



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

GUIDE
MÉTHODOLOGIQUE

Dépistage néonatal

Critères d'évaluation pour l'intégration de nouvelles maladies au programme national du dépistage à la naissance

Validé par le Collège le 16 mars 2023

Descriptif de la publication

Titre	Dépistage néonatal Critères d'évaluation pour l'intégration de nouvelles maladies au programme national du dépistage à la naissance
Méthode de travail	Guide méthodologique élaboré à partir d'un état des lieux des pratiques des autres pays et d'une revue de la littérature
Objectif(s)	L'objectif est de faire un état des lieux des programmes de dépistage néonatal à l'étranger et de définir, pour la France, les modalités d'évaluation de nouvelles maladies rares à inclure dans le programme national de dépistage néonatal.
Cibles concernées	Ministère de la santé, Centre National de Coordination du Dépistage Néonatal (CNCNDN)
Demandeur	Direction Générale de la Santé (DGS)
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Andrea LASSERRE, Adjointe à la Cheffe du Service évaluation en santé publique et évaluation des vaccins (SESPEV)
Recherche documentaire	Frédérique PAGÈS, Cheffe du Service Documentation et Veille (SDV) ; Maud LEFÈVRE Assistante documentaliste (SDV)
Auteurs	Andrea LASSERRE, Adjointe à la Cheffe du SESPEV, Nadia NAOUR, cheffe de projet scientifique (SESPEV), Pascale ZAGURY, cheffe de projet scientifique (SESPEV)
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail sollicités lors de l'évaluation des erreurs innées du métabolisme ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Validé par le collège de la HAS le 16 mars 2023
Actualisation	-
Autres formats	-

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – mars 2023 – ISBN : 978-2-11-167588-9

Sommaire

Introduction	4
1. Critères utilisés pour évaluer les maladies à intégrer aux programmes de dépistage	6
1.1. Des critères historiques communs : Wilson & Jungner	6
1.2. En France : critères généraux de l'ANAES, repris par la HAS pour l'évaluation <i>a priori</i> d'un programme de dépistage	8
1.3. En Europe	9
1.4. Comparaison des critères utilisés selon les pays	11
1.4.1. Critères généraux pris en compte	11
1.4.2. Critères éthiques : la notion du bénéficiaire	17
1.5. Méthodes d'évaluation des critères et de priorisation des maladies candidates selon les pays	19
2. Modalités d'évaluation recommandées par la HAS	23
2.1. Critères d'évaluation	24
2.2. Logigramme d'évaluation	27
2.3. Focus : évaluation de plusieurs maladies de façon concomitante	29
Conclusion	33
Table des annexes	35
Références bibliographiques	78
Participants	82
Abréviations et acronymes	83

Introduction

Contexte

Le Programme du dépistage néonatal en France

Le dépistage néonatal (DNN) est une intervention de santé publique visant à détecter dès la naissance certaines maladies rares¹ mais graves, souvent d'origine génétique, dans le but de mettre en œuvre, avant l'apparition de symptômes, des mesures appropriées afin d'éviter ou de limiter les conséquences négatives de ces maladies sur la santé des enfants.

Le dépistage néonatal (DNN) a débuté officiellement en France en 1972. Il était alors organisé par l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE) et sous la tutelle du ministère de la Santé et de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS). D'abord limité au dépistage de la phénylcétonurie (PCU) en 1972, le dépistage s'est étendu à l'hypothyroïdie congénitale (HC) en 1978, à la drépanocytose (HbS) chez tous les nouveau-nés en Outre-Mer en 1985 et de façon ciblée si des risques étaient identifiés en Métropole en 1995, à l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) en 1995, à la mucoviscidose (CF) en 2002, au déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD) en 2020.

Depuis le 1er janvier 2023, et pour faire suite aux recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) de janvier 2020 (1), sept erreurs innées du métabolisme (EIM) ont été introduites au programme (homocystinurie - HCY, leucinose-MSUD, tyrosinémie de type 1-TYR-1, acidurie glutarique de type 1-GA-1, acidurie isovalérique-IVA, déficit en 3-hydroxyacyl-coenzyme A déshydrogénase des acides gras à chaîne longue-LCHAD, déficit primaire en carnitine-CUD).

L'élargissement aux déficits immunitaires combinés sévères (DICS) (2) et celui relatif à la drépanocytose pour tous les nouveau-nés de Métropole (3), recommandés par la HAS en 2022 sont à l'étude au Ministère pour leur mise en œuvre.

Un transfert de la gestion nationale du programme de DNN a été opéré depuis l'AFDPHE vers un Centre National de Coordination du Dépistage Néonatal (CNCDN) (4), rattaché au CHU de Tours et travaillant en lien avec des Centres Régionaux de Dépistage Néonatal (CRDN). Tous les examens de biologie médicale sont définis par l'arrêté du 22 février 2018 (5) modifié le 12 novembre 2020 (6) puis le 9 novembre 2022 (7), respectivement à l'occasion de l'introduction de MCAD et des sept erreurs innées du métabolisme susmentionnées (HCY, MSUD, TYR-1, GA-1, IVA, LCHAD, CUD).

Les missions de la HAS dans le cadre du programme de DNN

Cette réorganisation a été l'occasion pour la Direction Générale de la Santé (DGS) de saisir la HAS en vue de lui confier des missions permanentes qui comprennent :

- L'évaluation scientifique des dépistages et la production d'avis et de recommandations de mise en œuvre de nouveaux dépistages ou d'évolution des dépistages existants (mission déjà assurée par la HAS) ;
- La veille sur les dépistages néonataux, c'est-à-dire sur les études en cours en France et dans d'autres pays, et sur les dépistages mis en œuvre dans d'autres pays que la France, en particulier en Europe. Le but est de recommander des études pilotes ou d'engager précocement

¹ Une maladie rare est définie par la réglementation européenne par une prévalence inférieure à 1/2 000. Décision n°1295/1999/CE du parlement européen et du Conseil du 29 avril 1999 portant adoption d'un programme d'action communautaire relatif aux maladies rares, dans le cadre de l'action dans le domaine de la santé publique. Journal officiel des Communautés européennes 1999;L 155/2.

des évaluations qui feraient l'objet de rapports réguliers de la HAS au comité national de pilotage ;

- La réflexion méthodologique sur l'évolution éventuelle des critères permettant de recommander ou non la généralisation du dépistage néonatal d'une maladie ;
- La production de documents d'information à destination des usagers et de professionnels de santé.

Les missions de la HAS s'articulent autour des principaux axes d'orientation du troisième Plan national « Maladies rares » 2018-2022 (8).

Les critères d'évaluation pour élargir le programme de DNN

Les critères d'évaluation pour élargir le programme à de nouvelles maladies sont hétérogènes d'un pays à l'autre. L'importance d'asseoir ces critères a été portée par la DGS en 2017 lors d'une saisine ministérielle.

La HAS a traité ce sujet en même temps que l'évaluation conduite en 2019 visant à établir, parmi 24 erreurs innées du métabolisme (EIM), celles qui pouvaient être incluses au programme. Devant l'impossibilité de conduire des évaluations séquentielles et chronophages, une méthode originale a été développée et validée avec l'appui d'un groupe de travail dédié.

La Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) a jugé nécessaire d'individualiser la publication de la méthode de travail définie et employée par la HAS lors de l'évaluation des EIM, à des fins de transparence et dans le but de guider les évaluations ultérieures menées dans le cadre de ce programme. Ce guide méthodologique est donc destiné principalement à être utilisé par les chefs de projets scientifiques de la HAS, dans le respect des normes déontologiques et des procédures de l'institution pour mener à bien les missions qui lui ont été confiées. Les critères et le processus décisionnel qui y sont recommandés ont été appréciés à une date donnée dans un environnement évolutif.

Objectif

Présentation des critères d'évaluation et d'une méthode d'analyse adaptée pour l'intégration de nouvelles maladies au programme national de DNN, dans un objectif d'aide à la décision.

Méthode de travail

La méthode de travail s'est d'abord fondée sur la réalisation d'un état des lieux des critères utilisés dans les différents pays, notamment européens, dans le but de les comparer entre eux et avec les critères utilisés en France, et de comprendre comment ces critères sont employés pour définir le panel des maladies à dépister.

Sont ensuite présentés les critères majeurs retenus par la HAS à l'issue de l'analyse précédente et le processus décisionnel. Cette méthode a été déployée et validée par le groupe de travail constitué pour l'évaluation des EIM puis par la CEESP et le collège de la HAS du 22/01/2020 (1).

Ce guide, élaboré lors de l'évaluation des EIM, a été enrichi et mis à jour.

La méthodologie de recherche documentaire et le diagramme de flux détaillant le processus de sélection des articles sont décrits en annexe 1.

1. Critères utilisés pour évaluer les maladies à intégrer aux programmes de dépistage

1.1. Des critères historiques communs : Wilson & Jungner

En 1968, Wilson et Jungner (9) ont défini les critères qui devaient être pris en compte pour envisager le dépistage d'une maladie. Ces critères ont pour champ l'ensemble de la population mais s'appliquent également au contexte du DNN :

1. Il faut que la maladie dont on recherche les cas constitue un problème majeur pour la santé publique ;
2. Il faut qu'un traitement d'efficacité démontrée puisse être administré aux sujets chez lesquels la maladie a été décelée ;
3. Il faut disposer de moyens appropriés de diagnostic et de traitement ;
4. Il faut que la maladie soit décelable pendant une phase de latence ou au début de la phase clinique ;
5. Il faut qu'il existe un test de dépistage efficace ;
6. Il faut que le test utilisé soit acceptable pour la population ;
7. Il faut bien connaître l'histoire naturelle de la maladie, notamment son évolution de la phase de latence à la phase symptomatique ;
8. Il faut que le choix des sujets qui recevront un traitement soit opéré selon des critères préétablis ;
9. Il faut que le coût de la recherche des cas (y compris les frais de diagnostic et de traitement des sujets reconnus malades) ne soit pas disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux ;
10. Il faut assurer la continuité d'action dans la recherche des cas et non la considérer comme une opération exécutée « une fois pour toutes ».

Les principes du dépistage, tels qu'énoncés par Wilson et Jungner, ont posé les fondements sur les bénéfices, les risques, le coût et l'éthique des programmes de dépistage. Pourtant, alors que la plupart des recommandations émises par les pays affirment s'appuyer sur ces critères, les maladies introduites dans les programmes diffèrent.

Quelles sont les raisons des disparités observées entre pays ?

Le niveau de détail des critères diffère d'un pays à l'autre, traduisant une hétérogénéité dans les poids relatifs accordés à certains critères : par exemple, dans certains pays, une importance accrue est accordée aux aspects économiques, tandis que pour d'autres, la priorité est donnée à l'évaluation du programme (notamment en termes d'assurance qualité, d'impact sur le système de santé, de capacité du système de santé à intégrer la prise en charge de la nouvelle maladie dépistée). On constate que le niveau de détail des critères se complexifie avec le temps, soit pour mieux adapter les critères de Wilson et Jungner au DNN, soit pour accompagner l'évolution technologique, soit pour anticiper les différents enjeux éthiques qui relèvent du DNN de maladies rares.

En effet, les enjeux qui se posent aujourd'hui sont nombreux, invitant à questionner les critères de Wilson et Jungner au regard des évolutions possibles du DNN :

Enjeux de santé publique

- Il existe peu de données épidémiologiques sur l'incidence réelle des maladies pouvant être intégrées du fait de leur rareté, mais toutes ensemble, leur fréquence pourrait ne pas être négligeable ;
- Comment assurer aux couples une information complète et loyale sur chaque maladie incluse dans le DNN ?
- Comment s'assurer de la continuité de la prise en charge pour toutes les pathologies introduites dans le dépistage : de l'annonce du diagnostic (ou de l'examen de dépistage positif) à la prise en charge thérapeutique ou symptomatique ? ;
- Quid du défaut de dépistage de maladies sévères pour lesquelles il n'existe aujourd'hui aucun traitement efficace, ou pour lesquelles les prises en charge les plus attentives et les plus lourdes ne mettent pas à l'abri de décompensations brutales souvent mortelles ? ;
- Comment assurer l'évaluation de la performance des examens de dépistage, ainsi que de l'efficacité et de l'efficience des programmes de DNN alors que les effectifs sont trop petits et ne permettent que des études pilotes limitées ?
- Comment assurer rapidement un DNN dès lors qu'un traitement innovant est disponible et que la maladie répond aux critères de Wilson et Jungner ?

Enjeux sociétaux

- Le bénéfice doit-il être restreint à l'enfant au sens strict ou prendre en compte aussi le bénéfice pour la famille [meilleure organisation et préparation des parents en cas de connaissance d'une maladie pouvant se développer plus tard chez leur enfant, opportunité de bénéficier de l'option d'un diagnostic anténatal pour une grossesse ultérieure] ?

Enjeux économiques

- Comment assurer des ressources suffisantes concernant le suivi des enfants qui devront être éventuellement traités aux services d'urgences maladies métaboliques , et/ou vus en consultation de génétique avec leurs familles ; aux services de laboratoires ?

Enjeux éthiques

- La multiplication des maladies dépistées peut avoir un impact organisationnel délétère pour les autres missions de la pédiatrie, en consommant trop de ressources en professionnels hautement qualifiés, mis au service d'un très petit nombre de malades ;
- Faut-il également prendre en compte les futures grossesses, et la possibilité d'un diagnostic anténatal (voire pré-implantatoire) sur les futurs frères et sœurs du bébé chez qui on a détecté un problème génétique ? Si l'on attend la déclaration des symptômes, on risque de ne pas permettre l'option d'un diagnostic prénatal/pré-implantatoire ;
- Au-delà de l'extension de l'examen de Guthrie à d'autres maladies, une autre évolution est demandée par de nombreux spécialistes : la conservation des buvards pour constituer une banque de données génétiques de grand intérêt scientifique mais soulevant d'autres enjeux éthiques, qui dépassent le cadre de ce travail.

Certains pays affichent de façon transparente leurs critères, ils sont décrits ci-après.

1.2. En France : critères généraux de l'ANAES, repris par la HAS pour l'évaluation *a priori* d'un programme de dépistage

En 2004, l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES²) a élaboré un guide (10) méthodologique d'évaluation *a priori* d'un programme de dépistage. Les critères définis, largement fondés sur les critères de Wilson et Jungner (9), sont à ce jour retenus par la HAS. Ils sont détaillés dans le Tableau 1, ci-dessous.

Tableau 1 Critères d'évaluation *a priori* d'un programme de dépistage

La maladie	Les répercussions de la maladie sur l'individu et la société doivent avoir été mesurées (en termes de morbidité/mortalité et d'impact socio-économique).
	L'épidémiologie et l'histoire naturelle de la maladie doivent être suffisamment connues (y compris le développement de la maladie du stade latent au stade déclaré).
	Toutes les interventions de prévention primaire coût-efficaces doivent, autant que possible, avoir été mises en œuvre.
Le test³	Un test de dépistage simple à mettre en œuvre, fiable, reproductible et valide doit être disponible.
	Le test doit être acceptable par la population.
Le diagnostic	Un accord est nécessaire dans la communauté scientifique sur les investigations diagnostiques à poursuivre chez les personnes dont le test est positif et sur les choix disponibles pour ces individus.
L'intervention	Une intervention doit être efficace pour les patients identifiés précocement, avec la preuve qu'une intervention plus précoce apporte de meilleurs résultats qu'une intervention plus tardive.
	Une politique consensuelle et fondée sur les preuves d'identification des individus susceptibles de bénéficier de l'intervention est nécessaire, ainsi que des interventions adaptées susceptibles d'être dispensées.
L'efficacité et la sécurité du programme de dépistage	L'efficacité du programme de dépistage sur la réduction de la mortalité ou la morbidité doit être prouvée par des essais contrôlés randomisés de haute qualité, ou faire l'objet d'un consensus international.
	Les avantages du programme de dépistage doivent dépasser les inconvénients (causés par le test, les procédures diagnostiques et les interventions).
L'évaluation médico-économique du dépistage	Le dépistage organisé se justifie lorsqu'il offre un rapport coût-efficacité avantageux relativement à une situation de référence (absence de dépistage ou dépistage individuel) et au regard de ce que le financeur est disposé à payer pour privilégier cette intervention de santé.
L'organisation du dépistage	Il doit y avoir un plan de gestion et de contrôle du programme de dépistage et un ensemble de standards d'assurance qualité reconnus par la communauté médicale.
	Une dotation adéquate en personnel et en équipements pour la pratique du test, le diagnostic, le traitement et la gestion de programme doit être disponible avant le commencement du programme de dépistage.
	Toutes les autres possibilités pour gérer la maladie doivent avoir été considérées (par exemple, amélioration de la prise en charge globale).

² L'ANAES a été intégrée et complétée par d'autres commissions au sein de la HAS lors de la création de cette dernière en 2004.

³ Depuis 2012, quand il s'agit de biologie médicale, le terme exact à employer est « examen » et non « test ».

	Il faut assurer la continuité d'action dans la recherche des cas et non la considérer comme une opération exécutée « une fois pour toutes ».
	Afin d'assurer la participation optimale de la population cible, la meilleure information possible devrait être largement diffusée. Des programmes de sensibilisation devraient être organisés à la fois pour la population cible et les professionnels de la santé.
	Le manque d'information sur les aspects positifs et négatifs du dépistage est inacceptable sur le plan éthique et constitue une atteinte à l'autonomie de l'individu.
	Si un dépistage peut être systématiquement proposé, afin de garantir l'équité dans l'accès à celui-ci, les individus doivent rester libres d'accepter ou de refuser le test. Le consentement doit être obtenu après information sur les avantages et inconvénients du dépistage.
Le suivi et l'évaluation du programme de dépistage	Les critères et les indicateurs d'évaluation doivent être validés, en nombre limité, et choisis dès l'étape d'évaluation <i>a priori</i> sur la base des résultats de l'étude bibliographique ou de l'avis motivé d'experts.

1.3. En Europe

La Commission européenne a, dans le cadre de sa stratégie communautaire sur les maladies rares, mené un projet visant à décrire les politiques et les pratiques de DNN dans les États membres et à définir les lignes directrices sur le développement de politiques européennes (11-13). Les aspects épidémiologiques et économiques sont les principaux critères pris en compte (18/22 pays). Tous les pays n'incluent pas des arguments éthiques (14/22) dans leurs décisions. Le manque de données économiques (10/15), épidémiologiques (9/15) ou éthiques⁴ (7/15) sont les principaux critères d'exclusion. Sont à l'origine de ces disparités, les différences de budget alloué dans chaque pays aux programmes de dépistage, l'organisation qui peut être régionale ou nationale (d'importantes différences au sein même d'un pays comme l'Espagne, la Belgique...), la pression des parties prenantes et des leaders d'opinion, l'existence ou non d'agences d'évaluation...

En fonction de l'expérience acquise et du partage d'expérience des pays européens, la Commission Européenne a établi en 2012 deux groupes de maladies pouvant être incluses dans un programme de DNN pour les pays qui veulent soit le mettre en place, soit l'élargir :

- Groupe I (avec un large consensus d'experts quant à l'intérêt du dépistage) : phénylcétonurie, hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie congénitale des surrénales, drépanocytose, mucoviscidose, déficit en MCAD, leucinose, acidémie glutarique de type 1, galactosémie ;
- Groupe II (avec un consensus moins important) : homocystinurie, tyrosinémie, acidémie iso-valérique, déficit immunitaire combiné sévère, déficit en vitamine B12, déficit en VLCHAD, acidémie glutarique de type 2 (GA II), CACT, CPTII, HMG, MCD, BKT, déficit en biotinidase (BIOT), infection à cytomégalovirus (CMV).

Malgré le cadre proposé par les experts européens en 2014 (11), les disparités affichées (Figure 1) montrent que les préconisations de la Commission Européenne n'ont pas été prises en compte. En Europe, le nombre et les maladies dépistées sont à ce jour très variables (Figure 1) (14, 15). Cette variabilité s'est accrue avec l'introduction de la spectrométrie de masse en tandem au cours des dernières années (15) car elle permet de dépister à partir d'une seule goutte de sang séchée sur le carton buvard entre 2 et 50 maladies métaboliques.

⁴ Éthiques : bénéficiaire du dépistage, acceptabilité du programme de dépistage par la famille et/ou les professionnels de santé.

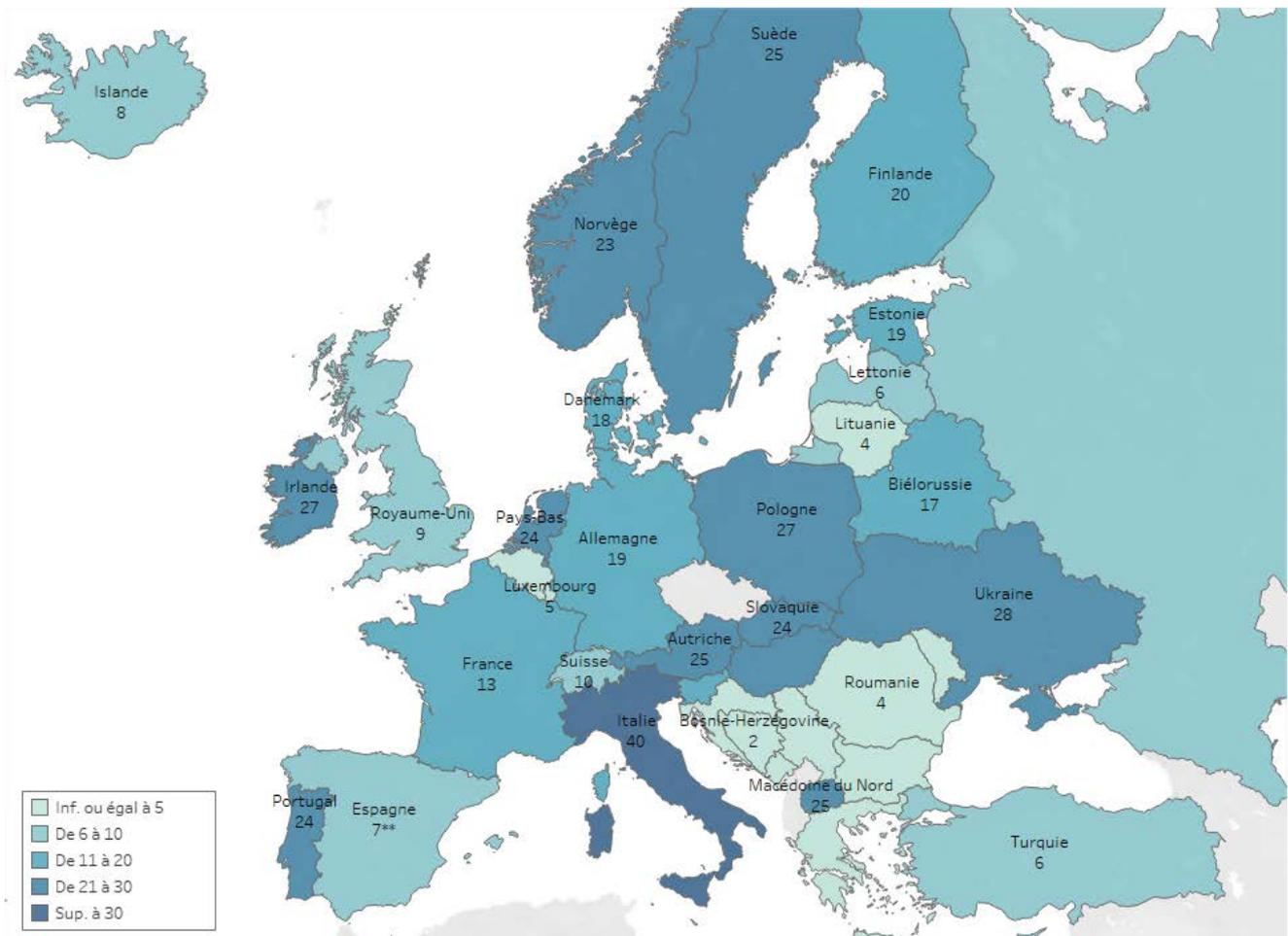


Figure 1: Cartographie du nombre de maladies rares dépistées dans les programmes nationaux en Europe

Produit d'après les données de Loeber *et al.*, 2021 (15) - **En Espagne, 26 études pilotes ou dépistages régionaux recensés

En 2019, un groupe de travail européen a été mis en place par EURORDIS, alliance non gouvernementale représentant 988 associations de patients atteints de maladies rares dans 74 pays.

L'objectif était de passer en revue les politiques et pratiques actuelles dans le domaine du dépistage néonatal dans les États membres et d'élaborer des principes pour harmoniser les programmes de dépistage néonatal, en vue d'optimiser les bénéfices et d'améliorer les résultats pour les nourrissons atteints de maladies rares. Après un processus de consultation impliquant des experts, des parties prenantes ainsi que des alliances nationales dans les pays d'Europe, des fédérations européennes et internationales de maladies rares et des membres d'EURORDIS, une synthèse a été publiée en janvier 2021 (16).

Cette prise de position comprend 11 principes clés sur le DNN, listés ci-après, parmi lesquels l'accent est porté sur les critères d'évaluation des maladies candidates :

- 1. Le dépistage doit permettre d'identifier les possibilités d'aider le nouveau-né et sa famille de la manière la plus large possible. En d'autres termes, le dépistage doit identifier les maladies pouvant donner lieu à une action, y compris les maladies pouvant bénéficier d'un traitement ;
- 2. Le DNN doit être organisé comme un système avec des rôles, des responsabilités, des obligations de rendre compte et des voies de communication clairement définies, intégré dans le système national de soins de santé et reconnu comme un mécanisme de diagnostic précoce des maladies exploitables dans le cadre du parcours de soins plus large ;

- 3. La famille du nouveau-né qui a été diagnostiqué par le biais du DNN doit recevoir un soutien psychologique, social et économique de la part de l'organisme de santé publique ;
- 4. Toutes les parties prenantes devraient être incluses dans les différentes étapes du processus du DNN ;
- 5. Une gouvernance transparente et solide est nécessaire pour étendre les programmes de DNN. Chaque pays/région du site pays/région doit disposer d'un processus transparent, indépendant, impartial et fondé sur des preuves pour décider quelles maladies sont couvertes par le programme de DNN ;
- 6. La gouvernance des programmes de DNN doit être explicite, complète, transparente et responsable devant les autorités nationales ;
- 7. Le processus d'évaluation de l'inclusion/exclusion de maladies dans les programmes de DNN doit être fondé sur les meilleures données disponibles, reflétant les données économiques en matière de santé mais ne doit pas être déterminé uniquement par l'économie de la santé ;
- 8. L'information et l'éducation de toutes les parties prenantes sur les maladies rares et l'ensemble du processus de DNN sont essentielles pour une mise en œuvre large et équitable des programmes de DNN ;
- 9. Des normes européennes concernant le calendrier, les méthodes de collecte d'échantillons, le suivi et les informations partagées avec les parents sont nécessaires pour garantir l'uniformité et la qualité tout au long du processus ;
- 10. Les échantillons de sang devraient être stockés dans des biobanques nationales à des fins de recherche tout en garantissant la protection et l'accès aux données ;
- 11. Les centres affiliés au réseau européen de référence (RER/ERN) devraient être intégrés dans les parcours de soins des différents systèmes de santé et devraient être considérés comme des partenaires privilégiés pour fournir des recommandations sur les politiques du DNN.

1.4. Comparaison des critères utilisés selon les pays

1.4.1. Critères généraux pris en compte

Les critères utilisés dans les principaux pays qui les décrivent sont présentés en Annexe 2 pour l'Europe et en Annexe 3 pour le reste du monde.

Les critères peuvent être regroupés par section : sous-groupe maladie, examen de dépistage, traitements et évaluation du programme de dépistage (efficacité, planification et implémentation, acceptabilité/éthique, balance risque-bénéfice).

Une étude (17) a comparé pour chaque sous-groupe, les similitudes et différences entre les pays pour lesquels une information a été trouvée. Les principaux résultats mis à jour sont décrits ci-après, complétés par les données disponibles collectées pour la Belgique (18, 19), l'Irlande (20) et la Norvège (21) :

1.4.1.1. Maladie

Les critères pris en compte pour la section « Maladie » sont les suivants (Tableau 2) :

- 1. Maladie candidate bien définie ;
- 2. Constituant un problème de santé publique important ;
- 3. Ayant une épidémiologie et une histoire naturelle bien décrites ;
- 4. Détectable à un stade latent avec des marqueurs bien identifiés ;

- 5. Dont les interventions de prévention coût-efficaces (tant que réalisables) ont été mises en place ;
- 6. Dont les profils cliniques des porteurs de mutations identifiés sont bien décrits ;
- 7. Fréquente en pratique clinique.

Tableau 2 Comparaison des critères utilisés selon les pays concernant la « maladie » (17-21)

Critères	W&J	UE	All	Au	Bel	Ca	Da	Es	Fi	Fr	Ir	It	PB	Nor	NZ	Su	UK	US
1			x			x	x		x	x				x	x	x		X
2	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x	x	X
3	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x		x	x	X
4	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x		x	x	X
5								x		x	x						x	
6											x						x	
7						x												X

W&J : Wilson et Jungner ; All : Allemagne ; Au : Australie ; Bel : Belgique ; Ca : Canada ; Da : Danemark, Fi : Finlande ; Fr : France ; Ir : Irlande ; It : Italie ; PB : Pays Bas ; Nor : Norvège ; NZ : Nouvelle Zélande ; Es : Espagne ; Su : Suède ; UK : Angleterre, US : États-Unis ; UE : Union Européenne

Les critères les plus souvent pris en compte sont le fait d'être une pathologie « importante en termes de santé publique », « avec une histoire naturelle bien définie » et « détectable à un stade latent ou précoce ». De plus, pour définir ces critères, certains sous-critères sont précisés. Ainsi, pour le critère 2 « problème important de santé publique », la France demande la documentation du fardeau (notamment incidence et prévalence), la morbidité/mortalité et l'impact socio-économique. La plupart des pays n'ont pas cette exigence, l'incidence/prévalence ne devant être précisées qu'au Canada, en Finlande, et aux Etats-Unis.

1.4.1.2. Examen de dépistage

Les critères pris en compte pour la section « Examen de dépistage » sont les suivants (Tableau 3) :

- 1. Performance de l'examen (caractérisée par certains des sous-critères suivants) :
 - 1a. Simple,
 - 1b. Précis,
 - 1c. Sensible/spécifique,
 - 1d. Valeur prédictive positive (VPP) élevée,
 - 1e. Validé,
 - 1f. Non dangereux (*safe test*),
 - 1g. Fiable et reproductible,
 - 1h. Efficace,
 - 1i. Utilisable à grande échelle ;
- 2. Acceptabilité par la population ;
- 3. Seuils de détection bien définis ;
- 4. Politique de divulgation des résultats du dépistage établie en amont pour les individus avec :
 - 4a. Un test positif, à compléter par des analyses pour établir un diagnostic et déterminer un traitement,
 - 4b. Un résultat négatif y compris pour leur fournir l'information,

- 4c. Un résultat intermédiaire ou indéterminé ;
- 5. Si l'examen ne couvre pas la recherche de toutes les mutations (cas de la mucoviscidose), l'information sur le sous-groupe de mutations concernées par le test doit être fournie.

Tableau 3 Comparaison des critères utilisés selon les pays concernant le « test » (17-21)

Critères	W&J	UE	All	Au	Bel	Ca	Da	Es	Fi	Fr	Ir	It	PB	Nor	NZ	Su	UK	US
1	x		x				x		x		x			x	x	x		
1.a							x	x		x	x						x	
1.b						x	x				x						x	X
1.c		x		x		x												X
1.d		x		x			x		x									
1.e				x			x	x	x	x	x						x	
1.f				x			x	x			x						x	
1.g								x		x	x		X					
1.h							x	x										
1.i																	x	
2	x	x		x			x	x	x	x	x		X			x	x	
3				x							x						x	
4																		
4.a		x		x			x	x		x							x	
4.b				x														
4.c																		
5								x			x						x	

W&J : Wilson et Jungner ; All : Allemagne ; Au : Australie ; Bel : Belgique ; Ca : Canada ; Da : Danemark, Fi : Finlande ; Fr : France ; Ir : Irlande ; It : Italie ; PB : Pays Bas ; Nor : Norvège ; NZ : Nouvelle Zélande ; Es : Espagne ; Su : Suède ; UK : Angleterre, US : États-Unis ; UE : Union Européenne

Concernant l'examen, sa « performance » et son « acceptabilité » par la population sont les critères les plus utilisés.

1.4.1.3. Traitement

Les critères pris en compte pour la section « Traitement » sont les suivants (Tableau 4) :

- 1. Traitement efficace ou intervention qui apporte un bénéfice en termes de morbidité, mortalité, améliore qualité de vie ou modifie le cours de la maladie si détection précoce (deux sous-critères utilisés)
 - 1a. L'intervention précoce présente un avantage par rapport au traitement tardif,
 - 1b. L'intervention a un effet sur des manifestations intermédiaires de la maladie quand elle est détectée tôt ou par dépistage à la naissance ;
- 2. Il existe un traitement accepté par le corps médical et la population ;
- 3. Le traitement doit être disponible ;
- 4. Le traitement doit être accessible ;

- 5. L'organisation du système de santé garantit l'accès à un traitement approprié pour tous les individus (définis comme ciblés par le dépistage par les autorités),
 - 5a. Il existe des guides pour la gestion des patients à haut risque de développer la maladie) ;
- 6. La prise en charge clinique de la maladie sera mise en place auprès de la communauté médicale avant de mettre en place le dépistage généralisé.

Tableau 4 Comparaison des critères utilisés selon les pays concernant le « traitement » (17-21)

Critères	W&J	UE	All	Au	Ca	Bel	Da	Es	Fi	Fr	Ir	It	PB	Nor	NZ	Su	UK	US
1		X	x	x	x	x	x			x	x			x	X	x	x	
1.a		X				x		x		x	x	x		x		x	x	X
1.b																		X
2	x	X		x			x		x		x		X			x		
3		X		x											X		x	
4		X		x											X			
5	x	X		x			x	x		x			X				x	
5.a				x														
6								x			x						x	

W&J : Wilson et Jungner ; All : Allemagne ; Au : Australie ; Bel : Belgique ; Ca : Canada ; Da : Danemark, Fi : Finlande ; Fr : France ; Ir : Irlande ; It : Italie ; PB : Pays Bas ; Nor : Norvège ; NZ : Nouvelle Zélande ; Es : Espagne ; Su : Suède ; UK : Angleterre, US : États-Unis ; UE : Union Européenne

L'existence d'un traitement « efficace », « accepté par la population » et dont l'organisation du système de santé permet qu'il soit « disponible pour tous » sont les trois critères les plus analysés par les différents pays.

Concernant le programme de dépistage en lui-même, les critères ont été comparés à travers l'efficacité, l'efficience, la planification/mise en place, l'acceptabilité /éthique, et la balance bénéfice/risque.

1.4.1.4. Efficacité et efficience du programme

Les critères pris en compte pour la section « Efficacité et efficience du programme » sont les suivants (Tableau 5) :

1. Il existe des preuves solides que le dépistage soit efficace pour réduire la morbidité et la mortalité sur la base des trois sous-critères, ci-dessous, à savoir les données disponibles issues :
 - 1a. Des essais randomisés contrôlés de haute qualité,
 - 1b. D'études expérimentales,
 - 1c. D'essais de bonne qualité pour évaluer la performance de l'examen ;
2. Rapport différentiel coût-résultat (RDCR) du programme établi :
 - 2a. Les options alternatives pour prendre en charge la maladie ont été prises en compte/évaluées.

Tableau 5 Critères utilisés selon les pays concernant « l'efficacité et efficience du programme de dépistage » (17-21)

Critères	W&J	UE	All	Au	Bel	Ca	Da	Es	Fi	Fr	Ir	It	PB	Nor	NZ	Su	UK	US
1		x	x	x		x	x	x	x	x	x		x		x	x		X
1.a											x				x		x	
1.b		x																
1.c																	x	
2	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	X
2.a		x								x	x						x	

W&J : Wilson et Jungner ; All : Allemagne ; Au : Australie ; Bel : Belgique ; Ca : Canada ; Da : Danemark, Fi : Finlande ; Fr : France ; Ir : Irlande ; It : Italie ; PB : Pays Bas ; Nor : Norvège ; NZ : Nouvelle Zélande ; Es : Espagne ; Su : Suède ; UK : Angleterre, US : États-Unis ; UE : Union Européenne

L'efficience du programme, figurant parmi les critères de Wilson et Jungner, semble être plus utilisée que le critère lié à l'existence de preuves scientifiques sur l'efficacité, qui ne figure pas dans les critères historiques.

1.4.1.5. Planification/mise en place du programme

Les critères pris en compte pour la section « Planification/mise en place du programme » sont les suivants (Tableau 6) :

- 1. Le programme répond à un besoin reconnu de santé publique ;
- 2. Les objectifs, les rôles et responsabilités, les bénéfices en santé attendus et le coût de l'investissement sont bien définis ;
- 3. La population cible du dépistage est bien identifiée ;
- 4. Les valeurs et préférences du sujet à dépister sur le programme sont à considérer ;
- 5. Le programme de dépistage doit être un processus continu et se renouveler à intervalles réguliers prédéfinis ;
- 6. La pression de la société doit être anticipée pour pouvoir répondre aux questions potentielles (telles que l'élargissement des critères d'éligibilité, l'augmentation de la sensibilité du processus...).

Tableau 6 Comparaison des critères utilisés selon les pays concernant « la planification et mise en place du dépistage » (17-21)

Critères	W&J	UE	All	Au	Bel	Ca	Da	Es	Fi	Fr	Ir	It	PB	Nor	NZ	Su	UK	US
1				x							x		x					
2		x		x	x						x		x					
3		x		x					x		x		x					
4						x		x										
5	X	x	x	x		x	x			x			x	x	x	x	X	
6																		

W&J : Wilson et Jungner ; All : Allemagne ; Au : Australie ; Bel : Belgique ; Ca : Canada ; Da : Danemark, Fi : Finlande ; Fr : France ; Ir : Irlande ; It : Italie ; PB : Pays Bas ; Nor : Norvège ; NZ : Nouvelle Zélande ; Es : Espagne ; Su : Suède ; UK : Angleterre, US : États-Unis ; UE : Union Européenne

Peu de pays s'intéressent aux aspects 1, 2 et 3, pourtant essentiels dans la mise en place opérationnelle du programme de dépistage. L'item le plus utilisé est « Le programme de dépistage doit être un processus continu et se renouveler à intervalles réguliers prédéfinis ».

1.4.1.6. Suivi et contrôle qualité

Les critères pris en compte pour la section « Suivi et contrôle qualité » sont les suivants (Tableau 7) :

- 1. Élaboration d'un plan de suivi, et évaluation du programme de DNN pour connaître le nombre de personnes dépistées, calculer le pourcentage de la population qui y participe, ainsi que la qualité technique du diagnostic et du traitement ;
- 2. Élaboration d'un nombre d'indicateurs standards pour garantir la qualité du dépistage et minimiser ses risques.

Tableau 7 Comparaison des critères utilisés selon les pays concernant « le suivi et le contrôle qualité » (17-21)

Critères	W&J	UE	All	Au	Bel	Ca	Da	Es	Fi	Fr	Ir	It	PB	Nor	NZ	Es	Su	UK	US
1		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x		x	x	x	x	X
2		x		x		x	x	x	x	x	x	x	x			x		x	x

W&J : Wilson et Jungner ; All : Allemagne ; Au : Australie ; Bel : Belgique ; Ca : Canada ; Da : Danemark, Fi : Finlande ; Fr : France ; Ir : Irlande ; It : Italie ; PB : Pays Bas ; Nor : Norvège ; NZ : Nouvelle Zélande ; Es : Espagne ; Su : Suède ; UK : Angleterre, US : États-Unis ; UE : Union Européenne

La plupart des pays ont mis en place des plans de suivi et d'évaluation du programme, y compris les indicateurs pour garantir la bonne qualité du dépistage.

1.4.1.7. Acceptabilité et aspects éthiques

Les critères pris en compte pour la section « Acceptabilité et aspects éthiques » sont les suivants (Tableau 8) :

- 1. L'ensemble du programme (test, diagnostic, traitement, intervention) est cliniquement acceptable par les professionnels de santé et par la population ;
- 2. L'ensemble du programme (test, diagnostic, traitement, intervention) est éthiquement acceptable par les professionnels de santé et la population ;
- 3. Les principes d'autonomie et de confidentialité doivent être garantis ;
- 4. L'accès au dépistage doit être garanti pour toute la population ;
- 5. Une information éclairée doit être délivrée pour expliquer les conséquences du dépistage de la maladie recherchée, et de son traitement/prise en charge afin que le patient puisse donner son consentement ;
- 6. Le DNN ne se justifie que s'il y a un bénéfice « direct » pour l'enfant. Dans le cas contraire, le dépistage devra être reporté jusqu'à ce que l'enfant soit en âge de décider par lui-même ;
- 7. Dans le cas d'un dépistage consistant en la recherche d'une mutation, le programme de dépistage devra être accepté par tous les individus qui sont porteurs potentiels de la maladie.

Tableau 8 Comparaison des critères utilisés selon les pays concernant « l'acceptabilité et les aspects éthiques » (17-21)

Critères	W&J	UE	All	Au	Bel	Ca	Da	Es	Fi	Fr	Ir	It	PB	Nor	NZ	Su	UK	US
1					x			x			x				x	x	x	
2							x	x	x			x			x	x	x	
3		x		x						x			x					
4		x		x		x				x		x	x	x	x	x		
5		x		x			x		x	x	x	x	x		x	x	x	
6		x													x			
7																	x	

W&J : Wilson et Jungner ; All : Allemagne ; Au : Australie ; Bel : Belgique ; Ca : Canada ; Da : Danemark, Fi : Finlande ; Fr : France ; Ir : Irlande ; It : Italie ; PB : Pays Bas ; Nor : Norvège ; NZ : Nouvelle Zélande ; Es : Espagne ; Su : Suède ; UK ; Angleterre, US : États-Unis ; UE : Union Européenne

Ces notions d'acceptabilité et d'aspects éthiques ne sont pas abordés en Allemagne et aux États-Unis.

En conclusion, même si les pays diffèrent sur la façon d'analyser les sous-critères, les critères généraux (maladie, traitement, examen de dépistage...) sont tous abordés. La grille d'analyse des critères, la méthodologie de travail et le suivi des programmes ne sont pas identiques d'un pays à l'autre. Il est donc très difficile de comparer les programmes entre eux.

Cependant, les critères utilisés dans l'ensemble des pays sont issus de ceux initialement proposés par Wilson et Jungner ; ils renvoient donc aux mêmes questionnements.

1.4.2. Critères éthiques : la notion du bénéficiaire

Dans l'élaboration de ses recommandations de santé publique, et en particulier lorsqu'elles concernent le DNN, la HAS est régulièrement confrontée à des questions éthiques (1, 2, 22).

L'évaluation des aspects éthiques ne relève pas d'une mission réglementaire. La HAS n'est pas habilitée à déterminer l'ordre des priorités de la société en rendant un avis au sujet d'une question éthique générale. Cependant, elle doit tenir compte des dimensions médicales, économiques, organisationnelles, ainsi que des enjeux éthiques associés à l'intervention évaluée dans le cadre de l'élaboration de ses recommandations.

Le DNN vise la prévention des risques de complications d'une maladie grave et la prise en charge précoce du handicap de l'enfant. Parmi l'ensemble des critères utilisés pour évaluer les maladies à intégrer aux programmes de DNN, celui relatif au « bénéfice direct pour l'enfant » est loin d'être communément établi dans l'ensemble des pays pris en compte (Tableau 9).

- Les débats éthiques sur le DNN se sont d'abord fondés sur une perspective exclusive, celle du nouveau-né directement concerné par la pathologie, sans que d'autres positions, intérêts et valeurs ou exigences ne soient réellement pris en compte. Pourtant, s'interroger uniquement sur les conséquences pour l'enfant relève d'une approche de la question qui, bien qu'essentielle, n'en est pas moins incomplète. En particulier, il est difficile de ne pas prendre en considération le point de vue des parents, de la famille et de la société dans toute leur complexité.

Une comparaison internationale, portant sur les facteurs ayant influencé l'extension du programme de dépistage (23), a tout particulièrement exploré la notion de bénéficiaire du dépistage en analysant les recommandations disponibles en Allemagne, Australie, Canada, Danemark, États-Unis, Nouvelle-Zélande et au Royaume-Uni (ayant une longue expérience en DNN).

Si l'on considère que la notion de « bénéficiaire » fait référence à un individu qui bénéficiera directement d'une intervention précoce, avant même la survenue de symptômes, l'enfant est le seul bénéficiaire avec un impact direct sur sa morbidité/mortalité.

Si la notion de « bénéficiaire » renvoie à un individu ou groupe de personnes qui pourra bénéficier indirectement du DNN d'une maladie, il pourra s'agir de l'enfant, la famille et/ou la société.

C'est notamment le cas lorsque le dépistage vise aussi à réduire l'errance diagnostique, à aider la famille à se préparer à l'apparition des symptômes de la maladie, ou à réfléchir à la planification du projet parental à l'avenir (conseil génétique) : la famille est alors un bénéficiaire du DNN.

Si certains pays indiquent que la mise en place d'un DNN doit prioriser le bénéfice direct pour l'enfant avant de considérer les bénéfices pour la famille, d'autres pays mettent l'accent sur la famille en tant que bénéficiaire du dépistage. Par exemple, les États-Unis, la Nouvelle-Zélande, les Pays-Bas et le Québec ont intégré le bénéfice pour l'enfant et la famille dans leur processus décisionnel. (14, 18, 19, 24-32) (Tableau 9).

La société pourrait être également considérée comme bénéficiaire indirect si le fardeau de la maladie est réduit grâce à une diminution des coûts des soins de santé et une augmentation des chances que l'enfant (adulte en devenir) puisse être un membre productif contribuant à la société, et/ou si le dépistage de cette maladie permet d'augmenter les connaissances sur les maladies rares. Le critère de bénéfice pour la société ne fait pas consensus. L'Espagne affiche clairement que le premier bénéficiaire doit être l'enfant, tout en précisant qu'un bénéfice pour la famille et la société peut être considéré en seconde intention.

Tableau 9 Bénéficiaire du programme de dépistage par pays

Bénéficiaire	Enfant	Enfant et Famille	Enfant + Famille + Société
Pays/région	Allemagne	États-Unis	Espagne (33)
	Danemark	Nouvelle Zélande	Australie
	Ontario (Canada)	Pays Bas	
	Royaume-Uni	Québec (Canada)	

Lors d'évaluations antérieures menées pour d'autres pathologies, comme celle de l'extension du DNN au déficit en MCAD (22), la HAS avait retenu la notion de bénéfice substantiel pour la santé du nouveau-né :

- Le DNN doit viser en premier lieu l'intérêt du nouveau-né ;
- L'intérêt des familles, celui des professionnels de santé et celui de la société sont dans l'ensemble d'une importance secondaire ;
- Les bénéfices du dépistage sont d'abord liés à la santé. Ils doivent être substantiels et clairement établis par une réduction de la morbi-mortalité ;
- Les bénéfices peuvent également être « indirects » (par exemple en évitant l'errance diagnostique).

Cette évaluation a rapporté trois principaux conflits de valeur :

- Un conflit potentiel entre l'impact positif du dépistage sur l'amélioration de la prise en charge des enfants chez qui un déficit en MCAD a été diagnostiqué et les conséquences délétères de la détection de faux positifs ou de la détection de formes asymptomatiques et paucisymptomatiques ;
- L'impact potentiel que le dépistage aurait sur d'autres individus que l'enfant ciblé par le dépistage, tels que ses parents, sa famille ou la collectivité tout entière ;
- Les enjeux éthiques associés à la conservation des buvards et leur utilisation à d'autres fins que le dépistage.

La position de la HAS consistant à viser en premier lieu l'intérêt de l'enfant et accorder une importance secondaire à l'intérêt des familles a été maintenue lors des évaluations qui ont suivi celle du MCAD, notamment celles relatives aux erreurs innées du métabolisme et du DICS (1, 2).

En synthèse

Des programmes de DNN ont été mis en place au début des années 1970 dans plusieurs pays avec des maladies très variables sur leur nombre et leur nature. Ainsi, plusieurs constats sont dressés :

- Il n'existe **pas de consensus international** ni européen, malgré de nombreux efforts, sur le choix de maladies à intégrer dans les programmes de dépistage ;
- Les critères d'évaluation de Wilson et Jungner définis en 1968 ne sont en pratique qu'un **socle « historique »**, ayant été conçu pour le dépistage au sens large et qu'il a fallu adapter au DNN. Même si les pays diffèrent sur la façon d'évaluer les maladies, il y a une convergence des critères retenus car les réflexions portent en général sur les mêmes aspects : données épidémiologiques, performances des examens, disponibilité du traitement, dépistage en temps utile, enjeux éthiques, économiques, sociaux, organisationnels ;
- L'utilisation de ces critères dans le processus de décision n'est pas figée. Les critères ont pu évoluer dans chaque pays pour être enrichis, précisés, et adaptés à chaque contexte (politiques de santé publique).

La notion de « bénéficiaire » fait débat. En plus de considérer le bénéfice direct du dépistage apporté au nouveau-né, certains pays prennent en considération un bénéfice indirect sur la famille, voire sur la société au regard notamment d'un argument relatif au coût des soins en cas de maladie non dépistée. Malgré le risque de stress ou d'anxiété lié au DNN, la majorité des parents y est favorable, considérant que c'est dans l'intérêt de l'enfant (traitement précoce efficace, notamment) (34).

En France, le bénéfice individuel de l'enfant est un élément déterminant dans le processus décisionnel .

1.5. Méthodes d'évaluation des critères et de priorisation des maladies candidates selon les pays

Au-delà des critères révisés, les méthodes d'analyse pour évaluer la pertinence de l'introduction de nouvelles maladies aux programmes de dépistage sont très variées (revues systématiques de la littérature, modélisations, développement de consensus d'experts, études pilotes) et n'aboutissent pas aux mêmes conclusions.

Les principales méthodes de travail sont les revues systématiques de la littérature, et les évaluations complètes du type « évaluation de technologie de santé » (*Health Technology Assessment*, HTA (17)). Dans chaque pays, la révision et la synthèse complète des niveaux de preuve est faite par un corps indépendant (cf. Tableau 10) (14, 17, 23).

Pour réaliser l'évaluation, certains pays développent un guide méthodologique spécifique, comme la France (10), le Danemark, les Etats-Unis, tandis que d'autres s'appuient sur la méthode « GRADE » (Canada, Suède) (14, 17).

En général, une information détaillée sur le niveau de preuve disponible est présentée, suivie d'une intervention d'experts qui discutent des critères à retenir, du niveau d'évidence et du poids accordé à chacun d'entre eux. Quelques pays comme la France (1), les Etats-Unis, le Canada/Québec (31, 35, 36) et la Belgique (18, 19) utilisent des analyses multicritères avec le calcul des scores (cf. Annexe 5).

La plupart des pays utilisent une combinaison de différentes méthodes sur lesquelles repose le niveau de preuve.

Les seuls pays qui prennent en compte les résultats issus d'essais randomisés contrôlés sont ceux du Royaume-Uni (37, 38), qui s'appuient sur les mises à jour Cochrane, réalisées régulièrement, pour s'assurer que le niveau de preuve reste élevé et soit régulièrement actualisé, comme cela a été le cas pour l'homocystinurie (HCY) (39).

L'Allemagne (40) et les Pays bas (41-43) ne communiquent pas sur les niveaux de preuve demandés.

Enfin, les recommandations divergent aussi, et elles peuvent avoir différentes formulations. Au Royaume-Uni, quand le dépistage d'une maladie n'est pas recommandé, c'est l'élaboration d'un guide de pratique clinique qui sera réalisée voire la mise en place d'une étude pilote à grande échelle (pour l'évaluation du dépistage du DICS par exemple). Aux Etats-Unis, où les maladies sont classées en utilisant une grille de critères, celles qui sont le mieux notées sont recommandées, et les autres sont régulièrement révisées (44-53). Aux Pays-Bas, des études pilotes sont aussi mises en place si le rapport entre le coût du dépistage et son bénéfice clinique n'est pas clairement établi avant d'inclure une/des maladie(s) dans le programme de DNN.

Tableau 10 Méthodologie employée pour conduire l'évaluation et la synthèse des données

Pays	Parties prenantes	Type d'étude	Cadre de travail	Évaluateur	Évaluation/ Niveau de preuve	Assurance qualité
Allemagne	Oui	HTA	Questionnaire adressé aux parties prenantes	Joint Federal Committee (G-BA)	ECR privilégié	IQWiG, Agence HTA allemande
Angleterre	Oui	RS	Critères	Experts et/ou institutions	Décidé par l'évaluateur	Consultation publique (individus, organisations)
Australie	Oui	RL	Critères/ questions formulées par GT	Standing Committee on Screening (SCoS)	NR	Conseil consultatif du ministère de la santé australien (AHMAC)
Canada Québec	Oui	HTA	GT, cadre analytique et questions clés avec des partenaires	Institut National d'excellence en santé et en services sociaux INESSS	GRADE	Revue par des pairs
Danemark	Oui	RS	GT, Critères, dans les dimensions du modèle HTA	Danish Center for Health Technology Assessment	Guides spécifiques danois	Partenaires, parties prenantes et pairs
Espagne	Oui	RS/HTA	Critères	Experts et agences HTA	NR	Ministre de la Santé
Etats-Unis	Oui	RS	EPC, GT élabore cadre analytique et questions clés	Advisory Com. Heritable Disorders in Newborn and Children, ACHDNC, ACMG	Questions validité interne et externe	Experts, partenaires responsables de soins, révision par les pairs
Finlande	NR	HTA	Critères dans le cadre du dépistage	Finnish Office of Health Technology Assessment	NR	NR
France	Oui	RS et modélisation	Critères	Haute Autorité de Santé	Guide ANAES 2004	GT, audition d'experts et parties prenantes
Irlande	Oui	RL	Critères	National Screening Advisory Committee (NSAC)		
Italie	Oui	HTA	Critères / GT	Nat. Agency Regional Health services (AGENAS)	NR	NR
Norvège	NR	NR	Critères	Nyfødtscreeningen, Département du DNN	NR	NR
Nouvelle Zélande	Oui	RL	Critères	National Health Committee	NR	Révision par des pairs externes
Pays bas	Oui	HTA, RS	Critères	Health Council of the Netherlands	Modèle HTA	Comité permanent d'experts
Suède	Oui	RS/HTA	Critères	GT et Swedish Council on HTA	GRADE	Service dépistage, et autorités de santé

ECR : études contrôlées randomisées ; EPC : centres de pratique fondés sur des données probantes ; GRADE : *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* ; HTA : évaluation des technologies de santé ; HAR : rapport d'évaluation en santé ; GT groupe de travail ; NR : non renseigné ; RL : Revue de la littérature ; RS : revue systématique.

Pour évaluer l'inclusion d'une nouvelle maladie, les méthodologies d'évaluation sont différentes (analyse de la littérature, évaluations de type HTA, études pilotes). De manière générale, même à niveau de preuve égal, du fait des enjeux éthiques, légaux et sociétaux dans les pays ayant différents systèmes de santé, les décisions sur les maladies à inclure dans les programmes de DNN restent hétérogènes.

Processus décisionnel par analyse multicritère

Le processus peut reposer uniquement sur une évaluation de méthodologie classique avec revue systématique de la littérature, évaluation des technologies de santé (14), consensus d'expert, études pilotes...). Mais dans certains pays, l'analyse multicritère repose de plus sur une grille de décision, voire sur une pondération explicite des critères. En effet, à la complexité de l'utilisation des différents critères, s'ajoute le fait que dans le cas des maladies rares, les critères peuvent avoir un poids différent. Il peut alors être décidé de pondérer l'incidence de la maladie ou la disponibilité d'un traitement par exemple.

Différents exemples d'analyse multicritère sont présentés en Annexe 4 concernant l'utilisation des grilles (sans pondération des critères), et en Annexe 5 pour des exemples d'analyses multicritères (avec pondération) menées aux États-Unis (54), Québec (31) et Belgique (18) pour évaluer plusieurs maladies en même temps.

La méthode déployée aux États-Unis n'a été utilisée qu'une fois, en 2006, pour décider des maladies à inclure au moment de l'extension importante du programme de dépistage. Au Québec et en Belgique, les méthodes proposées n'ont pas été retenues. Ces pays ont conduit depuis des HTA classiques.

En synthèse

La plupart des pays s'appuient sur une combinaison de différentes méthodologies fondées sur le **niveau de preuve**.

Les critères utilisés par la HAS, issus du guide produit par l'ANAES en 2004, sont toujours d'actualité. Ils sont robustes, détaillés et comparables à ceux employés ailleurs.

L'apport des grilles ou des analyses multicritères dans le cadre de maladies rares demeure limité en raison des contraintes liées à la disponibilité des données et à leur comparaison.

2. Modalités d'évaluation recommandées par la HAS

Pour rappel, afin d'élaborer ses recommandations, la HAS s'appuie le plus souvent sur un groupe de travail multidisciplinaire. Pour la réalisation de ses travaux, la HAS fait systématiquement appel à des contributions externes : experts professionnels et/ou usagers, parties prenantes, équipes académiques et de terrain. Les profils des contributeurs et les types de contribution sont adaptés aux travaux et à leur finalité.

La HAS exerce ses missions avec impartialité et indépendance. Le respect des règles déontologiques⁵ de l'institution par les experts est indispensable pour garantir la qualité des expertises et maintenir une relation de confiance avec les publics. Le rôle des experts d'un groupe de travail (GT), leur engagement et les modalités de sélection sont détaillés sur le site de la HAS et sont régulièrement mis à jour (https://www.has-sante.fr/jcms/r_1482317/en/contribuer-aux-travaux-de-la-has#toc_1_8).

Tous les participants aux travaux de la HAS sont soumis à une déclaration publique d'intérêt. Pour éviter que les liens d'intérêts de personnes participant à certaines activités de la HAS ne conduisent à des conflits d'intérêts pour ces activités, dont les conséquences peuvent être graves pour la sécurité sanitaire et la santé publique, ces liens doivent être transparents, pour la HAS et pour le public. C'est pourquoi la loi a rendu obligatoire une déclaration publique des liens d'intérêt de toute nature pour les personnes apportant de manière permanente ou temporaire leur concours à la HAS. La déclaration d'intérêts est faite selon des modalités prévues par les textes réglementaires et précisées dans le « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts »⁶.

Dans le cadre du programme de DNN, le déontologue de la HAS a défini comme un lien d'intérêt « majeur » le fait pour un expert :

- De faire partie du Comité National de Pilotage du Dépistage Néonatal (CNPDN) ;
- De travailler sur certains examens biologiques de dépistage néonatal ou ayant reçu un financement par des entreprises commercialisant ces produits.

Si la constitution d'un GT est possible, pour le dépistage néonatal, sont en général associés : des pédiatres, des médecins généralistes, des sages femmes, des spécialistes de la pathologie étudiée, des généticiens, des éthiciens, des méthodologistes, des spécialistes de santé publique, des biochimistes, des spécialistes du dépistage néonatal. Le périmètre de travail peut être étendu à des spécialistes européens et francophones (y compris canadiens).

La relecture de travaux par un groupe de personnes n'ayant pas fait partie du GT est encouragée. Les derniers travaux de la HAS en matière du DNN ont été relus par des évaluateurs de l'Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux (INESSS) du Québec.

Considérant les éléments d'analyse des chapitres précédents, à savoir, les critères de Wilson et Jungner (9) et ceux des autres pays, les critères définis par l'ANAES sont toujours valides, mais ils nécessitent une adaptation aux maladies rares à évaluer dans le cadre du DNN.

La HAS a publié plusieurs recommandations en santé concernant le DNN (1-3, 22, 55-58).

⁵ Chaque expert doit intervenir dans le respect des règles d'impartialité et d'indépendance de l'institution. En acceptant de participer aux travaux de la HAS, les experts sont soumis à un certain nombre de principes qui relèvent de l'obligation de confidentialité (secret et discrétion professionnels), de l'obligation de loyauté et du devoir de réserve.

⁶ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf

L'objectif de l'évaluation est de pouvoir renseigner la pertinence du dépistage de la maladie évaluée, le bénéfice individuel pour l'enfant dépisté, l'existence d'un traitement (pharmacologique ou une prise en charge adaptée), la disponibilité d'un examen de dépistage performant (sensible, spécifique) et l'impact en santé publique de l'ajout de la maladie au programme de DNN.

Pour certaines évaluations, il a été nécessaire de mener une analyse d'efficacité avec modélisation des différentes stratégies envisagées (22) ou *via* une analyse de la littérature (2).

Par ailleurs, la HAS s'est employée dans ces différents travaux à émettre des recommandations en ce qui concernait l'organisation des soins (par exemple, limitation et concentration du nombre de centres de dépistage qui devaient réaliser un nombre minimal d'examens de dépistage afin d'assurer une bonne qualité d'analyse et d'interprétation de leurs résultats (22), mise en place d'un outil de suivi et évaluation (2).

Enfin, une méthode d'analyse décisionnelle originale a été publiée (1) en janvier 2020 par la HAS. Elle visait, sur la base d'une évaluation multicritère, à aider à la prise de décision sur l'intérêt d'étendre le programme de DNN aux erreurs innées du métabolisme (EIM) pouvant être dépistées par spectrométrie de masse en tandem (MS/MS).

C'est sur la base de cette évaluation, permettant de vérifier la faisabilité et l'utilisation de cette méthode d'analyse décisionnelle multicritère, que la HAS émet des recommandations relatives aux critères permettant d'intégrer de nouvelles maladies au programme national.

2.1. Critères d'évaluation

Dans le cadre de maladies rares, il est décidé de pouvoir renseigner des critères majeurs, d'importance égale les uns par rapport aux autres, qui permettront de fonder l'argumentaire (cf. Tableau 11).

Tableau 11 Six critères majeurs à évaluer pour les maladies à inclure dans le programme de DNN

Critères Majeurs	Description
1.Histoire naturelle	Description des différentes manifestations de la maladie et de leur évolution au cours du temps en l'absence de tout traitement. L'histoire naturelle est une composante majeure de l'épidémiologie descriptive et seules les études en population générale fournissent des données fiables pour faire le lien entre génotype et phénotype, une variabilité inter-individuelle, sur l'évolution de la maladie, les facteurs prédictifs de l'évolution, la morbidité et la mortalité associées. Dans le cadre des maladies rares évaluées ici, il faudra tenir compte des données des registres (européens si absence de registres nationaux) et des cas cliniques.
2.Information en temps utile	Il est primordial que le résultat de l'examen soit disponible avant l'apparition des symptômes caractéristiques ou graves de la maladie afin de prévenir des tableaux cliniques pouvant être irréversibles.
3.Gravité	Il s'agit de la gravité de la maladie en l'absence de traitement (évolution naturelle), y compris les séquelles (neurologiques par exemple) et handicaps, la perte de qualité de vie et la mortalité.
4.Efficacité du traitement	Un bénéfice clinique démontré de ce dépistage et donc d'un diagnostic précoce par rapport à un diagnostic tardif devrait idéalement être démontré. Dans le cadre des maladies rares, nous ne disposons pas toujours d'études cliniques contrôlées et la plupart de données sur l'efficacité des traitements proviennent d'études observationnelles. Il y a quelques séries de cas qui permettent de comparer l'évolution des cas repérés par DNN aux cas repérés par l'observation de symptômes. Le traitement (pas nécessairement pharmacologique, mais par exemple un régime adapté...), peut s'avérer efficace pour éviter les séquelles graves de troubles du développement intellectuel ou le retard de croissance, mais ne permet peut-être pas d'éviter toutes les complications (risque de décompensation métabolique). Dans certaines pathologies, il ne peut pas être affirmé que le bénéfice clinique d'un traitement précoce est démontré. Dans les cas de traitements pharmacologiques validés, il faudra attendre quelques années pour démontrer le bénéfice clinique d'un dépistage précoce ayant conduit au traitement.
5.Bénéfice individuel de l'intervention précoce	Le DNN doit viser en premier lieu l'intérêt du nouveau-né. Les bénéfices sont d'abord liés à la santé, à l'amélioration de la qualité de vie, et doivent être substantiels et clairement établis par une réduction de la morbi-mortalité. La diminution de l'errance diagnostique est un bénéfice individuel direct et un bénéfice pour la famille. L'intérêt des familles, celui des professionnels de santé et celui de la société sont, dans l'ensemble, d'une importance secondaire.
6.Performance de l'examen	La performance de l'examen est mesurée par les indicateurs classiques de sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative. Elle dépend de plusieurs facteurs, dont la prévalence de la maladie dans la population (ici parfois inconnue), le choix d'un ou de plusieurs marqueurs et du seuil de positivité, la présence ou l'absence du marqueur d'intérêt dans l'échantillon au moment du prélèvement, et la quantité de sang sur le buvard et les conditions de sa manipulation. Un examen performant devra reposer sur l'existence d'un marqueur bien défini, idéalement très sensible et spécifique. Un tableau résumera les articles trouvés, et présentera le nombre de naissances analysées, le nombre de tests de dépistage positifs, le nombre de vrais positifs, la prévalence de la maladie, la valeur prédictive positive, la spécificité de l'examen. La plupart des publications ne font pas mention des faux négatifs et donc le calcul de la sensibilité n'est pas possible. Cependant, celle-ci est généralement considérée par les auteurs comme étant de l'ordre de 100 %. En général, il existe une hétérogénéité entre les études sur les résultats de la valeur prédictive positive qui peut s'expliquer par l'utilisation de différents marqueurs métaboliques et valeurs seuils, ainsi que par la variabilité génétique de la maladie à travers le monde et la faible prévalence qui gêne la stimation de la VPP.

Sont considérés comme critères non décisionnels, l'incidence de la maladie, l'impact organisationnel et l'impact coût-économique du dépistage. Ces derniers critères seront donnés à titre informatif, et bien qu'ils soient illustrés et fournis (autant que possible) aux évaluateurs, ils ne sont pas inclus dans l'outil de décision, pour les raisons précisées ci-dessous :

- **L'incidence la maladie** : s'agissant de maladies rares, l'incidence est à prendre en compte pour illustrer les connaissances de la maladie. Néanmoins, la faible proportion d'une maladie rare à la naissance, dans la majorité des cas, ne pourra pas être un argument pour l'exclure du dépistage. Par ailleurs, seule la mise en place d'un programme de dépistage permettra de comptabiliser le nombre de cas à la naissance pour notre pays. Les cas dans la littérature ne sont considérés qu'à titre informatif.
- **L'impact organisationnel** : ce critère doit être mesuré à travers le taux de positivité de l'examen initial de dépistage (et le taux de faux positifs). L'impact sur la capacité thérapeutique, y compris la prise en charge des (vrais) cas dépistés et des diagnostics fortuits doit également être pris en compte. Les algorithmes de dépistage et les modalités de confirmation diagnostique varient d'un programme de dépistage national à l'autre, ce qui rend difficile la transposabilité de l'impact d'un pays à l'autre. Dans le cas français, il est nécessaire d'illustrer l'impact organisationnel du dépistage jusqu'au diagnostic en fonction de l'examen et de la filière en charge.
- **L'impact économique** : bien que le critère économique ne soit pas aujourd'hui prioritaire dans la prise de décision quant aux maladies à inclure dans le programme français de DNN, et donc non inclus dans le logigramme de décision, il peut être utile dans le cadre d'une approche d'aide à la décision multi-dimensionnelle. En particulier, il apporte des informations sur les éléments suivants :
 - L'efficacité du dépistage par rapport à d'autres stratégies de santé publique sans DNN et ce malgré l'absence d'un seuil d'efficacité en France au-delà duquel la collectivité ne prendrait pas en charge une intervention de santé, et
 - *a minima*, le coût de l'examen de dépistage et les coûts associés à la prise en charge actuelle, ainsi que les complications liées à la maladie et des séquelles ;

Il est à souligner qu'une analyse coût-efficacité a été réalisée sur l'introduction au sein du programme national de DNN du déficit en MCAD (modélisation) et de DICS (analyse de la littérature) (22, 59). Même s'il n'existe pas de seuil d'efficacité en France, les ratios différentiels coût-résultat (RDCRs) obtenus dans l'analyse ont néanmoins été considérés comme favorables au regard des seuils utilisés à l'étranger.

Avant d'envisager une analyse d'efficacité, plusieurs questions doivent être posées. Les principales interrogations portent sur les aspects suivants :

- Existe-t-il dans la littérature scientifique des données comparatives relatives aux bénéfices de santé (eg. survie, qualité de vie) et aux coûts (du dépistage, de la prise en charge, des complications...) ? La réalisation d'une analyse d'efficacité doit se fonder sur : 1) une revue systématique identifiant et caractérisant les bénéfices de santé et les ressources relatives aux stratégies comparées ; 2) des bases de données incluant les paramètres

d'analyse, des recommandations de pratiques cliniques, des études cliniques (eg. méta-analyses ou essais cliniques pivots) ; et le cas échéant des données publiées dans la littérature,

- Existe-t-il des données ? Sont-elles spécifiques au contexte français ou portent-elles sur des pays étrangers ? En l'absence de données françaises, les données concernant les pays étrangers sont-elles transposables au contexte français (eg. population cible, examen utilisé, principales caractéristiques du parcours de soins...) ?

De telles données (bénéfices de santé, ressources) sont difficiles à collecter dès lors qu'il s'agit de maladies rares, dont les populations cibles sont caractérisées par un faible nombre de patients et sont sujettes à peu de publications scientifiques.

2.2. Logigramme d'évaluation

L'outil d'évaluation recommandé, validé et publié lors de l'analyse relative aux EIM (1) s'appuie sur les six critères décisionnels décrits auparavant, s'inspirant des critères de Wilson et Jungner (9).

Il s'agit d'un outil d'aide à la décision sous forme de logigramme qui permet, pour les maladies évaluées, de vérifier la validité de l'ensemble des critères de choix pour ainsi juger de l'opportunité d'intégrer une de(s) maladie(s) au programme du DNN (Figure 2).

Cet outil a pour but d'accompagner toutes les étapes de l'évaluation, y compris les réunions avec le groupe de travail pluridisciplinaire, pour structurer la réflexion autour des données disponibles sur la maladie, et pour ne pas perdre de vue les connaissances solides qui entourent chaque critère.

Il s'agit donc d'un outil qui vise à objectiver le choix des experts et à accompagner les délibérations en séances. Des écarts au logigramme d'évaluation peuvent être proposés au vu du contexte particulier des maladies rares évaluées (faibles effectifs de patients, données cliniques limitées...) : ils devront alors être argumentés.

L'analyse des six critères majeurs est souvent conduite en parallèle et l'ordre séquentiel dans lequel apparaissent les critères dans le logigramme est arbitraire.

Par exemple, le critère relatif à l'existence d'un examen fiable est essentiel et d'une importance égale à celui portant sur l'existence d'un traitement efficace.

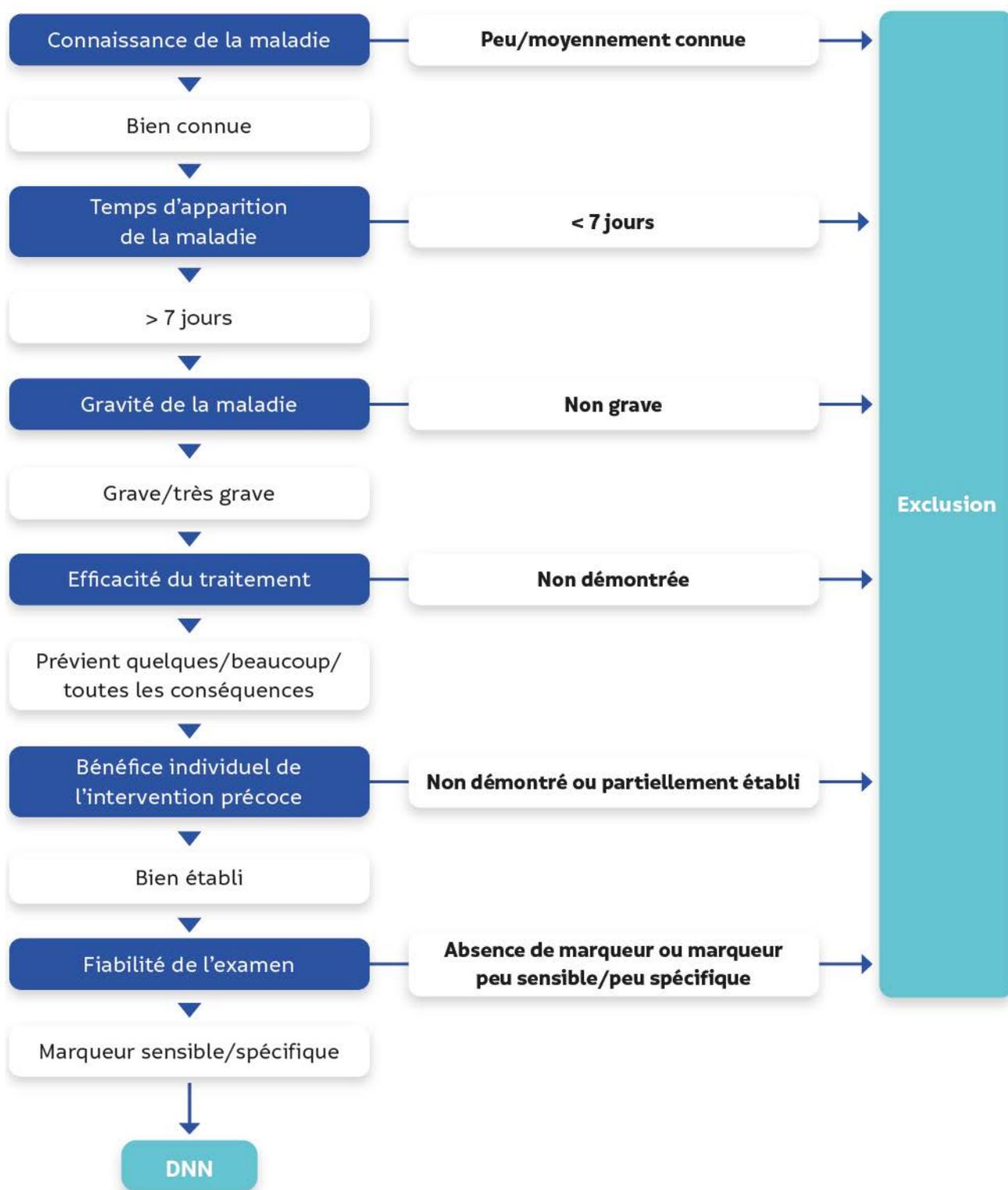


Figure 2 : Logigramme d'analyse des maladies candidates au programme de DNN

2.3. Focus : évaluation de plusieurs maladies de façon concomitante

Dans le cadre ponctuel de l'évaluation de plusieurs maladies de façon concomitante, et devant la difficulté de se prononcer sur la pertinence de dépister chacune des maladies en procédant à une évaluation séquentielle maladie par maladie, il est proposé de procéder en différentes étapes :

1. **Réalisation d'une fiche/pathologie** synthétisant, pour chaque maladie, les informations sur les six critères majeurs – de la Figure 2 – ainsi que, pour information, l'épidémiologie, l'impact organisationnel et, si connu, le coût du dépistage (Tableau 12).

Tableau 12 Trame de fiches pour décrire les connaissances de chaque maladie

Descriptif de la maladie
Définition (physiopathologie, âge d'apparition)
Histoire naturelle (Importance de la maladie, évolution, épidémiologie...)
Traitement
Nature du traitement
Efficacité du traitement
Dépistage
Examen 1ère intention
Examen 2ème intention (si nécessaire)
Dépistage concomitant
Faux positifs (FP)
Faux négatifs (FN)
Investigation diagnostique (biologique et /ou clinique)
Performance de l'examen de dépistage pour cette maladie (marqueurs utilisés, faux positifs, faux négatifs, sensibilité, spécificité, VPP, VPN)

FN : Faux-négatif ; FP : Faux positif ; VPN : Valeur prédictive négative ; VPP : Valeur prédictive positive

2. **Validation des fiches par les membres du groupe de travail (GT).**
3. **Constitution d'un panel d'experts.** Il convient de définir au préalable le nombre d'experts à solliciter pour ce panel extérieur, représentant l'ensemble des professionnels concernés et divers courants de pensée afin que les décisions ne puissent être contestées.
4. **Envoi de la fiche/pathologie avec un questionnaire (Tableau 13) au panel d'experts extérieurs,** avec une notice explicative (Annexe 10).
5. **Analyse des réponses et codage** (Tableau 14) pour évaluer si un consensus d'au minimum 85 %⁷ est atteint pour chaque point du logigramme, permettant de proposer la maladie au programme ou pas.
6. **Restitution des résultats aux membres du GT et délibération.**

⁷ Taux d'accord supérieur ou égal à 85% défini par les experts du GT comme seuil minimum pour valider chaque critère du logigramme

Tableau 13 Questionnaire envoyé aux experts pour chaque maladie

1. Histoire naturelle	<input type="checkbox"/> Peu connue
	<input type="checkbox"/> Moyennement connue
	<input type="checkbox"/> Bien connue
2. Gravité de la maladie	<input type="checkbox"/> Pas grave
	<input type="checkbox"/> Grave
	<input type="checkbox"/> Très grave
3. Efficacité du traitement	<input type="checkbox"/> Non démontrée
	<input type="checkbox"/> Prévient quelques conséquences
	<input type="checkbox"/> Prévient beaucoup de conséquences
	<input type="checkbox"/> Prévient toutes les formes négatives
4. Bénéfice individuel de l'intervention précoce	<input type="checkbox"/> Non démontré
	<input type="checkbox"/> Partiellement établi
	<input type="checkbox"/> Clairement établi
5. Fiabilité de l'examen de dépistage	<input type="checkbox"/> Absence de marqueur
	<input type="checkbox"/> Marqueur peu sensible/peu spécifique
	<input type="checkbox"/> Marqueur sensible/spécifique
6. Information en temps utile	<input type="checkbox"/> La maladie apparaît brutalement avant 7 j dans la majorité des cas
	<input type="checkbox"/> La maladie apparaît entre 7 et 28 j dans la plupart des cas
	<input type="checkbox"/> La maladie apparaît presque toujours après 28 j
7. Incidence de la maladie	<input type="checkbox"/> > 1 cas par 100 000 naissances
	<input type="checkbox"/> ≤ 1 cas par 100 000 naissances
8. Impact organisationnel	<input type="checkbox"/> Nul
	<input type="checkbox"/> Faible
	<input type="checkbox"/> Modéré
	<input type="checkbox"/> Important
9. Seriez-vous favorable à l'inclusion de cette EIM dans le programme de DNN ? Entourez un chiffre entre 1 (pas du tout favorable) et 9 (très favorable)	
1 2 3 4 5 6 7 8 9	
Commentaire libre sur cette pathologie :	

Les experts peuvent laisser un commentaire pour exprimer leur avis et/ou ajouter de l'information qu'ils jugeraient d'intérêt pour l'évaluation et souhaiteraient porter à la connaissance du GT.

Après remplissage des questionnaires, à l'aide d'un lien électronique, le codage suivant a été fait.

Tableau 14 Grille de cotation pour l'évaluation des maladies rares à inclure

Critères	Score	Caractérisation du critère concerné
Connaissance de l'histoire naturelle	0	Peu connue
	0	Moyennement connue
	1	Bien connue
Gravité de la maladie	0	Peu grave
	0,5	Grave
	1	Très grave
Efficacité du Traitement	0	Efficacité non démontrée
	0,5	Prévient quelques conséquences
	0,5	Prévient beaucoup de conséquences
	1	Prévient toutes conséquences négatives de la maladie
Bénéfice individuel d'intervention précoce	0	Non démontré
	0	Partiellement établi
	1	Clairement établi
Fiabilité de l'examen (Marqueur, sensibilité, spécificité)	0	Absence de marqueur
	0	Marqueur peu sensible ou peu spécifique
	1	Marqueur sensible/spécifique
Apparition des symptômes avant le résultat du prélèvement (Information disponible en temps utile)	0	La maladie apparaît brutalement avant 7 jours dans la majorité des cas
	0	La maladie apparaît entre 7 et 28 j dans la plupart des cas
	1	La maladie apparaît presque toujours après 28 j

Une fois les grilles remplies pour chaque maladie candidate, l'analyse des réponses de tous les experts permet d'analyser si chaque critère a atteint le consensus, puis d'appliquer le logigramme.⁸

Ainsi, dès lors que le consensus du panel d'experts n'est pas atteint (au moins 85 %) sur le critère « l'histoire de la maladie « X » est bien connue », la maladie « X » est exclue de la liste de maladies à proposer.

Pour le critère « dépistage en temps utile », il est très important de se positionner dans l'optique que le résultat du dépistage puisse être obtenu dans un délai qui permette la prise en charge de l'enfant avant de présenter des symptômes.

⁸ Il serait aussi tout à fait possible de calculer un score individuel pour chaque maladie (entre 0 et 6) et pour chaque expert, ce qui permettrait de calculer un score par pathologie. Cette approche n'est pas incompatible avec le logigramme construit mais ce choix d'un score par pathologie n'a pas été retenu car il ne permet pas de présenter critère par critère le consensus entre les experts d'une part, ni de pouvoir comprendre étape par étape le(s) critère(s) faisant défaut, le cas échéant. Une étude récente, ayant fait l'objet de deux publications en 2022 et fait référence à la méthodologie de la HAS, propose d'utiliser cette méthode fondée sur un score individuel par pathologie (16, 17).

En synthèse

Forte de plusieurs évaluations menées antérieurement, la HAS a développé **une méthode d'analyse décisionnelle multicritère**, fondée sur une démarche d'évaluation à la fois systématique (mobilisant les critères habituels d'évaluation d'un dépistage) et originale (étant donné le nombre de maladies évaluées et les modalités de consultations des experts).

Cette méthode, élaborée lors de l'évaluation des EIM, a permis à un panel d'experts d'évaluer chaque maladie à l'aide d'un logigramme construit *ad hoc*, et, ensuite de les comparer entre elles. La méthode définie, sur laquelle repose le processus décisionnel, a été structurée autour de trois principales étapes :

- Déterminer les **critères majeurs**, propres à l'évaluation des maladies rares candidates au programme de DNN ;
- Développer une **grille d'évaluation** hiérarchisant/organisant les critères selon une suite logique ;
- Appliquer le **logigramme** construit à la/aux maladie(s) candidate(s) et discuter avec le groupe de travail pour proposer l'intégration ou non au programme de dépistage.

L'analyse et la discussion prennent donc en considération les six critères décisionnels successifs, tout en assurant un **consensus d'au minimum 85 % pour chaque critère** afin que la maladie soit éligible au DNN.

Cet outil a pour but d'accompagner toutes les étapes de l'évaluation, y compris les réunions avec le groupe de travail pluridisciplinaire, pour structurer la réflexion autour des données disponibles sur la maladie, et pour garder comme fil conducteur les connaissances solides qui renseignent chaque critère. Il vise à objectiver les choix et la prise de décision.

Si des écarts au processus multicritère sont proposés par le GT, ils devront être argumentés.

Conclusion

Le DNN constitue un enjeu majeur de santé publique car il permet, chez le nouveau-né, le diagnostic précoce de maladies rares aux conséquences potentiellement graves en l'absence d'une prise en charge rapide.

Il n'existe pas de consensus international quant aux maladies à dépister, ce qui explique que leur nombre et leur nature varient sensiblement d'un pays à l'autre.

Les critères de Wilson et Jungner, publiés en 1968, restent en pratique un socle « historique », ayant été conçus pour le dépistage au sens large et qu'il a fallu adapter au DNN. Les critères ont donc évolué dans chaque pays pour s'enrichir, se préciser et s'adapter à leur contexte de santé publique respectif.

Même si les programmes de DNN n'incluent pas exactement les mêmes pathologies à l'heure actuelle dans les différents pays, il y a une convergence des critères retenus car les réflexions portent en général sur les mêmes aspects : données épidémiologiques, performances des examens, efficacité d'une intervention précoce, enjeux éthiques, économiques, sociaux et organisationnels. Le choix des maladies à dépister est donc une question complexe, dans laquelle doivent être prises en compte toutes ces dimensions.

Certains pays développent des évaluations détaillées de chaque maladie avant de mettre en place un dépistage. D'autres utilisent des grilles d'analyse multicritère pour hiérarchiser les maladies à inclure dans leur programme de DNN. L'apport des grilles ou des analyses multicritères dans le cadre de maladies rares demeure limité, notamment en raison des contraintes liées à la disponibilité des données.

La sélection des maladies en vue de leur intégration au programme de DNN, en France, doit cependant évoluer vers une approche objective et reproductible, fondée sur une méthodologie robuste et validée.

Les critères utilisés par la HAS, d'après le guide produit par l'ANAES en 2004, sont toujours d'actualité. Ils sont robustes, détaillés et comparables à ceux employés par d'autres pays, mais doivent être adaptés à la particularité des maladies rares à inclure dans le programme français de DNN.

C'est dans ce contexte que la HAS, dont l'une des missions est d'élaborer les recommandations sur les dépistages à mettre en œuvre, a élaboré une méthode d'aide à la décision multicritère avec pondération fondée sur six critères de choix majeurs, soumis à un groupe d'experts externes :

- 1. La bonne connaissance de la maladie ;
- 2. Un temps d'apparition des symptômes supérieur à 7 jours ;
- 3. La gravité de la maladie ;
- 4. La démonstration d'un traitement efficace dans la prévention de quelques, beaucoup ou toutes les conséquences ;
- 5. La démonstration d'un bénéfice individuel de l'intervention précoce ;
- 6. La fiabilité de l'examen de dépistage en matière de spécificité et sensibilité.

Qu'il s'agisse d'une seule ou de plusieurs maladies à évaluer, un processus de décision s'applique à chacun de ces critères successifs et d'importance égale, ce qui permet, après soumission à un groupe de travail, de valider l'intégration des maladies candidates au programme de DNN. Dans le cadre de ses recommandations (1, 2), la HAS réaffirme que le principal bénéficiaire du dépistage en France est l'enfant. La diminution de l'errance diagnostique étant un bénéfice direct du DNN.

Le dépistage doit donc concerner des maladies évaluées au préalable de manière objective, permettant une prise en charge optimisée des patients atteints. S'appuyant sur les professionnels de santé spécialistes dans les groupes de travail mis en œuvre et sur la littérature scientifique, notamment lors d'évaluations antérieures (1, 2), la HAS a défini des critères solides, argumentés et a validé une méthode d'aide à la décision pour évaluer les futures maladies proposées au DNN. La finalité de ce guide est d'en préciser les modalités et les principes, tout en répondant aux exigences scientifiques et de transparence, inhérentes à la HAS.

Toutefois, ce guide n'a pas vocation à arbitrer à lui seul la décision d'élargir le dépistage mais à servir de fil conducteur pour structurer la réflexion autour des données disponibles sur la maladie, et pour ne pas perdre de vue les connaissances solides qui renseignent chaque critère. Il s'agit donc d'un outil qui vise à objectiver le choix des experts et à accompagner les délibérations en séances. Des écarts au logigramme d'évaluation peuvent être proposés par le GT au vu du contexte particulier des maladies rares évaluées (faibles effectifs de patients, données cliniques limitées...) : ils devront alors être argumentés.

Ce guide méthodologique a par ailleurs été réalisé à un instant donné et pourra être mis à jour, le cas échéant, pour tenir compte de nouvelles connaissances scientifiques sur les maladies proposées au DNN ainsi que de l'évolution des autres aspects (eg. organisationnels, examens biologiques, légaux et économiques) pris en compte dans la mise en œuvre des programmes de DNN.

Table des annexes

Annexe 1.	Recherche documentaire et sélection des articles	37
Annexe 2.	Critères utilisés en Europe	42
Annexe 3.	Critères utilisés en dehors de l'Europe	50
Annexe 4.	Utilisation des grilles de décision	54
Annexe 5.	Grilles d'analyse avec pondération des critères	58
Annexe 6.	Critères de décision utilisés en Australie	66
Annexe 7.	Liste de maladies dépistées recommandées aux Etats-Unis	69
Annexe 8.	Critères d'évaluation « Go / no go » utilisés aux Pays-Bas	71
Annexe 9.	Maladies rares dépistées au Canada, selon les régions	75
Annexe 10.	Explication du questionnaire envoyé aux experts	76

Table des figures

Figure 1: Cartographie du nombre de maladies rares dépistées dans les programmes nationaux en Europe.....	10
Figure 2 : Logigramme d'analyse des maladies candidates au programme de DNN.....	28

Table des tableaux

Tableau 1 Critères d'évaluation a priori d'un programme de dépistage	8
Tableau 2 Comparaison des critères utilisés selon les pays concernant la « maladie » (17-21).....	12
Tableau 3 Comparaison des critères utilisés selon les pays concernant le « test » (17-21)	13
Tableau 4 Comparaison des critères utilisés selon les pays concernant le « traitement » (17-21)	14
Tableau 5 Critères utilisés selon les pays concernant « l'efficacité et efficacité du programme de dépistage » (17-21).....	15
Tableau 6 Comparaison des critères utilisés selon les pays concernant « la planification et mise en place du dépistage » (17-21)	15
Tableau 7 Comparaison des critères utilisés selon les pays concernant « le suivi et le contrôle qualité » (17-21)	16
Tableau 8 Comparaison des critères utilisés selon les pays concernant « l'acceptabilité et les aspects éthiques » (17-21)	17
Tableau 9 Bénéficiaire du programme de dépistage par pays	18
Tableau 10 Méthodologie employée pour conduire l'évaluation et la synthèse des données	21
Tableau 11 Six critères majeurs à évaluer pour les maladies à inclure dans le programme de DNN	25
Tableau 12 Trame de fiches pour décrire les connaissances de chaque maladie	29

Tableau 13 Questionnaire envoyé aux experts pour chaque maladie	30
Tableau 14 Grille de cotation pour l'évaluation des maladies rares à inclure	31
Tableau 15 Stratégie de recherche initiale dans la base de données Medline	37
Tableau 16 Critères retenus en Belgique dans l'analyse décisionnelle	42
Tableau 17 Grille de Petros proposée pour l'analyse de maladies à inclure dans un programme de DNN appliquée à l'exemple de la phénylcétonurie (PCU) :	55
Tableau 18 Grille de Petros proposée pour l'analyse de maladies à inclure dans un programme de DNN appliquée à l'exemple de MCAD	56
Tableau 19 Résumé des scores obtenus à l'aide de la grille de Petros (84).	57
Tableau 20 Matrice de décision de l' « Advisory committee »	60
Tableau 21 Système de classification utilisé par l'« <i>Advisory Committee</i> »	60
Tableau 22 Critères utilisés pour évaluer les maladies dans les différents pays	64

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Ce guide a été réalisé à partir d'une analyse de la littérature.

Recherche documentaire

Méthode

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

Une recherche sur la thématique des critères pour la mise en place d'un dépistage avait déjà été effectuée pour le rapport EIM et une veille sur le DNN est réalisée et envoyée mensuellement par le service documentation veille. Les publications pertinentes issues de ces travaux ont été intégrées et la recherche documentaire ci-dessous a complété et mis à jour ces éléments :

La recherche a porté sur la période de janvier 2018 à mars 2022. En complément, une veille a été réalisée jusqu'au mois de décembre 2022 dans Medline.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- Pour la littérature internationale : la base de données Medline ;
- La Cochrane Library ;
- Les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique, éthique ou économique ;
- Les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le Tableau 15 présente la stratégie de recherche initiale dans la base de données Medline.

Tableau 15 Stratégie de recherche initiale dans la base de données Medline

Type d'étude / sujet	Période	Nombre de références
Termes utilisés		
Critères d'extension du dépistage néonatal à une nouvelle maladie		
Tout type d'étude	01 / 2018 – 03 / 2022	275
AND	(Neonatal Screening/standards"[mesh]) OR ((Neonatal[ti] OR newborn[ti]) AND screening[ti]) (criteria[ti] OR decision[ti] OR expand*[ti] OR evaluat*[ti] OR inclusion[ti] OR policy[ti])	

Sites consultés

Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant

Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMeF

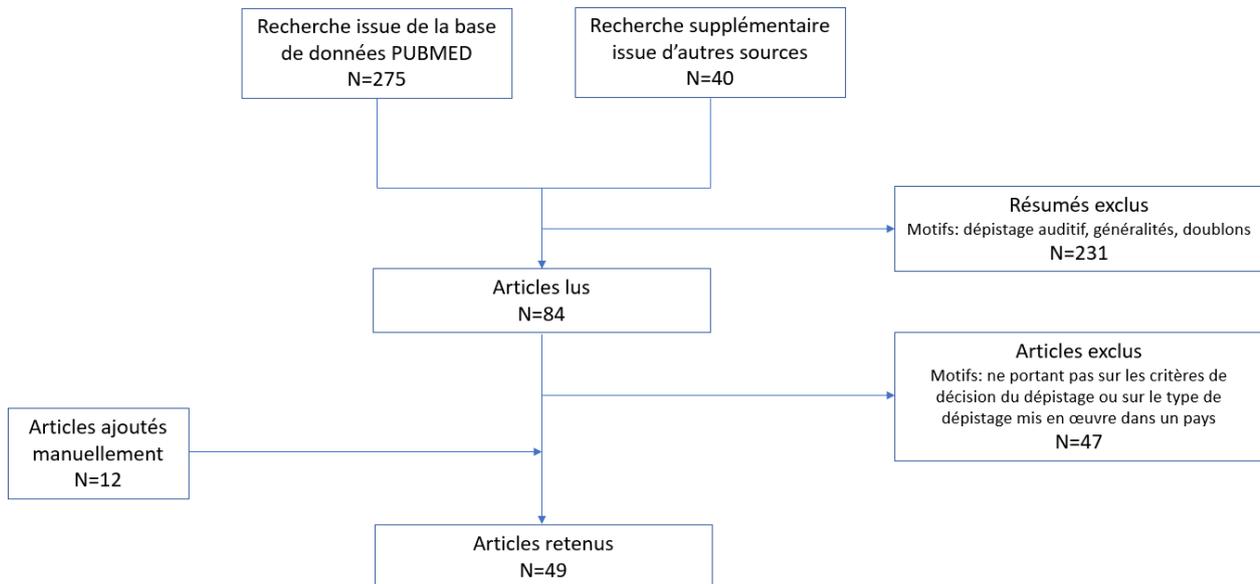
Collège national des gynécologues et obstétriciens français – CNGOF
Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques – CEDIT
Expertise collective INSERM
Société française de médecine générale – SFMG
Société française de néonatalogie
Société française de pédiatrie
Société française pour l'étude des erreurs innées du métabolisme

Adelaide Health Technology Assessment – AHTA
Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children
Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ
Alberta Heritage Foundation for Medical Research – AHFMR
Alberta Medical Association
Allied Health Evidence
American Academy of Pediatrics
American College of Medical Genetics
American College of Physicians – ACP
American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG
Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses
Australia and New Zealand Horizon Scanning Network
Australian Clinical Practice Guidelines
Australan Paediatrics Society
BMJ Best Practice
British Inherited Metabolic Disease Group
California Technology Assessment Forum – CTAF
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH
Canadian Organization for Rare Disorders
Canadian Pediatric Society
Canadian Task Force on Preventive Health Care
Centers for Disease Control and Prevention – CDC
Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE
Centre for Clinical Effectiveness – CCE
Centre for Effective Practice
Centre for Reviews and Dissemination databases
CMA Infobase
Cochrane Library
Danish Health Authority (Sundhedsstyrelsen)
Danish Paediatric Society
Deutsche Gesellschaft für das Neugeborenen-Screening auf endokrine und metabole Störungen
Dutch Society for Inborn Errors of Metabolism
European Academy of Paediatrics
European Commission

European Paediatric Association
European Society of Human Genetics
European Society for Phenylketonuria and Allied Disorders treated as Phenylketonuria
Finnish Paediatric Association
Finnish Society of Obstetrics and Gynaecology
Genetics Home Reference
Guidelines and Protocols Advisory Committee – GPAC
Guidelines International Network – GIN
Healthcare Improvement Scotland
Health Council of the Netherlands
Health Services Technology Assessment Text – HSTAT
Horizon Scanning Research & Intelligence Centre
Institute for Clinical Evaluative Sciences – ICES
Institute for Clinical Systems Improvement – ICSI
Institute for Health Economics Alberta – IHE
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – IQWiG
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS
International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO
International Network of Agencies for Health Technology Assessment – INAHTA
International Society for Neonatal Screening
Irish Paediatric Association
Malaysian Health Technology Assessment Section
McGill University Health Centre
Medical Services Advisory Committee – MSAC
National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA
National Guideline Clearinghouse – NGC
National Health and Medical Research Council – NHMRC
National Newborn Screening & Genetics Resource Center
National Health Services Evidence
National Institute of Child Health and Human Development
National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE
National Newborn Screening and Genetics Resource Center
National Screening Unit, New Zealand
National Society for Phenylketonuria
New Zealand Guidelines Group – NZGG
New Zealand Health Technology Assessment – NZHTA
Nordic Federation of Societies of Obstetric and Gynecology
Nordic Pediatric Society
Norsk Gynekologisk Forening
Norwegian Institute of Public Health
Norwegian Pediatric Association
Ontario Health Technology Advisory Committee – OHTAC

Organic Acidemia Association
Paediatric Society of New Zealand
Perinatal Services British Columbia
Provincial Council of Maternal Child Health
Public Health Agency of Canada
Public Health England
Queensland Government Health Policy Advisory Committee on Technology
Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – RCOG
Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN
Singapore Ministry of Health
Société des obstétriciens et gynécologues du Canada – SOGC
Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism
Swedish agency for health technology assessment and assessment of social services – SBU
Swedish Pediatric Society
Swiss Pediatric Society
Tripdatabase
UK National Screening Committee
U.S. Preventive Services Task Force – USPSTF
Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines
West Midlands Health Technology Assessment Collaboration – WMHTA

Sélection des articles



Annexe 2. Critères utilisés en Europe

Allemagne

Le programme de DNN allemand est réglementé au niveau national par le *Gemeinsamer Bundesausschuss* (G-BA, formé par les quatre principales organisations autonomes du système de santé : Association nationale des médecins de l'assurance maladie obligatoire (KBV), Association nationale des dentistes de l'assurance maladie obligatoire (KZBV), Association hospitalière allemande (DKG) et Association nationale des caisses d'assurance maladie (GKV-Spitzenverband)). L'évaluation est réalisée par l'*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG, littéralement Institut pour la qualité et l'efficacité dans la santé) pour le G-BA. Elle repose sur les critères suivants :

Considérations relatives aux bénéfiques :

- Efficacité au regard des critères d'évaluation pertinents pour le patient, tels que la morbidité, la mortalité et la qualité de vie liée à la santé pour les indications.
- Conséquence thérapeutique d'une méthode de diagnostic.
- Mise en balance des avantages et des risques.
- Évaluation des conséquences souhaitées et non souhaitées (indésirables).
- Comparaison des critères ci-dessus avec des méthodes alternatives d'intervention ou de traitement.

Considérations relatives au besoin médical :

- Pertinence du problème médical pour le patient.
- Évolution spontanée de la maladie.
- Existe-t-il des alternatives thérapeutiques ?

Considérations relatives à la viabilité économique :

- Estimation des coûts au niveau individuel.
- Évaluation des coûts-bénéfices au niveau individuel et au niveau de l'ensemble de la population assurée (y compris l'évaluation des coûts du suivi des patients).
- Analyse coûts-bénéfices comparée aux autres méthodes.

Belgique

Ce sont les Communautés qui déterminent la liste des maladies rares à dépister. En 2016, afin d'harmoniser le champ des maladies dépistées dans les communautés flamande et francophone, un travail a été lancé, utilisant une méthode d'analyse décisionnelle multicritère (MCDA). Cette méthode, s'inspirant de l'approche appliquée en 2013 au Québec par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)(31), est décrite dans le chapitre Annexe 5.

Ainsi, sept critères ont été retenus par le comité de pilotage de l'étude (18, 19):

Tableau 16 Critères retenus en Belgique dans l'analyse décisionnelle

Critères	Description
Fréquence	Prévalence à la naissance en Belgique si possible et/ou à défaut en Europe occidentale, en Amérique du Nord et dans le monde
Gravité de la maladie	En l'absence de traitement précoce (évolution naturelle), y compris les séquelles, la mortalité et la perte de qualité de vie qui en découlent
Obtention des résultats de l'examen en temps utile	Les résultats sont-ils disponibles suffisamment rapidement pour prévenir des complications évitables et des séquelles ?

Efficacité d'un traitement précoce vs tardif, suivant le type de traitement (spécifique ou non)	Quelle est l'efficacité d'un traitement précoce par rapport à un traitement tardif ? Existe-t-il des preuves que les nouveau-nés tireront un bénéfice de ce dépistage sans en subir aucun dommage, par exemple au travers d'un diagnostic plus précoce sans impact significatif sur l'évolution clinique ? Quel est le degré de consensus autour du circuit diagnostique à suivre en cas de test positif ? et sur la prise en charge de la maladie si le diagnostic est confirmé ? Quelle est la disponibilité des structures de diagnostic et de traitement pour prendre en charge les cas dépistés et/ou diagnostiqués ?
Probabilité et impact des résultats faux positifs	Quelle est la fréquence des faux-positifs et quel en est l'impact ?
Probabilité et impact des résultats faux négatifs	Quelle est la fréquence des faux-négatifs et quel en est l'impact ?
Impact sur le système de soins	Quel est l'impact sur la capacité diagnostique et thérapeutique, y compris la prise en charge des vrais cas dépistés et des cas diagnostiqués fortuitement ? Quels sont les aspects organisationnels du dépistage et la faisabilité des examens ultérieurs ? Quel est le coût de l'ajout d'une maladie spécifique dans le programme existant ? Quel est le coût des tests de confirmation en cas de dépistage positifs (vrais et faux positifs) ? Quel est le coût de la prise en charge des cas confirmés ? Quel serait le rapport coût-efficacité du dépistage de cette maladie (si disponible) ? La communication vis-à-vis des parents concernant les bénéfices et les dommages potentiels est-elle prévue et suffisante ? Quelle est l'acceptabilité de la stratégie diagnostique pour la population ?

Danemark

Les critères d'évaluation des programmes de dépistage orientés vers la population sont les suivants (60) :

- Le programme de dépistage doit réduire la mortalité et/ou la morbidité spécifique à la maladie.
- L'affection faisant l'objet du dépistage doit constituer un problème de santé important.
- L'histoire naturelle de la maladie doit être suffisamment connue et la maladie doit ou pourrait être détectée à un stade latent ou asymptomatique.
- Les méthodes de test utilisées doivent être simples, sûres, précises, validées et acceptables.
- Il faut trouver des méthodes d'investigation et de traitement efficaces et acceptables qui donnent de meilleurs résultats si l'affection est détectée avant qu'elle ne devienne symptomatique.
- Les avantages du programme de dépistage doivent l'emporter sur ses effets néfastes potentiels.
- L'autonomie et l'intégrité de l'individu doivent être respectées en tenant compte d'une information générale sur la participation au dépistage, et le programme doit, dans son ensemble, assurer une répartition équitable des services de santé utilisés.
- Les coûts financiers associés au programme de dépistage doivent être proportionnels aux avantages pour la santé.
- L'invitation au programme de dépistage doit fournir une information compréhensible et nuancée sur les avantages et les inconvénients de la participation, doit informer de la possibilité de se désinscrire du programme et informer sur les alternatives au dépistage.
- Le suivi et l'assurance de la qualité du programme de dépistage doivent être garantis, avec une répartition claire des responsabilités (en fonction de la nécessité d'apporter des changements et de régler les problèmes.) en tenant compte du besoin de changements et d'amélioration de la situation actuelle de prise en charge.

Espagne

Le gouvernement espagnol a établi un panel de maladies à dépistage obligatoire à l'échelle nationale. Toutefois, chaque région est libre de mettre en place le DNN d'autres maladies. A l'échelle nationale, les critères historiques utilisés sont les suivants (33) :

- La maladie proposée doit conduire à une morbidité physique et/ou psychique sévère ou à la mortalité si elle n'est pas diagnostiquée précocement en période néonatal.
- La maladie ne peut pas être détectée cliniquement en période néonatal ou son diagnostic clinique est très difficile à faire
- Il existe un traitement efficace ou palliatif qui améliore la qualité de vie et/ou l'espérance de vie du patient.
- L'incidence de la maladie doit être autour de 1/10.000-15.000 naissances à elle toute seule ou en association avec d'autres maladies qui sont détectées par le même principe analytique.
- Le test de dépistage doit être rapide, sensible, spécifique et son coût doit être raisonnable.
- Les bénéficiaires de l'inclusion de la maladie dans le programme de dépistage sont d'abord l'enfant dépisté, mais aussi la famille et la société.
- Il doit exister des unités de diagnostic, prise en charge, traitement et suivi des patients pédiatriques mais il faut aussi prévoir que ce suivi soit mis en place quand l'enfant atteindra l'âge adulte.
- Doit être mise en place une coordination entre les maternités où l'échantillon de sang est prélevé, le laboratoire qui fait l'analyse, les laboratoires qui confirment le diagnostic présumé (si différent du laboratoire initial), les unités de diagnostic, les centres de traitement et de suivi clinique.

La proposition définitive d'inclure une maladie revient à la *Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias* (Réseau d'agences d'évaluation des technologies de la santé, AETS).

Finlande

D'après le ministère des affaires sociales et de la santé (61), les critères d'évaluation sont fondés sur les critères de Wilson et Jungner pour le dépistage, ainsi que sur des considérations supplémentaires établies par le Conseil danois d'éthique :

- L'affection doit constituer un problème de santé important ;
- Il doit y avoir un stade latent ou symptomatique précoce reconnaissable ;
- L'histoire naturelle de la maladie doit être bien connue, y compris du stade latent à celui de maladie déclarée ;
- Il doit y avoir un test ou un examen approprié, avec une validité du système de test évaluée, son efficacité technique et sa valeur prédictive des résultats ;
- Le test doit être acceptable pour la population ;
- Avant de mettre en place le dépistage, une évaluation doit avoir été faite des conséquences éthiques et psychologiques pour les personnes testées, stigmatisation et conséquences des résultats "faux positifs" et "faux négatifs" ;
- Il doit y avoir un consensus sur les patients à traiter ;
- Il doit y avoir un traitement accepté pour les patients atteints ;
- Des équipements/installations pour le diagnostic et le traitement doivent être disponibles ;
- L'organisation du dépistage au niveau national et régional a été détaillée, en particulier le contrôle de la qualité et l'enregistrement des résultats, l'information du groupe cible, le tri

(placement) des patients au sein de l'organisation (triage), la formation du personnel et la fourniture d'informations et de conseils sur les résultats des tests ;

- Les coûts de recherche et de traitement engendrés par le dépistage doivent être décrits.
- L'impact du dépistage a été évalué ;
- Le programme de dépistage (la recherche de cas) doit être un processus continu et non un projet ponctuel « une fois pour toutes » ;
- Le coût de la recherche de cas (y compris le diagnostic et le traitement des patients diagnostiqués) doit être économiquement équilibré par rapport aux dépenses prévues probables pour les soins médicaux dans leur ensemble.

Critères supplémentaires devant être précisés :

- L'objectif du dépistage et les groupes de population ciblés ;
- L'organisme qui fournit les centres de dépistage et la portée régionale du dépistage ;
- L'adéquation de la méthode de dépistage ;
- Les médecins interprétant les résultats du dépistage, en informent les patients et sont responsables des examens de confirmation ;
- Un programme d'assurance qualité doit être mis en place ;
- L'état (de fonctionnement) et les performances de l'équipement doivent être contrôlés ;
- Le plan de mise en œuvre des audits cliniques ;
- L'enregistrement et la communication des données et des résultats du dépistage.

Irlande

Le ministère de la santé irlandais s'appuie sur un comité consultatif indépendant, le *National Screening Advisory Committee (NSAC)*, pour recommander de nouvelles propositions de programmes de dépistage et réaliser les révisions des programmes existants. Ce dernier a établi une liste de 20 critères permettant d'évaluer la viabilité, l'efficacité et la pertinence d'un programme national de dépistage en population (20). Ces critères sont regroupés en cinq catégories, listées ci-après. Ils ont été développés en accord avec les critères de Wilson et Jungner.

Catégories	Critères
La maladie	La maladie doit constituer un problème de santé important. L'épidémiologie, l'incidence, la prévalence et l'histoire naturelle de la maladie doivent être comprises, y compris l'évolution d'une maladie latente à une maladie déclarée et/ou il doit exister des preuves solides de l'association entre le risque ou le marqueur de maladie et une maladie grave ou traitable.
	Toutes les interventions de prévention primaire coût-efficaces devraient avoir été mises en œuvre dans la mesure du possible.
	Si les porteurs d'une mutation sont identifiés à la suite du dépistage, l'histoire naturelle des personnes ayant ce statut doit être comprise. Les implications psychologiques doivent être prises en compte et les soutiens psychologiques nécessaires doivent être mis en place.
La méthode de dépistage	La méthode de dépistage doit être, dans la mesure du possible : <ul style="list-style-type: none"> a) simple b) sûre c) précise d) fiable e) validée

	<p>La distribution des valeurs de dépistage dans la population cible doit être évaluée et des seuils/mesures appropriés doivent être définis et acceptés par le demandeur.</p>
	<p>Le processus de dépistage doit être acceptable pour la population cible.</p>
	<p>Il doit y avoir une politique convenue sur la poursuite des investigations diagnostiques pour les personnes dont le résultat du dépistage est positif et sur leurs choix possibles.</p>
	<p>Si le dépistage porte sur une ou plusieurs mutations particulières ou sur un ensemble de variants génétiques, la méthode de sélection de ces derniers doit être étudiée.</p>
L'intervention	<p>Il doit y avoir une intervention efficace pour les patients identifiés par le dépistage, avec des preuves qu'un traitement en phase pré-symptomatique conduise à de meilleurs résultats pour la personne dépistée par rapport aux soins habituels.</p>
Le programme de dépistage	<p>Idéalement, des essais contrôlés randomisés de haute qualité devraient prouver que le programme de dépistage est efficace pour réduire la mortalité ou la morbidité. Lorsque le dépistage vise uniquement à fournir des informations pour permettre à la personne dépistée de faire un choix éclairé, il faut des preuves, issues d'essais de haute qualité, que le test mesure le risque avec précision. Les informations qui sont fournies sur le test et ses résultats doivent être utiles et facilement comprises par la personne dépistée.</p>
	<p>Il doit être prouvé que le programme de dépistage complet (test, procédures de diagnostic, traitement/intervention) est acceptable et peut être mis en œuvre.</p>
	<p>Les avantages que les populations et les individus retirent du programme de dépistage doivent être supérieurs aux inconvénients. Le public doit être informé de ces inconvénients et des conséquences physiques et psychologiques indésirables qui leur sont associées.</p>
	<p>Le coût d'opportunité du programme de dépistage (y compris le dépistage, le diagnostic, le traitement, l'administration, la formation et l'assurance qualité) doit être économiquement équilibré par rapport aux dépenses de soins médicaux dans leur ensemble (rapport qualité-prix). L'évaluation par rapport à ces critères doit prendre en compte les données issues des analyses coût-bénéfice et/ou coût-efficacité et tenir compte de l'utilisation efficace des ressources disponibles.</p>
Critères de mise en œuvre	<p>La prise en charge clinique de la maladie et des résultats pour le patient doit être en place avant de lancer un programme de dépistage.</p>
	<p>Un personnel et des installations adéquats pour le dépistage, le diagnostic, le traitement et la gestion du programme doivent être disponibles avant le début du programme de dépistage.</p>
	<p>Toutes les autres options de prise en charge de la maladie doivent avoir été envisagées (telles que l'amélioration du traitement ou la dispensation d'autres services), afin de s'assurer qu'aucune intervention plus coût-efficace ne pouvait être proposée ou d'augmenter les interventions actuelles dans la limite des ressources disponibles.</p>
	<p>Il doit exister un plan de gestion et de suivi du programme de dépistage en fonction d'un ensemble convenu de normes d'assurance qualité. Cela doit inclure le suivi des performances par rapport aux différents sous-groupes de la population.</p>
	<p>Les avantages et inconvénients potentiels du dépistage, de l'investigation, de l'intervention préventive ou du traitement, doivent être mis à disposition et expliqués aux participants éligibles afin de les aider à faire un choix éclairé. Un système de communication clair doit être intégré à chaque programme de dépistage afin de garantir que les patients sont tenus au courant de l'évolution de leur cas.</p>
	<p>Les décisions relatives au lancement, à l'extension ou à l'arrêt d'un programme doivent être fondées sur des preuves validées scientifiquement.</p>

Italie

En Italie, le DNN est devenu obligatoire en 1992 (62) au niveau national et fixé par la loi n°167 du 19 août 2016 (15, 63, 64). La loi rappelle notamment les critères utilisés pour la sélection des maladies à dépister :

- L'existence d'un traitement thérapeutique ou diététique ayant fait la preuve de son efficacité ;
- La preuve qu'un diagnostic précoce à l'âge néonatal entraînera un avantage en termes d'accès aux thérapies.

Norvège

En Norvège, les critères sont décrits par Pettersen *et al.* (21) :

- La maladie doit être grave ;
- Il doit exister un traitement efficace pour les plus graves symptômes ;
- Le traitement doit être d'autant plus efficace que la maladie est précocement détectée ;
- Il doit exister un test satisfaisant avec une spécificité et une sensibilité élevées.

Pays-Bas

Les Pays-Bas ont développé des critères d'évaluation afin de mieux comprendre les propriétés des tests, les résultats cliniques, le suivi et la mise en œuvre (65). Un formulaire "go / no go" permettant de prendre la décision finale d'autoriser l'expansion a été défini à l'échelle nationale (66). Il comprend 13 domaines d'évaluation, listés ci-après :

- Maladie (clairement définie, prévalence, découvertes fortuites, variantes légères, porteurs génétiques).
- Méthode de test (nombre de niveaux, test possible sur des taches de sang séché, quantité de sang nécessaire, analytes, points de coupure, outil post-analytique nécessaire ? Équipement de laboratoire et kits de test, normes de qualité, interférence de l'examen avec le test sur d'autres conditions ? Exigences en matière de logistique et de personnel du laboratoire).
- Valeur prédictive (vrai positif, faux positif, faux négatif) acceptable ?
- Moment du dépistage par piqûre au talon
- Transfert vers le traitement (politique d'orientation, politique pour l'établissement d'autres diagnostics ? centre d'expertise connu ? capacité suffisante dans les hôpitaux ?)
- Conséquences sur le processus primaire du dépistage par piqûre au talon ?
- Organisation du dépistage en ordre ?
- Modification de la politique de qualité nécessaire ?
- Adaptation du matériel de communication et d'information nécessaire ?
- Technologie de l'information et de la communication en ordre ?
- Suivi et évaluations possibles ?
- Prêt pour la mise en œuvre ?
- Effet sur les coûts ?

Jusqu'à présent, ces critères ont été utilisés pour l'évaluation de huit maladies aux Pays-Bas (14). Le formulaire " go / no go " est décrit en Annexe 8.

Royaume-Uni

L'UK *National Screening Committee* a émis des recommandations publiées en juin 2015 (67) et mises à jour le 20 mai 2022 (68), sur les critères utilisés dans le cadre du DNN. Il a été précisé que les critères

en cours étaient le plus souvent suffisants et présentaient assez de souplesse pour s'adapter à chaque nouvelle situation. Ces critères portent sur les champs suivants :

La Maladie

- La pathologie doit représenter un problème important par sa fréquence et/ou sa sévérité et l'épidémiologie (incidence/prévalence) et l'histoire naturelle doivent être connues, incluant la phase latente de la maladie et / ou il devrait y avoir des preuves solides sur l'association entre le marqueur de risque ou de maladie et une maladie grave et traitable.
- Toutes les interventions de prévention primaire rentables auraient dû être mises en œuvre dans la mesure du possible.
- Si les porteurs d'une mutation sont identifiés à la suite d'un dépistage, l'histoire naturelle des personnes ayant ce statut doit être comprise, y compris les implications psychologiques.

Test

- Il devrait y avoir un test de dépistage simple, sûr, précis et validé.
- La distribution des valeurs dans la population cible devrait être connue et un seuil approprié devrait être défini et accepté.
- Le test, de la collecte de l'échantillon à la livraison des résultats, devrait être acceptable pour la population cible.
- Il devrait y avoir une politique concertée sur la poursuite de l'investigation diagnostique chez les individus ayant un résultat de test positif et sur les choix disponibles pour ces individus.
- Si le test porte sur une mutation particulière (ou un ensemble de variantes génétiques), son inclusion dans le programme doit être clairement défini.

Intervention

- Il devrait y avoir une intervention efficace pour les patients identifiés par le dépistage, avec des preuves que l'intervention à une phase pré-symptomatique conduit à de meilleurs résultats pour la personne dépistée par rapport aux soins habituels. Les éléments de preuve relatifs aux avantages plus larges du dépistage, par exemple ceux qui concernent les membres de la famille, devraient être pris en compte lorsqu'ils sont disponibles. Cependant, lorsqu'il n'y a aucune perspective de bénéfice pour l'individu examiné, le programme de dépistage ne devrait même pas être pris en considération.
- Il devrait y avoir des politiques fondées sur des données probantes, sur les personnes à qui une intervention appropriée devrait être proposée.

Programme de dépistage

- Des essais contrôlés randomisés de haute qualité devraient démontrer que le programme de dépistage est efficace pour réduire la mortalité ou la morbidité. Lorsque le dépistage vise uniquement à fournir des informations permettant à la personne sélectionnée de faire un « choix éclairé » (tel que la trisomie 21 ou le dépistage d'un porteur de mucoviscidose), des essais de haute qualité doivent démontrer que le test mesure avec précision le risque. L'information fournie au sujet de l'examen et de son résultat doit être utile et facile à comprendre pour l'individu examiné.
- Il devrait y avoir des preuves que le programme de dépistage complet (test, procédures diagnostiques, traitement / intervention) est acceptable sur le plan clinique, social et éthique pour les professionnels de la santé et le public.
- Les bénéfices obtenus par les personnes participant au programme de dépistage devraient l'emporter sur tous les inconvénients, par exemple le surdiagnostic, le surtraitement, les faux positifs, les faux négatifs, les résultats incertains, et les complications.

- Le coût d'opportunité du programme de dépistage (y compris les tests, le diagnostic et le traitement, l'administration, la formation et l'assurance qualité) devrait être équilibré économiquement par rapport aux dépenses de soins médicaux dans leur ensemble (optimisation des ressources). L'évaluation par rapport à ce critère devrait prendre en compte les éléments d'analyse des coûts-bénéfices et / ou du rapport coût-efficacité et tenir compte de l'utilisation efficace des ressources.

Mise en place du programme

- La prise en charge clinique pour les patients doit être optimisée chez tous les fournisseurs de soins de santé avant de participer à un programme de dépistage.
- Toutes les autres options de prise en charge de la maladie doivent avoir été envisagées (amélioration du traitement ou mise à disposition d'autres services, par exemple) afin de garantir qu'aucune intervention plus coût-efficace ne puisse être mise en place.
- Il devrait y avoir un plan de gestion et de suivi du programme de dépistage et un ensemble convenu de procédures d'assurance qualité.
- Avant de démarrer le programme de dépistage, toutes les ressources humaines doivent être prévues pour assurer une dotation en personnel et des installations adéquates pour les tests, le diagnostic, le traitement et la gestion du programme.
- Des informations factuelles, expliquant le but et les conséquences potentielles du dépistage, de l'investigation et de l'intervention ou du traitement préventif, devraient être mises à la disposition des participants potentiels pour les aider à faire un choix éclairé.
- Il faudrait anticiper les pressions exercées par le public pour élargir le nombre de maladies à inclure et pour accroître la sensibilité des tests. Les décisions concernant ces paramètres devraient être scientifiquement justifiables pour le public.

Suède

Le « *National Board of Health and Welfare* », responsable du programme national de dépistage précise que les critères d'évaluation sont fondés sur ceux de l'OMS pour les programmes de dépistage avec des adaptations au contexte suédois, en rajoutant quelques critères : listés ci-après (69) :

- Il doit exister un traitement de la maladie qui donne de meilleurs résultats en cas de détection à un stade plus précoce qu'au moment de la détection clinique.
- Le programme de dépistage doit être acceptable d'un point de vue éthique.
- Le rapport coût-efficacité du programme de dépistage doit être évalué et jugé raisonnable.
- Les informations relatives à la participation au programme de dépistage doivent être évaluées.
- Les aspects organisationnels permettant de garantir un programme de dépistage (équivalent au niveau national) exhaustif sur tout le territoire ? doivent être clarifiés, afin d'éviter des inégalités territoriales.
- La faisabilité et les ressources nécessaires au programme de dépistage doivent être évaluées.
- Un plan d'évaluation des effets du programme de dépistage doit être établi.

Annexe 3. Critères utilisés en dehors de l'Europe

Australie

En 2018, le ministère de la santé australien a mandaté le *Standing committee on screening* (SCoS) pour établir les critères (*National policy framework*) visant à faciliter la prise de décision quant aux maladies à inclure dans le programme national de DNN (70). Celui-ci inclut actuellement 25 maladies rares (14).

Les critères retenus sont fondés sur ceux définis par l'OMS (71). Ils sont listés selon la classification suivante et détaillés en Annexe 6 :

La maladie

La maladie doit être un problème de santé grave qui entraîne une morbidité ou une mortalité importante

Il doit y avoir un avantage à effectuer un dépistage pendant la période néonatale

L'histoire naturelle de la maladie, y compris l'évolution d'une maladie latente à une maladie déclarée, doit être bien comprise

Le test de dépistage

Il doit exister un protocole de test approprié pour identifier la présence de la maladie

Le protocole de test doit, dans l'ensemble, être socialement et éthiquement acceptable pour les professionnels de la santé et le public

L'intervention

Les services de santé pour le diagnostic et la prise en charge doivent être disponibles afin que ces services puissent être proposés en cas de résultat anormal du dépistage

Il devrait y avoir une intervention acceptée pour les personnes diagnostiquées pour cette maladie

Autres considérations

L'avantage du dépistage d'une maladie doit être mis en balance avec son impact sur le programme dans son ensemble

Canada

Dans tout le pays (Ontario et Québec), les critères utilisés pour inclure des maladies dans le DNN reposent sur ceux de Wilson et Jungner (23).

Synthèse des critères (32)

Les critères de Wilson et Jungner ont fait l'objet de plusieurs adaptations au fil des années, sur la base de revues de la littérature et de consultations des parties prenantes. Les principaux critères ajoutés sont les suivants :

- Le programme de dépistage doit répondre à un besoin reconnu ;
- Les objectifs du programme de dépistage doivent avoir été définis dès le début ;
- Il doit y avoir une population cible définie ;
- Il doit y avoir des preuves scientifiques de l'efficacité du programme de dépistage ;
- Le programme doit comprendre l'information/éducation, le test, les services cliniques et la gestion du programme ;

- Il doit y avoir des standards d'assurance qualité et un mécanisme visant à minimiser les risques potentiels du dépistage ;
- Le programme doit garantir un choix éclairé des individus. Il doit également assurer la confidentialité et le respect de l'autonomie ;
- Le programme doit promouvoir l'équité et l'accès au dépistage à toute la population cible ;
- Une évaluation du programme doit être planifiée dès le début ;
- Les avantages globaux du dépistage doivent l'emporter sur les inconvénients.

Même si la décision pour l'inclusion de nouvelles maladies au programme de DNN repose dans tous les cas sur les critères de Wilson et Jungner, leur utilisation est variable d'une région à l'autre.

En particulier, dans la région d'Alberta, ils sont fondés sur le cadre australien (14, 70) :

La maladie doit constituer un problème de santé important et avoir un stade latent ou symptomatique précoce reconnaissable ;

- Le test doit être hautement sensible et spécifique, validé et sûr, avoir une valeur prédictive positive et négative relativement élevée et être acceptable pour la population cible, y compris les sous-groupes importants ;
- Le traitement doit être efficace, disponible, facilement accessible et acceptable pour tous les patients atteints de la maladie ou de l'affection reconnue ;
- Il doit être clairement établi que le dépistage et le traitement donnent de meilleurs résultats que la découverte et le traitement de la maladie à un stade ultérieur ;
- Des systèmes doivent être mis en place pour une évaluation de suivi fondée sur les preuves pour toutes les personnes dont le dépistage est positif, indépendamment de la ruralité, de l'origine ethnique, du statut socio-économique ou du statut défavorisé.
- Des protocoles d'orientation vers une prise en charge continue doivent être établis pour les personnes atteintes de l'affection détectée par le programme de dépistage ;
- Les avantages globaux du dépistage l'emportent sur les inconvénients.

Dans la région du Québec, l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) et l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), sont mis à contribution pour apprécier la pertinence d'inclure de nouvelles maladies dans le programme de dépistage (72). Les critères utilisés sont classés comme suit :

Problème de santé	La maladie à détecter doit constituer un problème de santé important.
	L'épidémiologie et l'évolution naturelle du problème de santé, y compris le développement de l'état latent au stade déclaré, sont comprises de manière adéquate [satisfaisante] et il existe un facteur de risque, un marqueur de la maladie, un état latent ou un stade symptomatique précoce qui permettent de le détecter.
	Toutes les interventions de prévention primaire réalisables et efficaces ont été mises en place.
Traitement	Il existe un traitement ou une intervention efficace pour les patients détectés par le dépistage et des preuves qu'un traitement précoce donne de meilleurs résultats qu'un traitement tardif.
	Des lignes directrices fondées sur des données probantes permettent de déterminer quels patients traiter et quels traitements sont appropriés pour eux.
	La prise en charge clinique du problème de santé et les résultats de la prise en charge du patient doivent être optimaux avant de participer au programme (afin que le dépistage et le suivi soient effectués dans les meilleures conditions cliniques et administratives).

Test de dépistage	Le test de dépistage doit être simple, sûr, précis et valide (sensible et spécifique à l'anomalie recherchée, applicable à de grands nombres).
	Les fréquences d'apparition des différentes valeurs de l'examen pour la population cible doivent être connues et un seuil utilisé pour déterminer un résultat positif doit être défini et accepté.
	Le test est acceptable pour la population.
	Il existe un guide convenu pour l'investigation clinique supplémentaire concernant les personnes ayant un résultat de dépistage positif et les options disponibles pour ces personnes.
Programme	L'efficacité du Programme dans la réduction de la mortalité et/ou de la morbidité a été prouvée par des études de haute qualité.
	Il a été prouvé que l'ensemble du Programme (dépistage, procédures cliniques, traitement et intervention) est cliniquement, socialement et éthiquement acceptable pour les professionnels de santé et le public.
	Les bénéfices du Programme sont considérés comme supérieurs aux dommages physiques et psychologiques causés par les tests, les procédures cliniques et les traitements.
	Le coût d'opportunité de l'ensemble du Programme doit être jugé raisonnable par rapport à l'ensemble des dépenses de santé requises.
	Il doit y avoir un plan de gestion et de suivi du programme intégrant des critères d'assurance qualité reconnus.
	Le personnel et les installations nécessaires pour le test, les interventions, le diagnostic, le traitement et la gestion du Programme doivent être disponibles dès le début du Programme.
	Toutes les autres options de prise en charge de la maladie (amélioration du traitement, offre d'autres services, par exemple) doivent être envisagées pour s'assurer qu'il n'existe pas de nouvelle intervention plus efficace ou qui ne pourrait pas être mieux réalisée avec les ressources actuelles.
	Des informations fondées sur des preuves expliquant les conséquences de l'examen, de l'investigation diagnostique et du traitement doivent être mises à la disposition des participants potentiels afin de les aider à prendre une décision éclairée.
Il est nécessaire d'anticiper les éventuelles pressions publiques visant à élargir les critères d'éligibilité au dépistage, à réduire les intervalles de dépistage et à augmenter la sensibilité de l'examen, et de pouvoir justifier scientifiquement les décisions relatives à ces paramètres.	
Autres considérations	Efficacité, avis d'experts, innocuité et considérations éthiques

États-Unis

Les maladies sont évaluées selon trois grandes catégories de critères :

- Caractéristiques cliniques de la maladie ;
- Test de dépistage / disponibilité et caractéristiques ;
- Diagnostic, suivi, traitement et prise en charge.

L'évaluation est fondée sur une analyse multicritère comportant de plus un système de pondération des critères (attribution d'un score à chaque critère). L'ensemble des critères et leur pondération pour évaluer les maladies sont repris au chapitre Annexe 5.

En 2006, au regard des disparités importantes entre les états, l'*American college of medical genetics* (ACMG) a recommandé le RUSP (*Recommended Uniform Screening Panel*) (25, 73) (74): un panel de maladies à dépister dans chacun des états, comprenant initialement 29 maladies principales (*core diseases*) (27, 75).

Cette liste, régulièrement révisée, a évolué et inclut à ce jour 36 maladies principales et 26 maladies « secondaires » qui, soit possèdent une signification clinique mais n'ont pas de traitement efficace, soit pourraient être découvertes incidemment au décours du dépistage des maladies principales (73, 76, 77) (Annexe 7).

La décision finale revient au *Secretary of health and human services* (SHHS ; Secrétaire à la santé et aux services sociaux) sur la base d'une matrice de décision pour recommander ou non l'ajout de la maladie évaluée au RUSP (78). Le processus est supporté par le Health resources and services administration (HRSA).

Le mode d'inclusion d'une maladie dans le RUSP a évolué mais a toujours exigé une évaluation fondée sur les preuves avec un vote de *l'Advisory committee on heritable diseases in newborn and child* (ACHDNC) (26, 54, 79).

Nouvelle-Zélande

Dès 2003, la Nouvelle Zélande a proposé des critères d'évaluation pour les maladies candidates au dépistage (80). Le *National Health Committee* (NHC) a examiné un certain nombre de principes de dépistage et de critères d'évaluation utilisés dans le monde entier. Le comité s'est notamment inspiré des critères établis par le *National Screening Committee* du Royaume-Uni (81).

Huit principaux critères ont été retenus (80, 82, 83) :

- La maladie candidate est appropriée pour le dépistage ;
- Il existe un test approprié ;
- Il existe, en cas de maladie identifiée par une détection précoce, un traitement ou une intervention efficace et accessible ;
- Il existe des preuves solides (de haute qualité), provenant idéalement d'essais contrôlés randomisés, que le programme de dépistage est efficace pour réduire la mortalité ou la morbidité ;
- Le bénéfice potentiel du programme de dépistage doit surpasser les (être supérieur aux) dommages physiques et psychologiques potentiels (causés par le test, les procédures diagnostiques et le traitement) ;
- Le système de soins en santé sera en mesure de prendre en charge tous les éléments nécessaires du parcours de dépistage, y compris le diagnostic, le suivi et l'évaluation du programme ;
- Les aspects sociaux et éthiques sont pris en compte ;
- Les questions de coût-bénéfice sont considérées.

Les principes de qualité pris en compte sont les suivants :

- Les bénéfices du dépistage dans leur globalité doivent l'emporter sur les inconvénients.
- Les programmes de dépistage sont centrés sur la personne (individuel).
- Les programmes de dépistage doivent permettre un accès équitable au dépistage et des résultats équitables pour tous les groupes de population (égalité territoriale notamment).
- Le consentement éclairé est une priorité tout au long du parcours de dépistage.
- Les programmes de dépistage sont suivis et évalués régulièrement.
- Les programmes de dépistage nationaux s'engagent à améliorer en permanence la qualité en termes de gestion du programme et de prestations de service clinique (prise en charge clinique).

Les programmes de dépistage en Nouvelle-Zélande doivent en particulier considérer le point de vue et la participation de la population Māori.

Annexe 4. Utilisation des grilles de décision

Une grille assez simple, en théorie, a été proposée par Petros en 2012 (84), pour aider dans le choix de l'inclusion des maladies dans un programme de DNN. Il a fait l'exercice pour le déficit en MCAD, la maladie de Krabbe, le DICS, et le déficit en acyl-CoA déshydrogénase à chaîne courte (SCAD).

L'utilisation de ces grilles permet d'obtenir des scores (un par maladie) dans le but de classer les maladies. Les Tableau 17 et Tableau 18 illustrent la grille proposée pour l'analyse de maladies à inclure dans un programme de DNN, appliquée aux exemples de la phénylcétonurie (PCU) et du déficit en Acyl-CoA Déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD), respectivement.

Le score de chaque maladie peut aussi être présenté par rapport à celui de la PCU, maladie de référence dans les programmes de DNN dans le monde et qui peut être utilisé comme un contrôle interne de référence (% du score de la PCU).

L'utilisation de ces grilles est simple. Tous les critères sont mis au même niveau. L'auteur propose dans la discussion de son article que les 11 critères énumérés dans la grille B, spécifiques au dépistage néonatal, puissent être pondérés plus fortement que les critères de la grille A, de manière à ce que les critères pondérés dans la grille B fournissent un classement plus éclairé. Par ailleurs, le choix d'un seuil est nécessaire et doit être décidé de façon collégiale.

Tableau 17 Grille de Petros proposée pour l'analyse de maladies à inclure dans un programme de DNN appliquée à l'exemple de la phénylcétonurie (PCU) :

Check list A (W&J)	Oui	Non	Sans consensus	Check list B (critères additionnels)	Oui	Non	Sans consensus
La maladie dont on recherche les cas constitue une menace grave pour la santé publique.	1			Le test peut être multiple ou intégré dans un système déjà existant	1		
Existence d'un traitement	1			L'errance diagnostique est diminuée ou réduite	1		
Moyens appropriés de diagnostic et de traitement	1			Les faux positifs sont rares	1		
La maladie est décelable pendant une phase de latence	1			Les coûts du traitement peuvent être couverts par des tiers (privés ou public)	1		
Une épreuve ou un examen de dépistage efficace existe	1			Les tests peuvent être refusés par les parents / tuteurs	1		
L'épreuve est acceptable pour la population	1			Des informations adéquates disponibles pour les parents / tuteurs avant le dépistage	1		
L'histoire naturelle de la maladie est bien décrite	1			Le DNN permet un diagnostic et traitement rapide	1		
Le choix des sujets qui seront traités est opéré selon une politique préétablie	1			L'infrastructure de santé publique permet de soutenir toutes les phases du test, du diagnostic et des interventions	1		
Le coût du dépistage et de traitement des sujets reconnus malades n'est pas disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux.	1			Possibilité de conseil génétique chez les porteurs sains	1		
				Les risques de faux-positifs et des traitements sont expliqués aux parents/tuteurs	1		
La recherche des cas est un processus continu et une opération exécutée « une fois pour toutes ».	1			Les limites du dépistage et les risques de faux négatifs sont expliqués aux parents/tuteurs	1		
Score Sub-total A	10			Score Sub-total B	11		
				Somme globale	21	0	0
				Score de Décision	21		

Tableau 18 Grille de Petros proposée pour l'analyse de maladies à inclure dans un programme de DNN appliquée à l'exemple de MCAD

Check list A (W&J)	Oui	Non	Sans consensus	Check list B (critères additionnels)	Oui	Non	Sans consensus
La maladie dont on recherche les cas constitue une menace grave pour la santé publique.	1			Le test peut être multiple ou intégré dans une structure ou un système déjà existant	1		
Existence d'un traitement	1			L'errance diagnostique est diminuée ou réduite	1		
Moyens appropriés de diagnostic et de traitement	1			Les faux positifs sont rares			0,5
La maladie est décelable pendant une phase de latence	1			Les coûts du traitement peuvent être couverts par des tiers (privés ou public)	1		
Une épreuve ou un examen de dépistage efficace existe	1			Les tests peuvent être refusés par les parents / tuteurs			0,5
L'épreuve est acceptable pour la population	1			Des informations adéquates disponibles pour les parents / tuteurs avant le dépistage	1		
L'histoire naturelle de la maladie est bien décrite	1			Le DNN permet un diagnostic et traitement rapide	1		
Le choix des sujets qui seront traités est opéré selon une politique préétablie	1			L'infrastructure de santé publique permet de soutenir toutes les phases du test, du diagnostic et des interventions	1		
Le coût du dépistage et de traitement des sujets reconnus malades n'est pas disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux.	1			Possibilité de conseil génétique chez les porteurs sains	1		
La recherche des cas est un processus continu et une opération exécutée « une fois pour toutes ».	1			Les risques de faux-positifs et des traitements sont expliqués aux parents/tuteurs	1		
Sous-total A	10			Les limites du dépistage et les risques de faux négatifs sont expliqués aux parents/tuteurs	1		
				Sous-total B	9		1,0
				Somme globale	10		
				Décision	20		

Ce type d'analyse doit faire appel à la participation d'experts de différents profils professionnels pour enrichir l'évaluation (pédiatres, cliniciens, généticiens, biologistes, éthiciens, spécialistes de dépistage et de santé publique). L'auteur positionne sa méthode comme un outil pour aider les décideurs à se positionner à un niveau local/régional.

Les questions proposées guident l'évaluation. Cependant, celle-ci peut demeurer difficile en raison de la faible qualité de données, notamment pour les maladies rares. La limite de la méthode réside dans la capacité à répondre de façon pertinente à l'ensemble des questions, et à pouvoir juger du classement entre les différents critères quand des données sont manquantes ou d'un faible niveau de preuve.

À titre indicatif, le Tableau 19 résume les scores obtenus pour chaque maladie rare prise en compte, à l'aide de la grille de Petros (84).

Tableau 19 Résumé des scores obtenus à l'aide de la grille de Petros (84).

Maladie	Score de décision	Score relatif à la PCU
PCU	21	NA
MCAD	20	95 %
Mucoviscidose	19,5	93 %
DICS	19,5	93 %
SCAD	18,5	88 %
Pompe	17,0	81 %
Krabbe	15,0	71 %

NA : non applicable

L'utilisation de cette grille ne semble pas avoir été reprise ailleurs.

Annexe 5. Grilles d'analyse avec pondération des critères

Trois pays ont réalisé des analyses multicritères avec pondération de chaque critère (attribution de score aux critères) : les Etats-Unis (2006), suivis par le Canada (au Québec, 2013) puis la Belgique (2016). La méthode et le classement des maladies à dépister diffèrent et sont expliqués ci-après. Pour rappel, l'utilisation d'un tel système avait en partie été évoquée par Petros *et al.* (84).

Aux États-Unis

En 2002, le Bureau de la santé maternelle et infantile (*Maternal and Child Health Bureau, MCHB*) et l'administration des services (HRSA) du Département de la santé et des Services (DHHS) ont demandé à *l'American College of Medical Genetics (ACMG)* de faire une analyse de la littérature scientifique disponible sur l'efficacité du DNN des maladies qui pourraient être dépistées et d'élaborer une liste de maladies qu'il conviendrait de dépister. Pour ce faire, ils ont fait appel à un groupe d'experts et plusieurs groupes de travail, en utilisant une approche à deux niveaux pour évaluer et classer les maladies. La méthodologie et les résultats de ce travail ont été publiés respectivement en 2006 (25, 74) et 2013 (26, 27).

Une première étape a consisté à définir les critères pour évaluer les maladies. Ces critères ont été répartis entre trois catégories :

→ **Caractéristiques cliniques de la maladie**

- Incidence (incidence $\leq 1/100\ 000$ / 0 points ; $\geq 1/15\ 000$ / 100 points) ;
- Signes et symptômes cliniques identifiables dans les premières 48h de vie (toujours détectables / 0 points ; jamais détectables / 100 points) ;
- Fardeau de la maladie (histoire naturelle en l'absence de traitement ; plus le fardeau est élevé, plus le dépistage est justifié (0 à 100 points).

→ **Test de dépistage / disponibilité et caractéristiques**

- Disponibilité d'un algorithme de dépistage sensible et spécifique / meilleures sont les caractéristiques du test, plus le dépistage est justifié. Il n'y a cependant pas d'accord sur les valeurs de ces caractéristiques qui doivent prendre en compte le fardeau de la maladie (0 à 100 points) ;
- Possibilité de pratiquer le test sur un papier buvard ou sur un autre type d'échantillon, ou à l'aide d'une procédure simple (100 points) ;
- Test réalisable sur un plateau technique permettant de traiter un grand nombre d'échantillons en peu de temps. (50 points) ;
- Coût du test inférieur à 1\$ par enfant dépisté (50 points) ;
- Plusieurs métabolites en relation avec la maladie peuvent être détectés au cours d'une même analyse / la possibilité de détecter plusieurs marqueurs permet de les combiner entre eux en mesurant des ratios et par là d'augmenter la spécificité du test ;
- D'autres maladies que celle recherchée (cibles secondaires) peuvent être identifiées par un même métabolite / ceci est considéré comme un bénéfice (50 points) ;
- Plusieurs maladies peuvent être détectées par un même test (plateau multiplex) (200 points).

→ Diagnostic, suivi, traitement et prise en charge

- Disponibilité d'un traitement (50 points ; des points supplémentaires peuvent être accordés en fonction de l'efficacité du traitement) ;
- Coût du traitement (50 points) ;
- Efficacité potentielle de traitement existant / plus le traitement est efficace, plus la valeur de ce critère est élevée (200 points) ;
- Bénéfices individuels d'une intervention précoce / bénéfices pour le nouveau-né ; ceci doit être fondé sur des preuves (200 points) ;
- Bénéfices d'une intervention précoce pour la famille et pour la société / les familles peuvent bénéficier du dépistage génétique ; réduire l'errance diagnostique réduit les coûts du système de santé, un bénéfice pour la société (100 points) ;
- Prévention de la mortalité par le biais d'un diagnostic et d'un traitement précoce / ce critère est indépendant de la réduction de la morbidité (100 points) ;
- Disponibilité d'un diagnostic de confirmation (0 à 100 points en fonction de la « facilité » avec laquelle un diagnostic de confirmation peut être établi) ;
- Prise en charge de la maladie / disponibilité d'équipes ayant une expérience dans la prise en charge de la maladie (100 points) ;
- Simplicité du traitement / plus simple est le traitement, plus élevé est le score alloué à ce critère (100 points).

Une enquête a recueilli l'avis d'un panel de 290 experts sur les maladies. À l'aide d'une grille d'analyse présentant les options de score pour chaque critère, les experts ont attribué un score global à chaque maladie, à savoir la somme des scores moyens de chaque critère. L'analyse des scores globaux (somme des scores moyens pour chaque maladie) permet d'établir un classement des maladies et est incluse dans le processus de prise de décision (74).

L'analyse de l'enquête a permis de les classer en trois catégories :

- Cotation élevée (score global > 1200) ;
- Cotation modérée (score de 1000 à 1200) ;
- Cotation faible (score < 1000, refus d'inclusion de la maladie dans le DNN).

Il est souligné que la définition de ces seuils a fait l'objet de discussions et que la décision d'inclure une maladie dans le DNN (liste principale de RUSP) a été fondée sur un score global > 1200 en s'assurant toutefois du respect de certaines conditions, notamment que le traitement soit disponible, que l'histoire naturelle de la maladie soit connue et que le patient ne soit pas un porteur sain.

Le mode d'inclusion d'une maladie dans le RUSP a évolué mais a toujours exigé une évaluation fondée sur les preuves avec un vote de *l'Advisory committee on heritable diseases in newborn and child* (ACHDNC).

En effet, le processus décisionnel (26, 54), décrit dans les Tableau 20 et Tableau 21, repose encore sur l'évaluation du **bénéfice net de la stratégie de dépistage** (bénéfices en santé pour l'enfant *versus* les inconvénients/effets néfastes), éclairée notamment par :

- La disponibilité d'un test de dépistage performant,
- L'efficacité de cette stratégie par rapport à la prise en charge clinique actuelle,
- La disponibilité d'un traitement efficace des enfants atteints (avec une cotation du bénéfice net).

Il comporte de plus une évaluation de la **capacité du programme de dépistage néonatal** d'une maladie à mettre en place ce dépistage à grande échelle (exhaustif, sur l'ensemble de la population de nouveau-nés/nationale) incluant le suivi des enfants à court et long terme.

Pour l'évaluation du critère de capacité, la faisabilité et l'état de préparation du programme seront analysés :

- L'analyse de la faisabilité ne se limite pas à la capacité à fournir le test, mais porte sur toute la procédure (notamment, le test, diagnostic, le système d'assurance qualité pour le test et l'évaluation du diagnostic, des résultats et du suivi des enfants, voire l'existence d'un programme d'entraînement adéquat) ;
- L'analyse de l'état de préparation du programme (*readiness*) porte sur la disponibilité des ressources pour le dépistage, la confirmation diagnostique et le suivi à long terme, incluant les ressources financières, la disponibilité des équipements de laboratoires et des systèmes de données et de l'expertise (soins, laboratoires, bases de données...).

Un système de cotation est utilisé : deux catégories pour la faisabilité (haute-moderée / basse) et trois catégories pour l'état de préparation :

- Prêt, signifiant une mise en place en moins de 1 an après la décision d'inclusion de la maladie dans le RUSP ;
- En développement, signifiant une mise en place nécessitant 1 à 3 ans ;
- Non prêt, signifiant une mise en place nécessitant plus de 3 ans.

Tableau 20 Matrice de décision de l' « Advisory committee »

Bénéfice net		Faisabilité	Préparation à la mise en place		
			Prêt	En développement	Non prêt
Bénéfice significatif	Haute certitude	Haute ou modérée faisabilité	A1	A2	A3
		Basse faisabilité	A4		
	Certitude modérée	-	B		
Bénéfice nul à faible	Certitude haute ou modérée	-	C		
« Bénéfice négatif »		-	D		
-	Certitude basse	-	L		

Ces deux critères « faisabilité » et « préparation à la mise en place » permettent de classer la capacité en 4 catégories (Tableau 21) :

Tableau 21 Système de classification utilisé par l' « Advisory Committee »

Bénéfice net pour la population de nouveau-nés dépistés		Capacité des états à offrir un dépistage néonatal exhaustif	
Cotation	Description	Cotation	Description

A	Haute certitude que le dépistage de la maladie ciblée conduirait à un bénéfice net significatif	1	Le dépistage a une faisabilité* haute à modérée et la plupart des programmes néonataux sont prêts pour un dépistage exhaustif
B	Certitude modérée que le dépistage de la maladie ciblée conduirait à un bénéfice significatif	2	Le dépistage a faisabilité une haute à modérée et la plupart des programmes néonataux ont une préparation pour un dépistage exhaustif en cours de développement
C	Certitude haute ou modérée que le dépistage de la maladie ciblée conduirait à un bénéfice net faible à nul	3	Le dépistage a une faisabilité haute à modérée et la plupart des programmes néonataux ne sont pas prêts pour un dépistage exhaustif
D	Certitude haute ou modérée que le dépistage de la maladie ciblée conduirait à un bénéfice net négatif	4	Le dépistage a une faible faisabilité
L	Faible certitude concernant le bénéfice net du dépistage	-	-

*a- La faisabilité élevée à modérée est basée sur la détermination par le Comité consultatif qu'il existe un test de dépistage établi et disponible qui peut être adopté, une approche claire pour la confirmation du diagnostic, et un plan de traitement qui est acceptable pour les cliniciens et les personnes affectées et leurs familles, et des plans de suivi à long terme peuvent être établis.

-b Une certitude modérée indique que le comité consultatif estime que des recherches supplémentaires pourraient modifier l'ampleur ou la direction des résultats pour l'une des questions clés, de sorte que l'évaluation de l'avantage net serait faible, voire nulle ou même négative.

La matrice de décision combine les cotations du bénéfice net et celles de la capacité (Tableau 21). Elle permet de se prononcer sur l'inclusion ou non d'une maladie dans le RUSP comme suit :

- A1, A2 : Inclusion dans le RUSP ;
- A3, A4 : Inclusion dans le RUSP possible à la discrétion du comité ACHDNC ;
- B, C, D, L : Inclusion non recommandée.

Au Québec

Au Québec, le ministère de la Santé et des Services Sociaux a demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) de déterminer les maladies qui devraient être ciblées dans le contexte de l'élargissement du programme de DNN sanguin. L'INESSS a aussi réuni l'information scientifique sur 21 maladies dépistées dans d'autres provinces canadiennes ou ailleurs dans le monde. Un Comité d'experts (constitué de 12 membres représentant les différentes disciplines concernées par le dépistage, les patients et les citoyens) a accompagné l'INESSS dans son processus d'évaluation, fondé sur des critères d'appréciation de la pertinence d'un dépistage, en utilisant une analyse de décision multicritère avec pondération (31, 35). Pour établir leurs critères, ils se sont inspirés des critères proposés par le comité national de dépistage du Royaume-Uni (National Screening Committee, NSC), qu'ils ont adaptés au contexte québécois, dont le programme repose sur cinq grands principes :

- L'universalité ;
- L'intérêt de l'enfant ;
- La qualité ;
- L'équité ;
- La solidarité.

Des revues narratives ont été effectuées afin de cerner l'importance du problème de santé, le traitement de chaque maladie, les défis éthiques, psychosociaux et organisationnels du DNN, la performance des tests de dépistage relatives à chaque maladie ainsi que l'efficacité et l'efficience d'un programme élargi de dépistage néonatal.

Le cadre d'analyse a pris en compte les avantages et les inconvénients attendus du DNN. Les bénéfices attendus ont été répartis en trois catégories de résultats :

- Intermédiaires (prise en charge thérapeutique avant l'apparition des symptômes),
- Proximaux (réduction de la morbi-mortalité précoce)
- Distaux (réduction de la morbi-mortalité tardive, amélioration de la santé et du bien-être de l'enfant, amélioration du placement scolaire, amélioration du bien-être et de la qualité de vie de la famille).

Du point de vue populationnel, les inconvénients du DNN relevés concernent particulièrement les effets indésirables du test (les faux négatifs (FN), les faux positifs (FP) et les anomalies biochimiques bénignes dépistées de manière concomitante/fortuite), qui peuvent affecter l'ensemble des nouveau-nés soumis au dépistage. Le contexte organisationnel, les défis éthiques et psychosociaux ainsi que les aspects économiques entourant le programme de DNN ont été également considérés.

Les questions sur lesquelles portait l'évaluation étaient les suivantes :

- **Importance du problème** – S'agit-il d'un problème de santé important ? Quelles sont les données sur l'épidémiologie (incidence et prévalence) et l'évolution naturelle de la maladie/du trouble ?
- **Traitement** – Existe-t-il des modalités thérapeutiques efficaces ? Ces modalités thérapeutiques procurent-elles un meilleur résultat lorsqu'elles sont administrées en phase présymptomatique plutôt qu'après l'apparition des symptômes ? Quels sont les effets indésirables associés aux modalités thérapeutiques jugées efficaces ? Existe-t-il des lignes directrices de traitement fondées sur les données probantes ?
- **Techniques de dépistage et de diagnostic** – Quelle est la performance de la MS-MS (ou de la fluorimétrie, le cas échéant), à savoir quelles sont la fiabilité et la validité du test ? Quel est le taux de faux positifs et de faux négatifs ? Un seuil de positivité du test est-il bien défini et reconnu ? Existe-il au Québec, un examen ou un protocole de confirmation diagnostique fiable ?

Dans une perspective populationnelle, les questions suivantes se posent :

- **Programme de dépistage néonatal sanguin** – Quelle est l'efficacité d'un programme de dépistage néonatal sanguin ?
- **Défis éthiques et psychosociaux** – Quels sont les défis éthiques et psychosociaux d'un programme de dépistage néonatal sanguin ? Est-ce que ce type de programme est socialement et éthiquement acceptable par les professionnels et le public ? Quels sont les effets indésirables associés au programme ?
- **Défis organisationnels** – Quels sont les défis organisationnels d'un programme de dépistage néonatal sanguin ?
- **Aspects économiques** – Quel est le rapport coût-efficacité d'un programme de dépistage néonatal sanguin ?

Face à la difficulté de se prononcer sur l'importance relative de dépister chacune des maladies en procédant à leur analyse individuelle, l'outil d'analyse de décision multicritère avec pondération a permis de procéder à un classement des maladies au regard de la pertinence de leur dépistage. Les membres du Comité d'experts ont retenu les sept critères décisionnels qui leur paraissaient les plus pertinents (parmi l'ensemble des critères) et les ont pondérés. Puis, ils ont attribué un score à chacun

de ces sept critères pour chaque maladie (selon la grille figurant au Tableau 22). Ceci leur a permis, à l'aide d'un outil adapté (35) d'attribuer un score global à chaque maladie et ainsi de classer les maladies par rang d'importance en termes de dépistage.

L'équilibre entre les avantages du dépistage et les inconvénients est fonction des valeurs attribuées aux divers critères de pertinence d'un programme et varie selon la maladie étudiée ⁹.

Une concertation finale a eu lieu au sein du comité d'experts (INESSS), soulignant les limites et les atouts de la démarche. À la lumière de ces résultats et en tenant compte des facteurs organisationnels, l'INESSS a conclu en 2013 à la pertinence d'étendre le dépistage par MS-MS de façon progressive en trois vagues successives, à savoir :

- Première vague : HCY, ASA, GA-1, ARG, LCHAD, VLCAD ;
- Deuxième vague : IVA, CIT-1, CIT-2, CUD, PA, MMA ;
- Troisième vague : MCD, HMG, BKT, 3-MCC et MSUD.

Il faut toutefois souligner que cet élargissement du programme (PQDNS) ne s'est pas concrétisé car le ministère de la santé a finalement souhaité une évaluation par l'INESSS maladie par maladie (avec production d'un avis par maladie).

À ce jour, seules ont été recommandées au Québec (85) : la phénylcétonurie; la tyrosinémie de type 1; le déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD); le déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue (LCHAD); le déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale (TFI); le déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue (VLCAD); l'acidémie glutarique de type 1; l'acidémie argininosuccinique, la drépanocytose, et l'hypothyroïdie congénitale, et la mucoviscidose, et l'amyotrophie spinale et le DCIS.

En Belgique

Une étude pilote a été menée par le Centre fédéral d'expertise des soins de santé belge (KCE) en appliquant la même approche qu'au Québec, à savoir une méthode d'analyse décisionnelle multicritère avec pondération. Le poids respectif de chaque critère a été fixé et un score a été attribué aux six pathologies ciblées par le DNN (dépistables par MS-MS : TYR, HCY, VLCAD, et par autres techniques : Galactosémie, Biotinidase et hyperplasie congénitale des surrénales). À noter, l'objectif de cette étude étant de tester cette méthodologie, ses résultats ne sont pas des recommandations d'inclusion ou d'exclusion d'une maladie spécifique dans les programmes de DNN.

Dans cette méthode d'analyse multicritère, les différences observées entre les scores globaux des différentes maladies étaient extrêmement faibles ; par conséquent, leur pouvoir discriminant pour servir de base à un classement des maladies est également faible.

La méthode utilisée pourrait être améliorée, notamment par une définition plus précise de chaque critère et par l'application éventuelle d'une échelle plus large pour la pondération et l'attribution des scores.

Les différentes méthodes d'analyse multicritère réalisées aux États-Unis, au Québec, en Belgique sont comparées dans le Tableau 22.

Tableau 22 Critères utilisés pour évaluer les maladies dans les différents pays

	ACMG (USA) score max 2100		Québec	Belgique	
Incidence	>1 : 5 000	100	Fréquent = 3	>10 : 100 000	4
	>1 : 25 000	75	Rare = 2	>5-10 : 100 000	3
	>1 : 50 000	50	Inconnu = 1	1-5 : 100 000	2
	>1 : 75 000	25		<1 : 100 000	1
	<1 : 100 000	0			
Gravité	Terrible	100	Très grave = 3	Très pertinent	4
	Sévère	75	Grave = 2	Pertinent	3
	Modérée	50	Moins grave= 1	Légère ! pertinent	2
	Légère	25		Non pertinent	1
	Minime	0			
Signes/symp- tômes clinique- ment identifiables dans les pre- mières 48h	Jamais	100			
	<25% des cas	75			
	<50% des cas	50			
	<75% des cas	25			
	Toujours	0			
Évidence scienti- fique démontrée du bénéfice indivi- dual intervention précoce	Claire	200			
	Moyenne	100			
	Aucune	0			
Évidence scienti- fique démontrée du bénéfice pour la famille/société si intervention pré- coce	Claire	200			
	Moyenne	100			
	Aucune	0			
Mortalité empê- chée par diagnos- tic précoce et traitement	Oui	100			
	non	0			
Algorithme dia- gnostic et test de bonne sensibilité /spécificité	Oui	200			
	non	0			
Caractéristiques du test Oui=apply ; no=0	sang séché/méth. Simple haut débit (>200/j)	100			
	coût analytique global <1\$	50			
	plusieurs marqueurs pour une EIM	50			
	autres EIM identifiés par les mêmes marqueurs	50			
	plusieurs EIM détectées dans le même test	200			

	ACMG (USA) score max 2100		Québec	Belgique	
Traitement	existant et disponible	50	Très efficace = 3		
	existant, accessibilité limitée	25	Efficace = 2		
	Non existant, non nécessaire	0	Moins efficace = 1		
Coût du traitement	Pas cher	50			
	Très cher	0			
Efficacité du traitement	Prévient toutes conséquences négatives	200		Très significative	4
		100		Significative	3
	Prévient beaucoup conséquences	50		Légèrement significative	2
	Prévient quelques conséquences	0		Non pertinent	1
	Efficacité non démontrée				
Centres de confirmation du diagnostic	Ubiquitaire	100			
	Limitée	50			
	ponctuelle	0			
Prise en charge aiguë du patient	Ubiquitaire	100			
	Limitée	50			
	ponctuelle	0			
Simplicité du traitement	Médecin ou famille	200			
	Spécialiste occasionnel	100			
	Spécialiste régulier	0			
Faux négatifs au test			Non rapporté/Évitable = 3	Très significative	4
			Non rapporté/mention = 2	Significative	3
			Rapporté = 1	Légèrement significative	2
				Non pertinent	1
Faux positifs au test			Peu = 3	Très significative	4
			Plusieurs = 2	Significative	3
			Beaucoup = 1	Légèrement significative	2
				Non pertinent	1
Disponibilité du résultat en temps opportun			Le plus souvent = 3	100% des cas	4
			Assez souvent = 2	80-100% des cas	3
			Rarement = 1	50-<80% des cas	2
				<50% des cas	1
Impact organisationnel du dépistage			Peu = 3	Très significative	4
			Moyen = 2	Significative	3
			Grand = 1	Légèrement significative	2
				Non pertinent	1

Annexe 6. Critères de décision utilisés en Australie

Source: Australian Health Ministers Advisory Council. Newborn bloodspot screening. National policy framework. Canberra : Department of Health; 2018 [Traduction libre]. (70)
<https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/10/newborn-bloodspot-screening-national-policy-framework.pdf>

La maladie	
La maladie doit être un problème de santé grave qui entraîne une morbidité ou une mortalité importante	Quelles sont les données disponibles sur son incidence, y compris dans la population australienne ? Comment cette incidence est-elle déterminée - par des études de dépistage, des programmes internationaux, des cas identifiés cliniquement, des estimations modélisées basées sur des données provenant de bases de données de variantes ou d'autres moyens ? Existe-t-il des différences d'incidence connues dans les sous-populations australiennes ?
	Quelle est la charge de morbidité associée, y compris la morbidité et la mortalité ? La charge de morbidité varie-t-elle entre les individus ?
Il devrait y avoir un avantage à effectuer un dépistage pendant la période néonatale	Quels sont les avantages connus ou prévisibles pour la santé d'un dépistage précoce ? Il peut s'agir d'une intervention précoce, de la prévention des symptômes ou de la réduction de la gravité de la maladie.
	Pourquoi le dépistage de cette maladie en période néonatale est-il la méthode de détection précoce la plus bénéfique ?
	La détection de cette maladie fournit-elle aux familles des informations exploitables qui les aident à faire des choix éclairés en matière de reproduction à l'avenir ?
	Quels avantages émotionnels ou sociaux la détection précoce procure-t-elle ?
	Quels inconvénients peuvent découler du dépistage de cette maladie chez le nouveau-né ?
L'histoire naturelle de la maladie, y compris l'évolution d'une maladie latente à une maladie déclarée, doit être bien comprise	Quelles sont les informations connues sur l'histoire naturelle de la maladie en Australie ou dans des populations internationales comparables ?
	Quand la maladie est-elle habituellement détectée cliniquement ?
	Explorez les connaissances actuelles sur la pénétrance de la maladie. Existe-t-il des formes bénignes ou plus légères à apparition tardive ?
Le test de dépistage	
Il doit y avoir un protocole de test approprié pour identifier la présence de la maladie	Quels protocoles de test pourraient être utilisés pour identifier la présence de la maladie ? Y a-t-il un consensus sur le protocole de test le plus approprié ?
	Lors de l'examen du protocole de test, quelle est la validité clinique et analytique basée sur une considération de : <ul style="list-style-type: none"> - sensibilité - spécificité - taux de faux positifs - taux de faux négatifs - valeur prédictive positive - valeur prédictive négative ?
	Le protocole de test est-il simple et fiable ?
	Le protocole de test peut-il être réalisé sur l'échantillon de sang prélevé ?
	Le test peut-il faire l'objet d'un test multiplexe dans les panels existants de dépistage à partir de la goutte de sang prélevée ?

	Quel est le coût du protocole de test ?
	Un test génétique sera-t-il utilisé dans le cadre du protocole de test ? Si un test génétique est nécessaire : <ul style="list-style-type: none"> - Sera-t-il effectué par mutations communes ou par séquençage ? - Quelles mutations seront testées ? - Quelle est la pénétrance des mutations ? - Existe-t-il des variantes de signification inconnue ?
Le protocole de test doit, dans l'ensemble, être socialement et éthiquement acceptable pour les professionnels de la santé et le public	Le protocole d'essai peut-il détecter d'autres maladies d'importance clinique ou inconnue et/ou des porteurs et, Si tel est le cas, quelles en sont les implications ?
	Quels sont les avantages et les inconvénients potentiels associés au(x) protocole(s) de test préféré(s) ?

L'intervention

Des services de santé pour le diagnostic et la prise en charge doivent être disponibles afin que ces services puissent être proposés en cas de résultat anormal du dépistage	Quels sont les services de soins de santé actuellement impliqués dans le diagnostic et la gestion continue de la maladie ?
	Quel impact le dépistage de la maladie aurait-il sur les services de soins de santé qui seraient nécessaires pour soutenir le diagnostic et la prise en charge après un résultat de dépistage anormal ?
	Les tests de diagnostic sont-ils facilement disponibles et fiables ?
	Les services de soins de santé actuels ont-ils la capacité de soutenir le diagnostic et la gestion continue de la maladie ?
	Les services de soins de santé actuels sont-ils de qualité suffisante pour soutenir le diagnostic et la gestion continue de cette maladie ?
	Les familles, y compris celles des régions rurales et éloignées, ont-elles un accès équitable à ces services de soins de santé ?
Il devrait y avoir une intervention acceptée pour les personnes diagnostiquées pour cette maladie	Quelle(s) intervention(s) acceptée(s) est (sont) disponible(s) pour les nouveau-nés qui reçoivent un diagnostic précoce par dépistage ?
	Le parcours d'intervention et de traitement est-il bien compris ? Y a-t-il un accord sur le moment où une intervention est nécessaire ?
	Quelle est l'efficacité de l'intervention ? Soulage-t-elle les symptômes de la maladie, ralentit-elle ou arrête-t-elle sa progression ? Quelle est l'influence de l'intervention sur la qualité et la durée de vie ?
	Quelle est l'urgence de l'intervention ? L'intervention doit-elle être initiée avant l'apparition des symptômes de la maladie ?
	L'intervention est-elle facilement disponible et accessible ?
	Quels sont les inconvénients potentiels associés à l'intervention, et dans quelle mesure ces inconvénients peuvent-ils être atténués ou gérés ?
	Quel est le coût de l'intervention ? Quels coûts seront engagés pour le diagnostic, la gestion et le traitement des pathologies, y compris les coûts des faux positifs ?

	Les familles, y compris celles des zones rurales et reculées, ont-elles un accès équitable à l'intervention ?
Autres considérations	
L'avantage du dépistage d'une maladie doit être mis en balance avec son impact sur le programme dans son ensemble	Le dépistage de cette maladie peut-il être réalisé dans le cadre du parcours de dépistage actuel ?
	L'ajout de cette pathologie est-il susceptible de nécessiter des considérations éthiques qui pourraient justifier un processus de consentement distinct ?
	Est-il probable que le dépistage de cette maladie ait un impact négatif sur d'autres éléments du programme ? Par exemple, pourrait-on prévoir une baisse des taux de participation ?
	Y a-t-il des coûts supplémentaires, tels que l'achat de nouvelles technologies ou la formation, qui sont associés au dépistage de cette maladie ?
	Quel est l'impact économique de l'exclusion ou de l'inclusion de cette maladie ? Les bénéfices sont-ils supérieurs aux coûts ? Est-il coût-efficacité de dépister ? Il peut être nécessaire de procéder à une évaluation économique détaillée pour examiner ces questions et d'autres problèmes économiques pertinents.
	Quelles autres informations pertinentes pour la prise de décision doivent être prises en compte et qui n'ont pas été saisies ailleurs ?

Annexe 7. Liste de maladies dépistées recommandées aux Etats-Unis

Source: Health Resources & Services Administration, Newborn Screening Steering Committee. Recommended uniform screening panel [En ligne]. Rockville: HRSA; (73) <https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/rusp-august-2022.pdf>

Recommended Uniform Screening Panel
Core Conditions
(As of August 2022)

X: Condition is in this category --: Condition is not in this category

Core Condition	Metabolic Disorder - Organic acid condition	Metabolic Disorder - Fatty acid oxidation disorder	Metabolic Disorder - Amino acid disorder	Endocrine Disorder	Hemoglobin Disorder	Other Disorder
Propionic Acidemia	X	--	--	--	--	--
Methylmalonic Acidemia (methylmalonyl-CoA mutase)	X	--	--	--	--	--
Methylmalonic Acidemia (Cobalamin disorders)	X	--	--	--	--	--
Isovaleric Acidemia	X	--	--	--	--	--
3-Methylcrotonyl-CoA Carboxylase Deficiency	X	--	--	--	--	--
3-Hydroxy-3-Methylglutaric Aciduria	X	--	--	--	--	--
Holocarboxylase Synthase Deficiency	X	--	--	--	--	--
β-Ketothiolase Deficiency	X	--	--	--	--	--
Glutaric Acidemia Type I	X	--	--	--	--	--
Carnitine Uptake Defect/Carnitine Transport Defect	--	X	--	--	--	--
Medium-chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency	--	X	--	--	--	--
Very Long-chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency	--	X	--	--	--	--
Long-chain L-3 Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency	--	X	--	--	--	--
Trifunctional Protein Deficiency	--	X	--	--	--	--
Argininosuccinic Aciduria	--	--	X	--	--	--
Citrullinemia, Type I	--	--	X	--	--	--
Maple Syrup Urine Disease	--	--	X	--	--	--
Homocystinuria	--	--	X	--	--	--
Classic Phenylketonuria	--	--	X	--	--	--
Tyrosinemia, Type I	--	--	X	--	--	--
Primary Congenital Hypothyroidism	--	--	--	X	--	--
Congenital adrenal hyperplasia	--	--	--	X	--	--
S,S Disease (Sickle Cell Anemia)	--	--	--	--	X	--
β, β-thalassemia	--	--	--	--	X	--
S,C Disease	--	--	--	--	X	--
Biotinidase Deficiency	--	--	--	--	--	X
Critical Congenital Heart Disease	--	--	--	--	--	X
Cystic Fibrosis	--	--	--	--	--	X
Classic Galactosemia	--	--	--	--	--	X
Glycogen Storage Disease Type II (Pompe)	--	--	--	--	--	X
Hearing Loss	--	--	--	--	--	X

Page 1 of 3

Recommended Uniform Screening Panel
Core Conditions
(As of August 2022)

Core Condition - continued	Metabolic Disorder - Organic acid condition	Metabolic Disorder - Fatty acid oxidation disorder	Metabolic Disorder - Amino acid disorder	Endocrine Disorder	Hemoglobin Disorder	Other Disorder
Severe Combined Immunodeficiencies	--	--	--	--	--	X
Mucopolysaccharidosis Type I	--	--	--	--	--	X
X-linked Adrenoleukodystrophy	--	--	--	--	--	X
Spinal Muscular Atrophy due to homozygous deletion of exon 7 in SMN1	--	--	--	--	--	X
Mucopolysaccharidosis Type II	--	--	--	--	--	X

Recommended Uniform Screening Panel¹
 SECONDARY² CONDITIONS³
 (As of August 2020)

Secondary Condition	Metabolic Disorder - Organic acid condition	Metabolic Disorder - Fatty acid oxidation disorder	Metabolic Disorder - Amino acid disorder	Endocrine Disorder	Hemoglobin Disorder	Other Disorder
Methylmalonic acidemia with homocystinuria	X	--	--	--	--	--
Malonic acidemia	X	--	--	--	--	--
Isobutyrylglycinuria	X	--	--	--	--	--
2-Methylbutyrylglycinuria	X	--	--	--	--	--
3-Methylglutaconic aciduria	X	--	--	--	--	--
2-Methyl-3-hydroxybutyric aciduria	X	--	--	--	--	--
Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency	--	X	--	--	--	--
Medium/short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency	--	X	--	--	--	--
Glutaric acidemia type II	--	X	--	--	--	--
Medium-chain ketoacyl-CoA thiolase deficiency	--	X	--	--	--	--
2,4 Dienoyl-CoA reductase deficiency	--	X	--	--	--	--
Carnitine palmitoyltransferase type I deficiency	--	X	--	--	--	--
Carnitine palmitoyltransferase type II deficiency	--	X	--	--	--	--
Carnitine acylcarnitine translocase deficiency	--	X	--	--	--	--
Argininemia	--	--	X	--	--	--
Citrullinemia, type II	--	--	X	--	--	--
Hypermethioninemia	--	--	X	--	--	--
Benign hyperphenylalaninemia	--	--	X	--	--	--
Bioperin defect in cofactor biosynthesis	--	--	X	--	--	--
Bioperin defect in cofactor regeneration	--	--	X	--	--	--

Page 2 of 3

Secondary Condition – Continued	Metabolic Disorder - Organic acid condition	Metabolic Disorder - Fatty acid oxidation disorder	Metabolic Disorder - Amino acid disorder	Endocrine Disorder	Hemoglobin Disorder	Other Disorder
Tyrosinemia, type II	--	--	X	--	--	--
Tyrosinemia, type III	--	--	X	--	--	--
Various other hemoglobinopathies	--	--	--	--	X	--
Galactosepimerase deficiency	--	--	--	--	--	X
Galactokinase deficiency	--	--	--	--	--	X
T-cell related lymphocyte deficiencies	--	--	--	--	--	X

1. Selection of conditions based upon "Newborn Screening: Towards a Uniform Screening Panel and System." *Genetic Med.* 2006; 8(5) Suppl: S12-S252 as authored by the American College of Medical Genetics (ACMG) and commissioned by the Health Resources and Services Administration (HRSA).
2. Disorders that can be detected in the differential diagnosis of a core disorder.
3. Nomenclature for Conditions based upon "Naming and Counting Disorders (Conditions) Included in Newborn Screening Panels." *Pediatrics.* 2006; 117 (5) Suppl: S308-S314.

Annexe 8. Critères d'évaluation « Go / no go » utilisés aux Pays-Bas

Source: Jansen ME, Klein AW, Buitenhuis EC, Rodenburg W, Cornel MC. Expanded neonatal bloodspot screening programmes: an evaluation framework to discuss new conditions with stakeholders. *Frontiers in pediatrics* 2021;9:635353. [Traduction libre] (66) <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.635353/full#supplementary-material>

Maladie

La maladie cible du dépistage est-elle définie sans ambiguïté ? Quels sont les résultats envisagés ?

Des informations sont-elles disponibles (dans des marges raisonnables) sur la prévalence de la maladie aux Pays-Bas ou au niveau international ?

Y a-t-il des résultats secondaires qui pourraient être détectés après avoir suivi les différentes étapes du test ? Quels sont les résultats secondaires susceptibles d'être détectés ? Des informations sont-elles disponibles pour tous les résultats secondaires possibles concernant la prévalence, la pertinence clinique et la mesure dans laquelle ils sont traitables ? Existe-t-il des informations sur la manière dont la détection de ces résultats secondaires peut affecter le rapport bénéfice-risque du dépistage ? Cet effet est-il acceptable ? Les résultats secondaires peuvent-ils être masqués ? Dans le cas contraire, les résultats secondaires doivent-ils être signalés ? Dans l'affirmative, des informations sont-elles disponibles sur la manière dont cela se fera ?

Le dépistage permettra-t-il de détecter des variantes légères de la maladie ? Des informations sont-elles disponibles pour ces variants légers concernant la prévalence, la pertinence clinique et la mesure dans laquelle ils sont traitables ? Existe-t-il des informations sur la manière dont la détection de ces variants peut affecter le rapport bénéfice/risque du dépistage ? Cet effet est-il acceptable ?

Le dépistage permettra-t-il également d'identifier les porteurs génétiques de la maladie ? Des informations sont-elles disponibles sur la signification du statut de porteur pour les personnes concernées, sur le plan physique et psychologique ? Existe-t-il des informations sur la manière dont l'identification de ces porteurs peut affecter le rapport bénéfice/risque du dépistage ? Cet effet est-il acceptable ? Les porteurs génétiques doivent-ils être déclarés ? Dans l'affirmative, des informations sont-elles disponibles sur la manière dont cela se fera ?

Méthode de test

Des informations sont-elles disponibles sur les différentes étapes du test ?

Les différentes étapes du test peuvent-elles être réalisées sur les échantillons de sang séché disponibles ?

Des informations sont-elles disponibles sur la quantité de sang/échantillon nécessaire pour les différentes étapes du test ? Cette quantité de sang/échantillon est-elle disponible ?

Les différentes étapes du test imposent-elles des exigences exceptionnelles en matière de stockage du sang/de l'échantillon ? Ces exigences peuvent-elles être satisfaites ?

Les analytes à tester et les seuils correspondants (y compris ceux des ratios ou algorithmes à utiliser) pour les différentes étapes du test ont-ils été déterminés, y compris pour les groupes exceptionnels ?

Des outils post-analytiques sont-ils nécessaires pour obtenir une sensibilité et une spécificité (cliniques) acceptables ? Si oui, l'utilisation de ces outils post-analytiques est-elle possible (dès le début du dépistage) ?

Existe-t-il des informations sur les appareils et les kits de test nécessaires pour réaliser les différentes étapes du test ? Si oui, ces appareils et kits de test sont-ils disponibles ?

Des tests commerciaux de qualité suffisante sont-ils disponibles pour les différentes étapes du test, et offrent-ils des garanties suffisantes pour la continuité de l'approvisionnement ? Dans le cas contraire, existe-t-il d'autres tests appropriés ?

Les caractéristiques des tests (précision analytique, exactitude, sensibilité et spécificité) sont-elles conformes aux normes de qualité actuelles ?

Une ou plusieurs étapes de l'essai interfèrent-elles avec l'essai d'autres conditions ? Si c'est le cas, cela est-il acceptable ou peut-il être modifié en temps utile ?

Des informations sont-elles disponibles sur les exigences imposées à l'installation du laboratoire pour la mise en œuvre des différentes étapes du test ? Ces exigences peuvent-elles être satisfaites dès le début du dépistage ?

Des informations sont-elles disponibles sur ce que la mise en œuvre des différentes étapes du test exigera en matière de logistique et de personnel de laboratoire ? Les laboratoires peuvent-ils répondre à ces exigences au début du dépistage ?

Valeur prédictive

Quels nombres de résultats TP, FP et FN sont produits par les étapes successives du test ? Les nombres de résultats FP et FN après avoir suivi les différentes étapes du test sont-ils considérés comme acceptables ?

Estimation provisoire (par an) :

TP – Vrai positif (<i>True positive</i>)	
FP – Faux positif (<i>False positive</i>)	
FN – Faux négatif (<i>False negative</i>)	

Moment du prélèvement sanguin

Les différentes étapes du test imposent-elles des exigences exceptionnelles quant au calendrier du DNN par taches de sang ? Ces exigences spécifiques peuvent-elles être satisfaites ? Si ce n'est pas le cas, les conséquences sur le rapport bénéfice-risque du dépistage sont-elles considérées comme acceptables ?

Soins et transfert

La politique d'orientation, y compris les conditions d'orientation, a-t-elle été établie, également pour les Caraïbes néerlandaises ? Les personnes impliquées sont-elles au courant de cette politique ?

La politique relative aux diagnostics et aux traitements ultérieurs a-t-elle été définie, également pour les Caraïbes néerlandaises ? Les personnes concernées sont-elles au courant de cette politique ?

Sait-on clairement quel centre d'expertise est impliqué dans le diagnostic et le traitement ? Quel est le rôle de ce centre d'expertise ? Les personnes concernées en sont-elles conscientes ?

Sait-on clairement quel centre d'expertise est impliqué dans le diagnostic et le traitement ? Quel est le rôle de ce centre d'expertise ? Les personnes concernées en sont-elles conscientes ?

Processus primaire

L'extension du DNN par piqûre au talon pour inclure cette pathologie affecte-t-elle le processus primaire du programme de dépistage par piqûre au talon ?

Un test interne est-il utilisé ? Si oui, toutes les mesures supplémentaires peuvent-elles être prises à temps pour que la condition soit ajoutée ?

La sélection du sexe est-elle appliquée pendant le dépistage ? Si oui, toutes les mesures supplémentaires peuvent-elles être prises à temps pour que la condition soit ajoutée ?

Organisation, tâches et responsabilités

L'organisation du programme et des différents intervenants du programme (notamment le Centre de dépistage de la population, le Département de l'offre de vaccins et des programmes de prévention, les laboratoires de dépistage, le laboratoire de référence, les diagnostics et les soins de santé) est-elle suffisamment bien structurée pour que l'affection puisse être ajoutée au programme de DNN par piqûre au talon ?

Politique de qualité

Le scénario doit-il être ajusté ?

Est-il nécessaire d'ajuster les exigences nationales de qualité (dans la feuille de route), et est-il possible de le faire en temps utile ?

Est-il nécessaire d'adapter le guide pour les prestataires de soins de santé (ou de faire en sorte qu'il soit adapté) et est-il possible de le faire en temps voulu ?

L'extension du DNN par piqûre au talon pour inclure cette pathologie a-t-elle des conséquences sur l'assurance qualité ? Si oui, ces conséquences peuvent-elles être atténuées ? Dans l'affirmative, par qui et comment ?

Est-il possible (par exemple en organisant des réunions nationales ou régionales, en adaptant des modules d'apprentissage en ligne et en proposant des sessions de formation pour les dépisteurs) de promouvoir l'expertise pour l'extension du DNN par piqûre au talon afin d'inclure cette condition pour les différents groupes de professionnels dans le délai imparti ?

Information et communication

Est-il nécessaire et possible d'obtenir un consentement parental éclairé supplémentaire pour l'extension du DNN par piqûre au talon afin d'inclure cette pathologie ?

Est-il nécessaire et possible d'adapter les documents d'information générale pour l'extension du DNN par piqûre au talon afin d'inclure cette maladie ?

Est-il nécessaire et possible d'élaborer de nouvelles lettres de résultats pour l'extension du DNN par piqûre au talon à cette pathologie ?

Est-il nécessaire et possible d'ajuster le message de bon résultat pour l'extension du DNN par piqûre au talon afin d'inclure cette condition ?

Des informations supplémentaires sont-elles nécessaires pour le point d'information du RIVM et, le cas échéant, peuvent-elles être réalisées à temps ?

Des informations supplémentaires sont-elles nécessaires pour le site web du RIVM (comme une ou plusieurs FAQ) et, si oui, peuvent-elles être réalisées à temps ?

Gestion de données

Le nouveau système d'information NHS (nwPraeventis) et le nouveau LIMS seront-ils disponibles à temps pour ajouter cette condition ? Si ce n'est pas le cas, est-il possible d'adapter Praeventis et NEONAT en temps utile pour prendre en charge la nouvelle condition ajoutée (ou de faire en sorte que cela se produise) ? Dans le cas contraire, existe-t-il des alternatives en matière de gestion des données ?

La fonctionnalité des TIC est-elle suffisamment souple pour gérer les étapes nécessaires du processus concernant la carte de piqûre au talon, ajouter de nouvelles lettres au système, mettre en place un suivi du cycle court et enregistrer de nouveaux indicateurs ?

La base de données NEORAH et/ou DDRMD (base de données d'enregistrement des maladies métaboliques) doit-elle être adaptée ? Si oui, cela peut-il être réalisé en temps utile (y compris les tests) avant le début du dépistage national ?

Suivi et évaluation

Est-il possible de soumettre le nombre de renvois et le nombre de premières piqûres répétées au talon à une surveillance à court terme ?

Est-il possible de suivre de près les résultats des diagnostics et le caractère opportun des diagnostics pour cette affection ?

Est-il possible de développer de nouveaux indicateurs pour cette condition afin de surveiller correctement le processus primaire ?

Est-il possible de développer de nouvelles valeurs cibles et de nouveaux signaux pour cette maladie ?

Est-il nécessaire et possible de mettre en place un suivi à long terme pour cette condition ? Si c'est le cas, quel est le calendrier et qu'est-ce qui serait nécessaire pour cela ?

Antilles néerlandaises

La feuille de route doit-elle être adaptée en termes de tâches et de responsabilités pour la nouvelle condition ? Si oui, est-il possible de réaliser cette adaptation ?

Est-il nécessaire et possible de mettre en place un envoi pilote pour tester si les températures élevées et l'humidité de l'air dans les Caraïbes affectent négativement la fiabilité des analyses effectuées dans le laboratoire de dépistage par rapport à la condition à ajouter ? Les résultats de ce pilote seront-ils connus à temps pour que l'affection soit ajoutée au programme ?

Est-il possible d'organiser : un protocole de suivi pour le diagnostic et le traitement de cette affection, et l'approbation par écrit et la confirmation par le Bureau des soins de santé et par le ministère de la Santé, du Bien-être et des Sports découlant de ce protocole de suivi comme un parcours de soins prescrit ?

Mise en œuvre

Une procédure d'appel d'offres doit-elle encore avoir lieu avant que la nouvelle affection puisse être ajoutée au programme de DNN par piqûre au talon ? Dans l'affirmative, devrait-elle être achevée à temps ?

Les dispositions légales des Pays-Bas européens ou des Caraïbes doivent-elles être adaptées ? Si oui, cela peut-il être réalisé à temps ?

Coûts

L'effet de l'ajout de la nouvelle condition sur les coûts structurels est-il clair et est-il inclus dans le prix du DNN par piqûre au talon ?

Annexe 9. Maladies rares dépistées au Canada, selon les régions

Maladies dépistées	Régions du Canada		
	Alberta	Ontario	Québec
Sources : Cadre de référence - Programme québécois de DNN sanguin et urinaire (gouv.qc.ca) (14)			
Acidémie glutarique de type I	X	X	X
Acidémie isovalérique (IVA)	X	X	
Acidémie méthylmalonique isolée	X	X	X*
Acidémie propionique	X	X	X*
Acidurie 3-Hydroxy-3-méthylglutarique (3HMG)	X		
Acidurie argininosuccinique		X	X
Amyotrophie spinale (SMA)		X	
Anomalies du métabolisme des cobalamines	X	X	
Argininémie (ARG)			X*
Citrullinémie type I (CIT1)	X	X	X*
Citrullinémie type II (CIT2)			X*
Défaut de captation de la carnitine cellulaire (CUD)	X	X	
Déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue (LCHAD)	X	X	X
Déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase (3MCC)			X*
Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD)	X	X	X
Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue (VLCAD)	X	X	X
Déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale (TFP)	X	X	X
Déficit immunitaire combiné sévère (DICS)	X	X	
Déficit multiple en carboxylases (MCD)	X	X	
Drépanocytose	X	X	X
Galactosémie	X	X	
Homocystinurie		X	
Hyperornithinémie-hyperammoniémie-homocitrullinurie (syndrome triple H)			X*
Hyperplasie congénitale des surrénales (CAH)	X	X	
Hypothyroïdie congénitale	X	X	X
Leucinose ou maladie des urines sirop d'érable (MSUD)	X	X	
Mucopolysaccharidose de type I (MPS I)		X	
Mucoviscidose	X	X	X
Phénylcétonurie	X	X	X
Tyrosinémie de type 1	X	X	X

*Fait l'objet d'un dépistage urinaire

Annexe 10. Explication du questionnaire envoyé aux experts

Histoire naturelle	Description des différentes manifestations d'une maladie et de leur évolution au cours du temps en l'absence de tout traitement. L'histoire naturelle est une composante majeure de l'épidémiologie descriptive et seules les études en population fournissent des données fiables pour faire le lien entre génotype et phénotype, sur l'évolution de la maladie, les facteurs prédictifs de l'évolution, la morbidité et la mortalité associées. Dans le cadre des maladies rares que nous évaluons ici, toutes les informations ne sont pas disponibles.
Gravité	Il s'agit de la gravité de la maladie en l'absence de traitement (évolution naturelle), y compris les séquelles (neurologiques par exemple) et handicaps, la perte de qualité de vie et la mortalité.
Prévalence	Le nombre de cas de la maladie à la naissance n'est connu dans une population que dans le cadre du dépistage systématique. N'ayant pas de données de prévalence pour la population française, des données portant sur des populations d'Europe occidentale et/ou de l'Amérique du Nord ont été incluses à titre informatif.
Efficacité du traitement	Un bénéfice clinique démontré de ce dépistage et donc d'un diagnostic précoce par rapport à un diagnostic tardif devrait idéalement être démontré. Dans le cadre des maladies rares, nous ne disposons pas d'études cliniques contrôlées et la plupart de données proviennent d'études observationnelles. Il y a quelques séries qui permettent de comparer l'évolution des cas repérés par DNN aux cas repérés par l'observation de symptômes. Le traitement, peut s'avérer efficace pour éviter les séquelles graves de déficience intellectuelle ou le retard de croissance, mais ne permet peut-être pas d'éviter toutes les complications (risque de décompensation métabolique). Dans certaines pathologies, il ne peut pas être affirmé que le bénéfice clinique d'un traitement précoce soit démontré.
Bénéfice individuel de l'intervention précoce	Le DNN doit viser en premier lieu l'intérêt du nouveau-né. Les bénéfices sont d'abord liés à la santé, et doivent être substantiels et clairement établis par une réduction de la morbi-mortalité. La diminution de l'errance diagnostique est un bénéfice individuel indirect. L'intérêt des familles, celui des professionnels de santé et celui de la société sont, dans l'ensemble, d'une importance secondaire.
Performance du test	La performance du test est mesurée par les indicateurs classiques de sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative. Elle dépend de plusieurs facteurs, dont la prévalence de la maladie dans la population (ici inconnue), le choix d'un ou de plusieurs marqueurs et du seuil de positivité, la présence ou l'absence du marqueur d'intérêt dans l'échantillon au moment du prélèvement, et la quantité de sang sur le buvard et les conditions de sa manipulation. Un test performant devra reposer sur l'existence d'un marqueur bien défini, idéalement très sensible et spécifique. Un tableau résume les articles trouvés et présente le nombre de naissances analysées, le nombre de tests de dépistage positifs, le nombre de vrais positifs, la prévalence de la maladie, la valeur prédictive positive, la spécificité de la MS/MS. La plupart des publications ne font pas mention des faux négatifs et donc le calcul de la sensibilité n'est pas possible. Cependant, celle-ci est généralement considérée par les auteurs comme étant de l'ordre de 100 %. Il existe une hétérogénéité entre les études sur les résultats de la VPP qui peut s'expliquer par l'utilisation de différents marqueurs métaboliques et valeurs seuils, ainsi que par la variabilité génétique de la maladie à travers le monde (variation de la prévalence).
Information en temps utile	Il est primordial que le résultat du test soit disponible avant l'apparition des symptômes caractéristiques ou graves de la maladie afin de prévenir une décompensation métabolique.
Impact organisationnel	Un dépistage doit toujours être confirmé par d'autres tests réalisés sur d'autres échantillons biologiques (profil répété des acylcarnitines, dosage des acides organiques dans les urines, analyse d'ADN, activité enzymatique, etc.). L'impact organisationnel peut ainsi être mesuré à travers le taux de positivité du test initial de dépistage (et le taux de faux positifs). Il y aura aussi un impact sur la capacité thérapeutique, y compris la prise en

charge des (vrais) cas dépistés et des diagnostics fortuits. Les algorithmes de dépistage et les modalités de confirmation diagnostique varient d'un programme à l'autre, ce qui rend difficile leur comparaison.

On vous demandera tout spécialement, d'après votre connaissance et votre expérience, d'estimer si l'ajout cette maladie au programme national de DNN, aura un impact organisationnel nul, faible, modéré, important, ou si celui-ci sera difficile à estimer.

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. Évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France (volet 2). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-01/rapport_dnn_eim.pdf
2. Haute Autorité de Santé. Évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal au déficit immunitaire combiné sévère par la technique de quantification des TRECs en population générale en France. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/argumentaire_evaluation_a_priori_de_l'extension_du_depistage_neonatal_au_deficit_immunitaire_combine_severe_par_la_technique_.pdf
3. Haute Autorité de Santé. Avis n°2022.0060/AC/SESPEV du 10 novembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la généralisation du dépistage de la drépanocytose en France métropolitaine Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3385430/fr/avis-n2022-0060/ac/sespev-du-10-novembre-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-generalisation-du-depistage-de-la-drepanocytose-en-france-metropolitaine
4. Centre national de Coordination du Dépistage Néonatal. Rapport d'activité. Programme national du dépistage néonatal. Année 2021. Tours: CNCNDN; 2021. <https://depistage-neonatal.fr/wp-content/uploads/2023/01/Rapport-Activite-2021.pdf>
5. Arrêté du 22 février 2018 relatif à l'organisation du programme national de dépistage néonatal recourant à des examens de biologie médicale. Journal Officiel 2018;28 février(49).
6. Arrêté du 12 novembre 2020 modifiant l'arrêté du 22 février 2018 relatif à l'organisation du programme national de dépistage néonatal recourant à des examens de biologie médicale. Journal Officiel 2020;15 novembre (277).
7. Arrêté du 9 novembre 2022 modifiant l'arrêté du 22 février 2018 relatif à l'organisation du programme national de dépistage néonatal recourant à des examens de biologie médicale. Journal Officiel 2022;17 novembre(266).
8. Ministère des solidarités et de la santé, NMinistère de l'enseignement supérieur de la recherche et de l'innovation. Plan national maladies rares 2018-2022. Partager l'innovation, un diagnostic et un traitement. Paris; 2018. https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnmr_3_v25-09pdf.pdf
9. World Health Organization, Wilson J, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers n°34. Geneva: WHO; 1968. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37650/WHO_PHP_34.pdf?sequence=17
10. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Comment évaluer à priori un programme de dépistage ? Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine: ANAES; 2004. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_programme_e_depistage_rap.pdf
11. Cornel MC, Rigter T, Weinreich SS, Burgard P, Hoffmann GF, Lindner M, *et al.* A framework to start the debate on neonatal screening policies in the EU: an Expert Opinion Document. Eur J Human Genet 2014;22(1):12-7. <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2013.90>
12. European Commission, Cornel M, Rigter T. Newborn screening in Europe. Expert Opinion document. Brussels: EC; 2012. <https://isns-neoscreening.org/wp-content/uploads/2016/06/Expert-opinion-document-on-NBS-FINAL.pdf>
13. European Commission, Vittozzi L, Burgard P, Cornel M, Hoffmann G, Lindner M. Executive report to the European Commission on newborn screening in the European Union. Brussels: EC; 2012. <https://isns-neoscreening.org/wp-content/uploads/2016/06/Executive-Report-to-EC-FINAL.pdf>
14. Health Information and Quality Authority. Review of processes in use to inform the expansion of newborn bloodspot screening programmes. Dublin: HIQA; 2021. <https://www.higa.ie/sites/default/files/2021-07/Review-of-NBS-policy-making-processes.pdf>
15. Loeber JG, Platis D, Zetterström RH, Zetterström PJC. Dépistage néonatal en Europe. Évolution au cours de la dernière décennie et analyse de la situation actuelle par la Société internationale de dépistage néonatal*. Med Sci 2021;37(5):441-56. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1051/medsci/2021059>
16. EURORDIS-Rare Diseases Europe. Key principles for newborn screening. A EURORDIS Position paper. Paris: EURORDIS; 2021. https://download2.eurordis.org/documents/pdf/eurordis_nbs_position_paper.pdf
17. Warwick Medical School, Seedat F, Cooper J, Cameron L, Stranges S, Kandala NB, *et al.* International comparisons of screening policy-making: A systematic review. Coventry: WMS; 2014.
18. Belgian Healthcare Knowledge Center. Multi criteria decision analysis to select priority diseases for newborn blood screening. . Brussels: KCE; 2016. https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_267_S_Newborn_blood_screening_1.pdf
19. Belgian Healthcare Knowledge Center. Multi criteria decision analysis to select priority diseases for newborn blood screening. Supplement. Brussels: KCE; 2016. https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_267_S_Newborn_blood_screening_1.pdf
20. Health Information and Quality Authority. Protocol for the Health Technology Assessment of the addition of severe combined immunodeficiency (SCID) to the national newborn bloodspot screening programme. Dublin: HIQA; 2022. https://www.higa.ie/sites/default/files/2022-03/SCID_protocol.pdf
21. Pettersen RD. Nyfødtscreeningen i Norge – Status og utfordringer. Seminar Rikshospital 10 oktober 2017. Oslo: Oslo universitetssykehus; 2017. https://oslo-universitetssykehus.no/Documents/Nyf%C3%B8dtscreening/Nyf%C3%B8dtscreeningen%20i%20Norge_%20Rolf%20Pettersen.pdf

22. Haute Autorité de Santé. Evaluation de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par spectrométrie de masse en tandem. 1er volet: déficit en MCAD. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-07/argu_depistage_neonatal_vf.pdf
23. Jansen ME, Metternick-Jones SC, Lister KJ. International differences in the evaluation of conditions for newborn bloodspot screening: a review of scientific literature and policy documents. *Eur J Hum Genet* 2017;25(1):10-6. <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2016.126>
24. Public Health England. A laboratory guide to newborn blood spot screening for inherited metabolic diseases. NHS Newborn blood spot screening programme. London: PHE; 2017. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/642333/IMD_laboratory_handbook_2017.pdf
25. Health Resources & Services Administration, Newborn Screening Steering Committee, Newborn Screening Expert Group, Newborn Screening Conditions and Criteria Work Group, Newborn Screening External Review Group, Newborn Screening Diagnosis and Follow-up Work Group, et al. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system. Rockville: HRSA; 2006. <https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/advisory-committees/heritable-disorders/newborn-uniform-screening-panel.pdf>
26. Kemper AR, Green NS, Calonge N, Lam WK, Comeau AM, Goldenberg AJ, et al. Decision-making process for conditions nominated to the recommended uniform screening panel: statement of the US Department of Health and Human Services Secretary's Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children. *Genet Med* 2014;16(2):183-7. <http://dx.doi.org/10.1038/gim.2013.98>
27. American College of Medical Genetics. Newborn screening act sheets end confirmatory algorithms [En ligne] 2013. https://www.acmg.net/ACMG/Publications/ACT_Sheets_and_Confirmatory_Algorithms/NBS_ACT_Sheets_and_Algorithm_Table/ACMG/Publications/ACT_Sheets_and_Confirmatory_Algorithms/NBS_ACT_Sheets_and_Algorithms_Table.aspx?hkey=e2c16055-8cdc-4b22-a53b-b863622007c0
28. Lund AM, Hougaard DM, Simonsen H, Andresen BS, Christensen M, Dunø M, et al. Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland--experience and development of a routine program for expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* 2012;107(3):281-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.06.006>
29. Lindner M, Gramer G, Haege G, Fang-Hoffmann J, Schwab KO, Tacke U, et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases--report of 10 years from South-West Germany. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:44. <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-6-44>
30. Gramer G, Okun JG. 23rd Annual Meeting of the German Society for Newborn Screening (Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening, DGNS). *Int J Neonat Screen* 2016;2. <http://dx.doi.org/> <https://doi.org/10.3390/ijns2030007>
31. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, Côté B, Gosselin C, Renaud J. Pertinence d'élargir le programme de dépistage néonatal sanguin au Québec. Québec: INESSS; 2013. <https://www.INESSS.qc.ca/nc/publications/publications/publication/pertinence-delargir-le-programme-de-depistage-neonatal-sanguin-au-quebec.html>
32. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Dery V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ* 2008;86(4):317-9. <https://www.INESSS.qc.ca/nc/publications/publications/publication/pertinence-delargir-le-programme-de-depistage-neonatal-sanguin-au-quebec.html>
33. Sant Joan de Deu Barcelona Hospital. Cribado neonatal ampliado [En ligne] 2015. <https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/cribado-neonatal-ampliado>
34. Tluczek A, Ersig AL, Lee S. Psychosocial issues related to newborn screening: a systematic review and synthesis. *Int J Neonat Screen* 2022;8(4). <http://dx.doi.org/10.3390/ijns8040053>
35. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, Côté B, Gosselin C, Renaud J. Annexes du rapport Pertinence d'élargir le programme de dépistage néonatal sanguin au Québec. Québec: INESSS; 2013. <http://www.santecom.qc.ca/Bibliothequevirtuelle/INESSS/9782550689492a.pdf>
36. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, Brunet J, Brabant J. Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal du déficit immunitaire combiné sévère (SCID). Montreal: INESSS; 2022. https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Depistage/INESSS_SCID_Avis.pdf
37. Edison MA, Eaton M, Paul SP. Newborn screening in the UK. *J Fam Health* 2016;26(2):18-22.
38. Moody L, Atkinson L, Kehal I, Bonham JR. Healthcare professionals' and parents' experiences of the confirmatory testing period: a qualitative study of the UK expanded newborn screening pilot. *BMC Pediatr* 2017;17(1):121. <http://dx.doi.org/10.1186/s12887-017-0873-1>
39. Walter JH, Jahnke N, Remington T. Newborn screening for homocystinuria. The Cochrane database of systematic reviews 2015;2015(10):CD008840. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008840.pub4>
40. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening, Nennstiel-Ratzel U, Lüders A, Blankenstein O, Ceglarek U, Ensenauer R. Nationaler Screeningreport Deutschland 2015. Leipzig: DGNS; 2017. http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d_2015.pdf
41. van Rijn WJ, Koolhaas GD, Bekhof J, Heiner Fokkema MR, de Koning TJ, Visser G, et al. Inborn errors of metabolism that cause sudden infant death: a systematic review with implications for population neonatal screening programmes. *Neonatology* 2016;109(4):297-302. <http://dx.doi.org/10.1159/000443874>
42. van Dam E, Daly A, Venema-Liefaard G, van Rijn M, Derks TGJ, McKiernan PJ, et al. What is the best blood sampling time for metabolic control of phenylalanine and tyrosine concentrations in tyrosinemia type 1 patients? *JIMD reports* 2017;36:49-57. http://dx.doi.org/10.1007/8904_2016_37
43. van Maldegem BT, Duran M, Wanders RJ, Niezen-Koning KE, Hogeveen M, Ijlst L, et al. Clinical, biochemical, and genetic heterogeneity in short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *JAMA* 2006;296(8):943-52.

<http://dx.doi.org/10.1001/jama.296.8.943>

44. Calonge N, Green NS, Rinaldo P, Lloyd-Puryear M, Dougherty D, Boyle C, *et al.* Committee report : method for evaluating conditions nominated for population-based screening of newborns and children. *Genet Med* 2010;12(3):153-9.

<http://dx.doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181d2af04>

45. Chace DH, Kalas TA, Naylor EW. The application of tandem mass spectrometry to neonatal screening for inherited disorders of intermediary metabolism. *Ann Rev Genom Human Genet* 2002;3:17-45.

<http://dx.doi.org/10.1146/annurev.genom.3.022502.103213>

46. Chinsky JM, Singh R, Ficcioglu C, van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G, *et al.* Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med* : 2017;19(12).

<http://dx.doi.org/10.1038/gim.2017.101>

47. Coman D, Bhattacharya K. Extended newborn screening: an update for the general paediatrician. *J Paediatr Child Health* 2012;48(2):E68-72.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1754.2011.02199.x>

48. Friedman JM, Cornel MC, Goldenberg AJ, Lister KJ, Senecal K, Vears DF. Genomic newborn screening: public health policy considerations and recommendations. *BMC Med Genomics* 2017;10(1):9.

<http://dx.doi.org/10.1186/s12920-017-0247-4>

49. Green NS, Rinaldo P, Brower A, Boyle C, Dougherty D, Lloyd-Puryear M, *et al.* Committee Report: advancing the current recommended panel of conditions for newborn screening. *Genet Med* 2007;9(11):792-6.

<http://dx.doi.org/10.1097/GIM.0b013e318159a38e>

50. Hertzberg VS, Hinton CF, Therrell BL, Shapira SK. Birth prevalence rates of newborn screening disorders in relation to screening practices in the United States. *J Pediatr* 2011;159(4):555-60.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.04.011>

51. Howell RR, Lloyd-Puryear MA. From developing guidelines to implementing legislation: actions of the US Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children toward advancing and improving newborn screening. *Semin Perinatol* 2010;34(2):121-4.

<http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2009.12.004>

52. Huemer M, Kožich V, Rinaldo P, Baumgartner MR, Merinero B, Pasquini E, *et al.* Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines. *J Inherited Metab Dis* 2015;38(6):1007-19.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10545-015-9830-z>

53. Lloyd-Puryear MA, Tonniges T, van Dyck PC, Mann MY, Brin A, Johnson K, *et al.* American Academy of Pediatrics Newborn Screening Task Force recommendations: how far have we come? *Pediatrics* 2006;117(5 Pt 2):S194-211.

<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-2633B>

54. Kellar-Guenther Y, McKasson S, Hale K, Singh S, Sontag MK, Ojodu J. Implementing statewide newborn screening for new disorders: U.S. Program Experiences. *Int J Neonat Screen* 2020;6(2):35.

<http://dx.doi.org/10.3390/ijns6020035>

55. Haute Autorité de santé. Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France : État des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement Saint-Denis la Plaine: HAS; 2009.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-04/rapport_depistage_neonatal_systematique_de_la_mucoviscidose_en_france.pdf

56. Haute Autorité de santé. Dépistage néonatal de la drépanocytose en France Pertinence d'une généralisation du dépistage à l'ensemble des nouveau-nés Saint-Denis la Plaine: HAS; 2013.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-02/rapport_orientation_depistage_neonatal_de_la_drepanocytose_en_france.pdf

57. Haute Autorité de santé. Place de la stratégie couplant les dosages de la trypsine immunoréactive (TIR) et de la protéine associée à la pancréatite (PAP) dans le dépistage systématique de la mucoviscidose en France. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.

https://www.has-sante.fr/jcms/c_1739994/fr/place-de-la-strategie-couplant-les-dosages-de-la-trypsine-immunoreactive-tir-et-de-la-protéine-associée-a-la-pancreatite-pap-dans-le-depistage-systematique-de-la-mucoviscidose-en-france

58. Haute Autorité de santé. Évaluation de l'intérêt de limiter le dépistage néonatal de l'hyperplasie congénitale des surrénales aux nouveau-nés de plus de 32 SA. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-05/dir2/pertinence_depistage_hyperplasie_congenitale_nouveaux-nes_32sa.pdf

59. Hamers FF, Rumeau-Pichon C. Cost-effectiveness analysis of universal newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in France. *BMC pediatrics* 2012;12:60.

<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2431-12-60>

60. Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger vedrørende nationale screeningsprogrammer. København: SST; 2014.

https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2014/Rapport_Sundhedsstyrelsens-anbefalinger-vedr-nationale-screeningsprogrammer.ashx?la=da&hash=D09671DC7A18EB5CF2BFDBFE382B684A7F330B24

61. Ministry of Social Affairs and Health. Screenings in Finland 2014. The present state of health care screenings and future prospects. Helsinki: MSAH; 2015.

https://julkaisut.valtioneuvosto.fi/bitstream/handle/10024/74717/STM_Screenings_i_finland_2014_Enkku_B5_nettiin.pdf

62. Sikonja J, Groselj U, Scarpa M, la Marca G, Cheillan D, Kölker S, *et al.* Towards achieving equity and innovation in newborn screening across Europe. *Int J Neonat Screen* 2022;8(2).

<http://dx.doi.org/10.3390/ijns8020031>

63. LEGGE 19 agosto 2016, n. 167 - Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie. (16G00180). *Gazzetta ufficiale della repubblica italiana* 2016;157(203).

64. la Marca G. La organización del cribado neonatal en Italia: comparación con Europa y el resto del mundo. *Revista española de salud pública* 2021;95.

65. Gezondheidsraad. Neonatal screening: new recommendations. The Hague: Gezondheidsraad; 2015.

https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201508e_neonatalscreeningnewrecommandations.pdf

66. Jansen ME, Klein AW, Buitenhuis EC, Rodenburg W, Cornel MC. Expanded neonatal bloodspot screening

programmes: an evaluation framework to discuss new conditions with stakeholders. *Fronti Pediatr* 2021;9:635353. <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2021.635353>

67. UK National Screening Committee. Review of the UK national screening committee (UK NSC). Recommendations London: NSC; 2015. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/443953/20150602_-_Final_Recommendations.pdf

68. UK National Screening Committee. Criteria for a population screening programme. Guidance. London; 2022. <https://www.gov.uk/government/publications/evidence-review-criteria-national-screening-programmes/criteria-for-appraising-the-viability-effectiveness-and-appropriateness-of-a-screening-programme>

69. Socialstyrelsen. Nationella screeningprogram. Modell för bedömning, införande och uppföljning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2019. <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-screeningprogram/2019-4-12.pdf>

70. Australian Health Ministers Advisory Council. Newborn bloodspot screening. National policy framework. Canberra: Department of Health; 2018. <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/10/newborn-bloodspot-screening-national-policy-framework.pdf>

71. Organisation mondiale de la santé, Bureau régional de l'Europe. Programmes de dépistage. Guide succinct. Accroître l'efficacité et optimiser le rapport entre bénéfices et effets nocifs. Copenhague: OMS; 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330852/9789289054799-fre.pdf>

72. Ministère de la Santé et des Services et des Services Sociaux, Roy G, Daigneault P, Lands L. Programme québécois de dépistage néonatal sanguin et urinaire. Cadre de référence. Montreal: Gouvernement du Québec; 2018.

73. Health Resources & Services Administration, Newborn Screening Steering Committee. Recommended uniform screening panel [En ligne]. Rockville: HRSA; 2022. <https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/rusp-august-2022.pdf>

74. Watson MS, Lloyd-Puryear MA, Mann MY, Rinaldo P, Howell RR. Main report. *Gen Med* 2006;8(5):S12-S252. <http://dx.doi.org/10.1097/01.gim.0000223467.60151.02>

75. Shone SM. Newborn Screening Policy Decisions: Adding Conditions. *North Carolina Med J* 2019;80(1):42-4. <http://dx.doi.org/10.18043/ncm.80.1.42>

76. Therrell BL, Jr., Lloyd-Puryear MA, Camp KM, Mann MY. Inborn errors of metabolism identified via newborn

screening: Ten-year incidence data and costs of nutritional interventions for research agenda planning. *Mol Genet Metab* 2014;113(1-2):14-26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.07.009>

77. Weismiller DG. Expanded Newborn screening: information and resources for the family physician. *Am Fam Phys* 2017;95(11):703-9.

78. Watson MS, Lloyd-Puryear MA, Howell RR. The progress and future of US newborn screening. *Int J Neonat Screen* 2022;8(3). <http://dx.doi.org/10.3390/ijns8030041>

79. Metternick-Jones SC, Lister KJ, Dawkins HJ, White CA, Weeramanthri TS. Review of current international decision-making processes for newborn screening: lessons for Australia. *Front Public Health* 2015;3:214. <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2015.00214>

80. National Health Committee. Screening to improve health in New Zealand: Criteria to assess screening programmes. Wellington (NZ): NHC; 2003. https://www.nsu.govt.nz/system/files/resources/screening_to_improve_health.pdf

81. National Screening Committee, Department of Health, Scottish Executive, Social Services and Public Safety Northern Ireland, National Assembly for Wales. Second Report of the UK National Screening Committee. London: NSC; 2000. <http://aogm.org.mo/assets/Uploads/aogm/Guidelines/RCOG--UK/Second-report-of-UK-NSC.pdf>

82. Ministry of Health. Newborn metabolic screening programme policy framework. Wellington (NZ); 2011. https://www.nsu.govt.nz/system/files/page/newborn_metabolic_screening_programme_policy_framework_june_2011.pdf

83. National Screening Unit (NZ). Guidelines for practitioners providing services within the Newborn Metabolic Screening Programme in New Zealand. Wellington: Ministry of Health; 2010. https://www.nsu.govt.nz/system/files/page/metabolic_screening_guidelines_final_february_2010.pdf

84. Petros M. Revisiting the Wilson-Jungner criteria: how can supplemental criteria guide public health in the era of genetic screening? *Genet Med* 2012;14(1):129-34. <http://dx.doi.org/10.1038/gim.0b013e31823331d0>

85. Gouvernement du Québec. Dépistage sanguin et urinaire chez les nouveau-nés [En ligne] 2020. <https://www.quebec.ca/sante/conseils-et-prevention/dépistage-et-offre-de-tests-de-porteur/dépistage-sanguin-et-urinaire-chez-les-nouveaux-nés/maladies-dépistées>

Participants

Ce travail a été réalisé par une équipe projet du SESPEV : Andrea LASSERRE, Ajointe à la Cheffe du service, Nadia NAOUR Cheffe de projet scientifique et Pascale ZAGURY Cheffe de projet scientifique. Frédérique PAGÈS, Cheffe du Service Documentation et Veille (SDV), a contribué à la recherche documentaire, assistée par Maud LEFÈVRE, assistante documentaliste (SDV).

Le secrétariat a été réalisé par Sabrina MISSOUR (SESPEV).

Relecture interne

Salah GHABRI, Chef de Projet Scientifique au Service Évaluation du Médicament (SEM).

Relecture externe

Ségolène AYME, Généticienne et épidémiologiste, directrice de recherche émérite - INSERM
Pascale LEVY, Référente Génétique, Agence de la Biomédecine, Saint-Denis

Rapporteurs CEESP

Aurore PÉLISSIER, docteur en sciences économiques, Université de Bourgogne, Dijon
Nicolas VINAY, chirurgien-dentiste, Montpellier

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants du groupe de travail de la recommandation EIM 2020, qui ont participé à valider la méthode ici proposée.

ABI-WARDE, Marie-Thérèse, neuropédiatre, CHU de Strasbourg, Strasbourg

ARNOUX, Jean-Baptiste, pédiatre, Hôpital Necker Enfants malades, Paris

AYMÉ, Ségolène, généticienne, Inserm SC 11 Information sur les Maladies rares, Hôpital Broussais, Ile-de France

BALANCA Marie, Association de patients, Les Feux Follets,

BOELLE, Pierre-Yves, Méthodologiste, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Sante Publique, UPMC – Paris

BROUE, Pierre, Pédiatre, spécialiste maladies métaboliques, CHU Toulouse, Toulouse

CORNE Christelle, Pharmacien Biologiste, CHU de Grenoble

DESCHÈNNES Marianne, Pharmacien, ANSM, Saint-Denis

FEILLET, François, pédiatre, CHRU Nancy, Nancy

GAILLARD, Hélène, Alliance Maladies Rares, Paris

LABARTHE, François, Pédiatre, CHRU Tours, Tours

LEVADE, Thierry, Biologiste, Laboratoire de biochimie, CHU de Toulouse, Toulouse

LEVY Pascale, Référente génétique, Agence de la Biomédecine, Saint-Denis

MAILLOT, François, métabolicien, CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau, Tours

MENTION, Karine, pédiatre, CHU de Lille ; Lille

MOREAU, Caroline, biochimiste, CHU de Rennes, Rennes

MORIN, Christine, Sage-Femme, CHU Bordeaux, Bordeaux

RIGAL Odile, biologiste, Hôpital Robert Debré, Paris

Abréviations et acronymes

3-MCC	3-méthylcrotonyl glycinurie
ACHDNC	<i>Advisory committee on heritable diseases in newborn and child</i>
ACMG	<i>American college of medical genetics</i>
AETS	<i>Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias</i> (Réseau d'agences d'évaluation des technologies de la santé)
AFDPHE	Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ARG	Argininémie
ASA	Acidurie argininosuccinique
BIOT	Biotinidase
BKT	Acidocétose par déficit en bêta-cétothiolase
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CF	Mucoviscidose
CIT-1	Citrullinémie de type I
CIT-2	Citrullinémie de type II
CMV	Infection à cytomégalovirus
CNAMTS	Caisse nationale d'assurance-maladie des travailleurs salariés
CNCDN	Centre national de coordination du dépistage néonatal
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CNPDN	Comité National de Pilotage du Dépistage Néonatal
CRDN	Centres régionaux de dépistage néonatal
CUD	Déficit primaire en carnitine
DGS	Direction générale de la santé
DHHS	<i>United States Department of Health and Human Services</i>
DICS	Déficit immunitaire combiné sévère
DNN	Dépistage néonatal
EIM	Erreurs innées du métabolisme
FN	Faux négatif
FP	Faux positif
GA I	GlutarylCoA-déshydrogénase
GA II	Acidémie glutarique de type 2
GALT	Galactosémie

GB-A	Gemeinsamer Bundesausschuss (organisme fédéral allemand d'assurance maladie)
GT	Groupe de travail
HAS	Haute Autorité de santé
HbS	Drépanocytose
HC	Hypothyroïdie congénitale
HCS	Hyperplasie congénitale des surrénales
HCY	Homocystinurie
HMG	Acidurie-3-hydroxy-3-méthylglutarique
HRSA	<i>Health resources and services administration</i>
HTA	Évaluation des technologies de santé - <i>Health technology assessment</i>
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
IQWIG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> (Institut allemand pour la qualité et l'efficacité dans la santé)
IVA	Académie isovalérique
KCE	Centre fédéral d'expertise des soins de santé belge
LCHAD	Déficit en 3-hydroxyacyl-coenzyme A déshydrogénase des acides gras à chaîne longue
MCAD	Déficit en Acyl-CoA Déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne
MCD	Holocarboxylase synthétase
MCDA	Méthode d'analyse décisionnelle multicritère
MCHB	<i>Maternal and Child Health Bureau</i>
MMA	Académie méthylmalonique
MS/MS	Spectrométrie de masse en tandem
MSUD	Leucinose ou Maple Syrup Urine Disease
NSAC	<i>National Screening Advisory Committee</i> (comité consultatif indépendant irlandais)
NSC	<i>National Screening Committee</i>
OMS	Organisation mondiale de la santé
PA	Académie propionique
PCU	Phénylcétonurie
PQDNS	Programme québécois de dépistage néonatal sanguin
RDCRs	Ratios différentiels coût-résultat
RER/ERNS	Réseaux européens de référence (European Reference Networks)
RUSP	<i>Recommended uniform screening panel</i>
SCAD	Déficit en acyl-CoA déshydrogénase à chaîne courte
SESPEV	Service d'évaluation en santé publique et évaluation des vaccins

SCoS	<i>Standing committee on screening</i>
SHHS	<i>Secretary of health and human services</i> (Secrétaire à la santé et aux services sociaux américain)
SMA	Amyotrophie spinale
TFI	Déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale
TYR-1	Tyrosinémie de type 1
USA	Etats-Unis d'Amérique
VLCAD	Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue
VLCHAD	Déficit en acyl-coenzyme A déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

