIM, développement de traitements plus efficaces.

## 5. Méthode proposée pour traiter la demande

La technique MS/MS permet d'identifier potentiellement un grand nombre d'EIM. Le choix de celles qui pourraient être incluses dans le programme de DNN doit se fonder sur la recherche d'un équilibre entre les bénéfices de la détection précoce suivi d'une intervention efficace et les risques liés notamment aux résultats faux positifs ou faux négatifs.

Une modélisation médico-économique réalisée lors du volet I de ces travaux a permis d'estimer le RDCR de l'extension du dépistage néonatal au déficit en MCAD couplé au passage à la MS/MS pour dépister la phénylcétonurie en France 8 200 € par année de vie sauvée et 7 600 € par année de vie ajustée sur la qualité (QALY).

Le coût du test par MS/MS comprend un coût fixe lié à la mise en place et à l'utilisation de la technologie qui ne variera quasiment pas selon le nombre d'EIM dépistées. En effet, le dépistage se fait pour certaines EIM dans une seule étape analytique (PCU, MCAD, TYR...) sur un seul échantillon. Le coût marginal de dépistage d'une EIM supplémentaire sera quasiment nul dans ce cas.

Cependant, pour certaines EIM, un test de deuxième intention sera nécessaire pour réduire les faux positifs (HCY, MSUD...). Ainsi, le nombre d'EIM pour lesquelles la séquence de dépistage reposera sur des tests complémentaires afin d'en améliorer la spécificité sera susceptible de modifier les conclusions de l'analyse médico-économique du volet I.

Par ailleurs le coût du dépistage ne se limite pas au coût de laboratoire. Il inclut le coût du suivi et de la prise en charge des cas dépistés. L'impact économique de l'extension du DNN à une ou plusieurs EIM dépendra donc de la fréquence des pathologies en question et des considérations organisationnelles. Ces aspects seront intégrés dans l'analyse envisagée.

L'objectif de cette analyse est d'aider à la prise de décision sur l'intérêt d'étendre le DNN à de nouvelles maladies.

Pour ce faire, nous proposons d'appliquer une méthode d'analyse décisionnelle multicritère, semblable à celle déjà appliquée aux Etats-Unis en 2006, au Canada en 2013 et en Belgique en 2016<sup>6,7,8</sup>. Elle reposera sur la sélection *a priori* d'un certain nombre de critères d'évaluation (incidence, gravité, traitement/prise en charge, nombre de faux positifs, nombre de faux négatifs, disponibilité du résultat en temps opportun), auxquels une pondération spécifique sera attribuée par consensus. Les critères, ainsi que leurs pondérations seront discutés et validés par un groupe d'experts. Une fois les critères d'évaluation définis, une courte fiche bibliographique renseignant chacun des critères sera produite. Elle permettra aux évaluateurs d'attribuer un score à chaque EIM. Cette notation permettra de classer les EIM par ordre de pertinence d'inclusion dans le programme national de dépistage néonatal.

### Gouvernance et étapes envisagées :

Il est prévu de constituer un groupe de travail (GT) (biologistes, spécialistes de maladies métaboliques, généticiens, pédiatres, infirmières, éthiciens, épidémiologistes, méthodologistes, représentants d'associations de patients et des familles), des sous-groupes de lecture et un panel d'experts (PE).

<sup>6</sup> INESS. Pertinence d'élargir le programme de dépistage néonatal sanguin au Québec. Côté B, Grosselin C. ETMIS 2013 ; vol 9 N°7.

<sup>7</sup> Multicriteria decision analysis to select priority disease for newborn blood screening. KCE Reports. [www.kce.fgov.be](http://www.kce.fgov.be)

<sup>8</sup> Newborn screening panel and system. ACMG Newborn Screening Expert Group. Genet Med 2006;8(5S):12S-252S.

## Gouvernance

GT

- Discussion de la liste des EIM à inclure dans l'analyse
- Détermination des critères d'évaluation des maladies
- Pondération des critères et calcul de score
- Validation du contenu des fiches bibliographiques

Panel experts

- Evaluation de chaque critère pour chaque EIM à partir de l'information des fiches bibliographiques

GT

- Pondération de maladies par rapport aux critères
- Concertation finale sur les résultats obtenus

### Phase I

#### - Discussion des EIM à inclure dans l'analyse

Un document préparatoire avec la liste des EIM à inclure dans l'analyse sera élaboré par l'équipe-projet de la HAS et discuté avec le GT.

#### - Détermination des critères d'évaluation des maladies

Les critères d'évaluation seront sélectionnés, en se fondant sur les critères d'évaluation de la pertinence d'un dépistage décrits dans le guide méthodologique ANAES publié en 2004<sup>9</sup> et sur une revue des critères retenus dans les analyses décisionnelles réalisées aux Etats-Unis, au Québec et en Belgique (incidence, gravité, traitement/prise en charge, nombre de faux positifs, nombre de faux négatifs, disponibilité du résultat en temps opportun...). Il faudra pour chaque critère, définir une « gradation » (par exemple pour l'incidence : fréquent, rare, inconnu ; pour la disponibilité du résultat du test en temps opportun : le plus souvent, assez souvent, rarement). Une grille d'analyse sera produite rassemblant l'ensemble des critères et leur gradation. Cette grille servira aux membres du panel pour évaluer chaque EIM.

Il faudra aussi établir une pondération de ces critères les uns par rapport aux autres.

#### - Validation du contenu des fiches bibliographiques

La HAS produira, avec l'aide de chargés de projet, des fiches de synthèse bibliographique à partir d'une revue exhaustive de la littérature pour chaque EIM incluse dans le périmètre d'évaluation. Chaque fiche sera relue par des sous-groupes de lecture selon les trois grands groupes des EIM (aminoacidopathies, aciduries organiques et défaut d'oxydation des acides gras) et seront soumises ensuite au GT pour validation.

### Phase II

#### -Attribution d'un score à chaque EIM

Chaque expert du panel recevra les fiches compilées des EIM et notera chacun des critères d'évaluation à partir de la grille d'analyse fournie.

Ce panel sera constitué de pédiatres, épidémiologistes, biologistes, spécialistes de maladies métaboliques, généticiens, méthodologistes, éthiciens, sages femmes, gynécologues obstétriciens, médecins généralistes. Leur nombre tiendra compte du nombre d'EIM incluses dans le périmètre d'évaluation et de la nécessité d'avoir une bonne représentativité des différentes spécialités.

### Phase III

<sup>9</sup> Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Guide méthodologique : comment évaluer a priori un programme de dépistage ? Guide pratique. St Denis la Plaine: ANAES; 2004.

## - Pondération des EIM par rapport aux scores obtenus et concertation finale

Les évaluations de tous les experts du panel d'experts seront colligées, puis discutées avec les membres du GT pour hiérarchiser les EIM et déterminer celles qui pourraient être incluses dans le programme national de DNN.

## 6. Actions envisagées en pratique pour la conduite de l'évaluation

La production envisagée répondra au format d'une recommandation en santé publique. L'évaluation sera conduite et coordonnée au sein du Service Evaluation Economique et de Santé Publique (SEESP) par un chef de projet et éventuellement un chargé de projet. Une documentaliste ainsi qu'une assistante documentaliste seront associées à ce travail.

La rédaction de la recommandation impliquera la participation d'un groupe pluridisciplinaire d'experts (GT), de sous-groupes de lecture et d'un panel d'experts. Ce groupe sera constitué de manière à réunir les professionnels de santé de compétences et de modes d'exercice pertinents par rapport à la thématique abordée : biologistes, gynécologues-obstétriciens, généticiens, pédiatres et néonatalogistes, médecins généralistes, spécialistes du métabolisme, sages-femmes, épidémiologistes / médecins de santé publique, économistes, juristes ou spécialistes des questions éthiques et juridiques, représentants d'associations de patients et d'usagers/familles impliqués dans le champ des maladies rares et de la périnatalité ainsi que des représentants d'institutions concernées (Santé Publique France, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Agence de la Biomédecine). La recommandation finale sera examinée par la CEESP puis soumise au Collège pour validation finale.

## 7. Calendrier prévisionnel

### Phase I

- **Cadrage du sujet, recherche documentaire et analyse non exhaustive de la littérature** (T1 2018)
- **Constitution du groupe de travail (GT)** (T1 2018)
- **1<sup>ère</sup> réunion GT**: Présentation de la thématique, méthodologie proposée, choix des EIM à inclure dans le périmètre à partir du document préparatoire, validation de la liste des EIM, sélection et pondération des critères d'évaluation. (T2 2018)
- **Recherche de la littérature**, rédaction des fiches bibliographiques, compilation (T1 à T3 2018)
- **Relecture des fiches bibliographiques** par des sous-groupes de lecture (T3 2018)
- **2<sup>ème</sup> réunion GT**: validation des fiches de bibliographie. (T3-T4 2018)

### Phase II

- **Panel d'experts** : envoi et recueil de questionnaires (T4 2018)
- **Analyse des résultats**. Rédaction d'un document de synthèse des résultats (T1 2019)

### Phase III

- **3<sup>ème</sup> réunion GT**: présentation et discussion des résultats du panel ; sélection des EIM à inclure dans le programme de DNN (T1 2019)
- **Rédaction de la recommandation** (T2 2019)
- **Validation par les différentes instances de la HAS** (T2 2019)