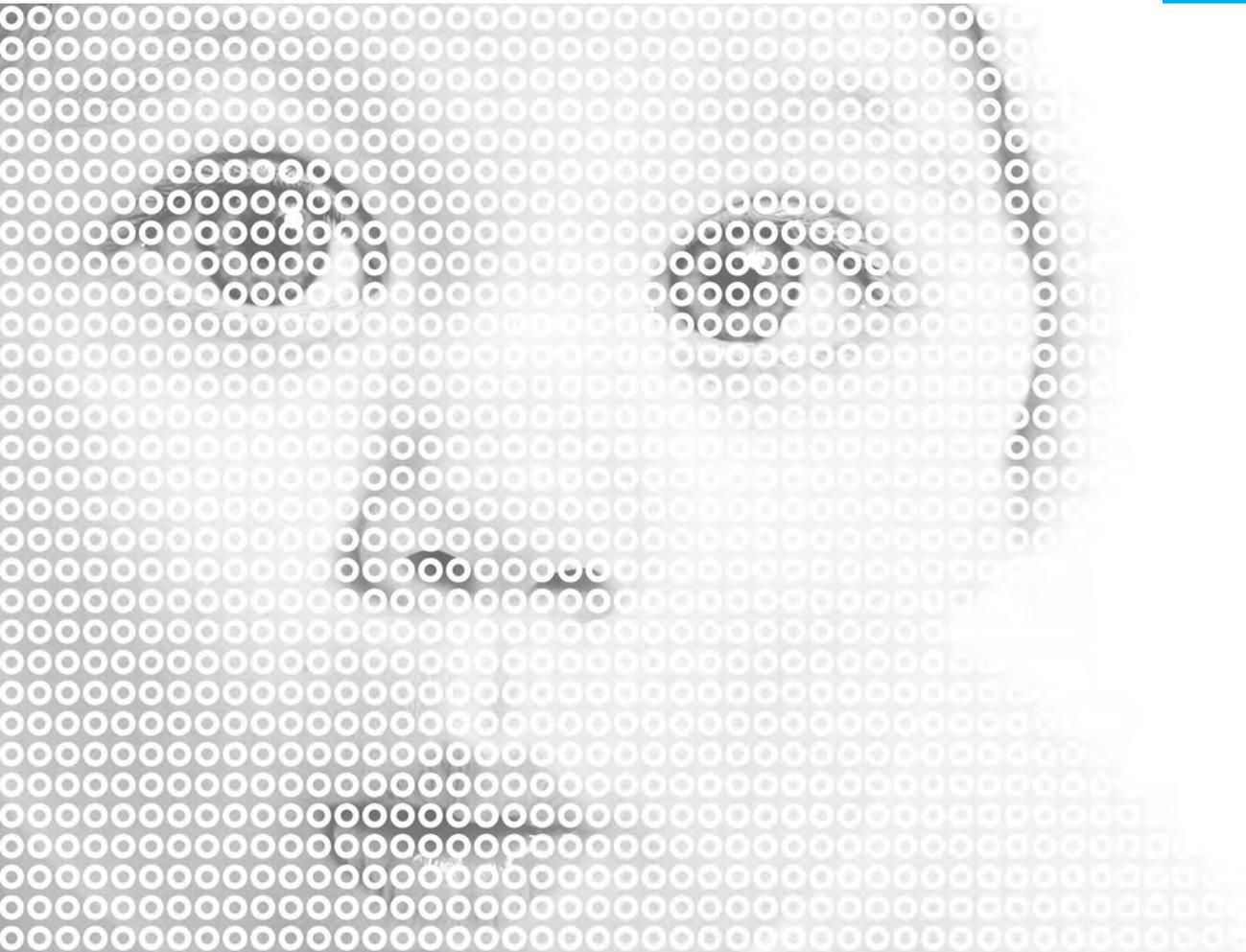


ENJEUX LIÉS AU DIAGNOSTIC ET À LA PRISE EN CHARGE INITIALE DES ENFANTS ATTEINTS DE LA FIBROSE KYSTIQUE AU QUÉBEC

FORUM DÉLIBÉRATIF SUR LA FIBROSE KYSTIQUE : RÉSUMÉ DES DIALOGUES

AOÛT 2012



Institut national de santé publique du Québec

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

FORUM DÉLIBÉRATIF SUR LA FIBROSE KYSTIQUE : RÉSUMÉ DES DIALOGUES

AOÛT 2012

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

*Institut national
de santé publique*

Québec 

AUTEURS

Héla Makni, M.D., M. Sc.
Unité Analyse des politiques de dépistage et de lutte contre les maladies chroniques
Direction de l'analyse et de l'évaluation des systèmes de soins et services, Institut national de santé publique du Québec

Ingeborg Rose Blancquaert, M.D., Ph. D.
Unité Analyse des politiques de dépistage et de lutte contre les maladies chroniques
Direction de l'analyse et de l'évaluation des systèmes de soins et services, Institut national de santé publique du Québec

ANIMATION

Ingeborg Rose Blancquaert, M.D., Ph. D.
Unité Analyse des politiques de dépistage et de lutte contre les maladies chroniques
Direction de l'analyse et de l'évaluation des systèmes de soins et services, Institut national de santé publique du Québec

COMITÉ ORGANISATEUR

Ingeborg Rose Blancquaert, M.D., Ph. D.
Unité Analyse des politiques de dépistage et de lutte contre les maladies chroniques
Direction de l'analyse et de l'évaluation des systèmes de soins et services, Institut national de santé publique du Québec

Anne-Marie Laberge, M.D., MPH, Ph. D.
Professeur adjoint de clinique, Département de pédiatrie, Université de Montréal
Médecin généticien, Service de génétique médicale, CHU Sainte-Justine

Wilber Deck, M.D., M. Sc., médecin-conseil
Agence de la santé et des services sociaux de la Gaspésie-Îles-de-la-Madeleine/Direction de santé publique

Héla Makni, M.D., M. Sc.
Unité Analyse des politiques de dépistage et de lutte contre les maladies chroniques,
Direction de l'analyse et de l'évaluation des systèmes de soins et services, Institut national de santé publique du Québec

Patrick Dufort, MPA
Unité Analyse des politiques de dépistage et de lutte contre les maladies chroniques
Direction de l'analyse et de l'évaluation des systèmes de soins et services, Institut national de santé publique du Québec

Léo-Roch Poirier, M. Sc.
Unité Évaluation de l'organisation des soins et services
Direction de l'analyse et de l'évaluation des systèmes de soins et services, Institut national de santé publique du Québec

François-Pierre Gauvin, Ph. D.
Centre de collaboration nationale sur les politiques publiques et la santé
Vice-présidence aux affaires scientifiques, Institut national de santé publique du Québec

Jean Rousseau, Ph. D., chef d'unité scientifique
Unité Analyse des politiques de dépistage et de lutte contre les maladies chroniques
Direction de l'analyse et de l'évaluation des systèmes de soins et services, Institut national de santé publique du Québec

CHARGÉ DE PROJET

Patrick Dufort, MPA
Unité Analyse des politiques de dépistage et de lutte contre les maladies chroniques,
Direction de l'analyse et de l'évaluation des systèmes de soins et services, Institut national de santé publique du Québec

COORDINATION

Jean Rousseau, Ph. D., chef d'unité scientifique
Unité Analyse des politiques de dépistage et de lutte contre les maladies chroniques,
Direction de l'analyse et de l'évaluation des systèmes de soins et services, Institut national de santé publique du Québec

MISE EN PAGES

Sylvie Muller, agente administrative
Unité Analyse des politiques de dépistage et de lutte contre les maladies chroniques,
Direction de l'analyse et de l'évaluation des systèmes de soins et services, Institut national de santé publique du Québec

REMERCIEMENTS

À tous les participants au Forum délibératif sur la fibrose kystique qui ont échangé des commentaires constructifs pendant les deux journées de délibérations; pour leurs présentations au cours du Forum : au docteur André Cantin, à monsieur Daniel Lefebvre et à la docteure Marie Rochette.

Pour citer ce document : Makni H, Blancquaert IR. Enjeux liés au diagnostic et à la prise en charge initiale des enfants atteints de la fibrose kystique au Québec. Forum délibératif sur la fibrose kystique : Résumé des dialogues. 2012. Rapport de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). N° de publication : 1559. 112 pages.

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

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

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

DÉPÔT LÉGAL – 4^e TRIMESTRE 2012

BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC

BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA

ISBN : 978-2-550-66168-9 (VERSION IMPRIMÉE)

ISBN : 978-2-550-66169-6 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2012)

AVANT-PROPOS

L'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) s'est vu confier le mandat, par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), d'« évaluer les enjeux liés au diagnostic et à la prise en charge initiale des enfants atteints de la fibrose kystique au Québec ». Dans le cadre de ce mandat, une Synthèse des connaissances a été élaborée pour documenter les enjeux liés au dépistage néonatal, au diagnostic et à la prise en charge initiale des patients atteints de la fibrose kystique (FK) et pour dresser un portrait du diagnostic et de la prise en charge de la maladie au Québec pour les nouveau-nés et les jeunes enfants. Cette synthèse a servi de base aux échanges qui ont eu lieu pendant un Forum délibératif sur la FK, les 1^{er} et 2 novembre 2011 à Montréal.

Le Forum délibératif est un processus permettant aux parties prenantes de s'exprimer librement sur les enjeux discutés et d'énoncer des points de vue originaux sur les réalités propres au réseau de santé québécois. Les principes du Forum délibératif ont été définis dans le cadre du programme de Formation en utilisation de la recherche pour cadres qui exercent dans la santé (FORCES). L'INSPQ a reconnu l'approche originale du Forum et sa pertinence pour l'organisation à la suite d'un concours interne pour projets innovants.

La raison d'être du Forum délibératif est de doter l'INSPQ d'outils méthodologiques et de processus scientifiques permettant l'enrichissement des connaissances scientifiques par des données contextuelles. Au cours du Forum, les parties prenantes peuvent ainsi exprimer leur compréhension des enjeux soumis et énoncer des points de vue originaux sur les réalités propres au réseau de santé québécois. La nouveauté de ce processus délibératif réside en sa capacité d'enrichir la documentation de certaines dimensions clés peu étudiées dans la littérature scientifique, de rendre plus transparent le processus de réalisation de productions de l'INSPQ, et, ultimement, d'augmenter la légitimité de ces productions auprès d'un plus vaste public. Le Forum délibératif est aussi la première étape dans une démarche de formalisation des processus de production d'avis scientifique de l'INSPQ portant sur des questions de dépistage populationnel.

Le présent Résumé des dialogues revient sur les délibérations qui ont eu lieu au cours du Forum délibératif sur la FK et relate, sous forme narrative, les principaux points et opinions soulevés par les participants à l'égard du dépistage néonatal, du diagnostic et de la prise en charge initiale des enfants atteints de la FK au Québec. À ce titre, il n'a pas été soumis à une évaluation par les pairs, et le contenu n'a pas été endossé par l'INSPQ. Ce Résumé des dialogues complète le portrait proposé par la Synthèse des connaissances en suggérant des pistes d'action pour l'ensemble des acteurs du réseau de la santé afin d'améliorer la santé des enfants atteints de la FK.

Jean Rousseau

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

MESSAGES CLÉS

- Dans une optique d'aide à la décision, le présent document résume les opinions exprimées par les participants à un Forum de discussion sur les enjeux liés au diagnostic, à la prise en charge et au dépistage néonatal (DN) de la fibrose kystique (FK). Il complète la Synthèse des connaissances produite par l'INSPQ à cet égard.
- Le visage de la FK a changé au fil du temps, avec une augmentation considérable de l'espérance de vie, et, conséquemment, de la demande pour les services destinés aux adultes. La prévalence de la FK au Québec est considérée élevée, malgré le manque de données récentes.
- Même si le Québec s'en tire relativement bien pour l'âge médian au diagnostic de la FK, une réduction de l'errance diagnostique pourrait faire une différence pour environ 20 % des enfants qui sont actuellement diagnostiqués entre 1 et 10 ans alors qu'ils sont symptomatiques. Un obstacle important au diagnostic précoce est le manque de suivi régulier des enfants. Les efforts de formation continue des médecins doivent être poursuivis, mais les gains attendus ne sont pas majeurs.
- Les délais pour la réalisation des tests de la sueur (TS) sont également préoccupants. En outre, la standardisation et l'encadrement des pratiques du TS requièrent des efforts pressants, et ce, indépendamment des autres voies d'amélioration retenues.
- L'organisation des services en cliniques multidisciplinaires spécialisées est un acquis considérable pour le Québec. La couverture est adéquate, même si l'accessibilité géographique est inégale et si la contribution aux soins de la première ligne de services pourrait être améliorée à certains égards.
- Malgré le soutien et les services offerts par les cliniques et les associations de patients ou de parents, le fardeau familial demeure substantiel, notamment en raison du temps à consacrer aux traitements et des répercussions financières. Le manque de couverture de certains médicaments et services (physiothérapie, psychologie, ...) a été dénoncé.
- Les participants ont corroboré la qualité limitée des preuves sur les bénéfices du DN. Toutefois, ils doutent que davantage de données probantes seront produites. Le développement, attendu d'ici 5 ou 10 ans, de nouveaux médicaments à visée curative est vu comme le seul élément susceptible de modifier la donne.
- Comme aucun protocole de DN ne se démarque sur le plan de la performance, la réflexion doit se poursuivre sur les choix techniques et les enjeux cliniques, psychologiques et éthiques qui s'y rattachent, notamment sur la question de la divulgation du statut de porteur. Une préférence pour les protocoles biochimiques s'étant dégagée, les résultats des études sur le protocole TIR/PAP sont attendus avec intérêt. Si ceux-ci ne s'avèrent pas concluants, le recours à un protocole TIR/ADN n'est pas rejeté, dans la mesure où les balises requises pour minimiser les risques ont été bien définies.
- Pour compléter le processus évaluatif et décisionnel, on a insisté sur l'importance d'une analyse exhaustive des paramètres et des résultats des programmes en vigueur ailleurs pour documenter la performance des protocoles, les coûts, ainsi que les répercussions cliniques et organisationnelles.



De gauche à droite : Yves Giguère, David Simard, Andréa Ruchon, Valérie Borde, Clara Popa, Donald Aubin, Jacques-Édouard Marcotte, Pierre-Alexandre Tremblay, Joe T. R. Clarke, Patrick Daigneault, Julie Saucier, Valérie Marchand, Robert Jacob, Karine Sénécal, Larry Lands, Rachel Laframboise, Jocelyne Cousineau.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES	VII
LISTE DES ABRÉVIATIONS	IX
1 INTRODUCTION.....	1
1.1 Mandat.....	1
1.2 Objectifs du Forum délibératif	1
1.3 Objectifs du Résumé des dialogues	2
1.4 Consentement et déclaration de conflits d'intérêts	2
2 MÉTHODOLOGIE.....	3
2.1 Méthodologie du Forum délibératif sur la FK.....	3
2.1.1 Conception du Forum	3
2.1.2 Sélection des participants au Forum.....	3
2.1.3 Règles de déroulement du Forum	5
2.1.4 Programmation du Forum.....	5
2.2 Méthodologie de l'élaboration du Résumé des dialogues.....	6
3 LA FIBROSE KYSTIQUE COMME PROBLÈME DE SANTÉ AU QUÉBEC.....	7
3.1 Prévalence	7
3.2 Évolution du profil clinique et de la survie des patients au Québec	8
4 DIAGNOSTIC DE LA FIBROSE KYSTIQUE	11
4.1 Réactions par rapport au contenu de la synthèse.....	11
4.2 Informations complétant la Synthèse des connaissances et opinions des participants.....	12
4.2.1 L'errance diagnostique	13
4.2.1.1 Raisons de l'errance diagnostique	13
4.2.1.2 Conséquences de l'errance diagnostique.....	17
4.2.2 Le bilan et les protocoles diagnostiques	19
4.2.2.1 Standardisation des protocoles diagnostiques	19
4.2.2.2 Diagnostic positif des formes atypiques	20
4.2.3 Tests de confirmation diagnostique	21
4.2.3.1 Test de la sueur	21
4.2.3.2 Analyses moléculaires	25
5 LA PRISE EN CHARGE INITIALE DE LA FIBROSE KYSTIQUE	31
5.1 Réactions par rapport au contenu de la synthèse.....	31
5.2 Informations complétant la Synthèse des connaissances et opinions des participants.....	32
5.2.1 Centres spécialisés : couverture populationnelle et accessibilité géographique	32
5.2.2 Centres de soins spécialisés : organisation et qualité des soins et services.....	35
5.2.3 Rôle de Fibrose kystique Canada.....	36
5.2.4 Comparaison avec la prise en charge dans d'autres pays.....	37

5.2.5	Prise en charge des patients atteints de formes atypiques de FK	39
5.2.6	Conseil génétique	39
5.2.7	Soutien et rôle des parents	40
5.2.8	Information sur l'utilisation des services	41
5.2.9	Couverture des traitements	42
5.2.10	Nouveautés thérapeutiques	43
5.2.11	Défis de la prise en charge des patients adultes	44
6	LE DÉPISTAGE DE LA FIBROSE KYSTIQUE	47
6.1	Réactions par rapport au contenu de la Synthèse.....	47
6.1.1	Qualité de la preuve sur les bénéfices du DN	47
6.1.2	Processus décisionnel	48
6.2	Informations complétant la Synthèse des connaissances	49
6.3	Opinions des participants.....	52
6.3.1	Les arguments en faveur du DN de la FK	52
6.3.2	Enjeux du DN.....	56
6.3.2.1	Enjeux techniques	57
6.3.2.2	Enjeux cliniques, psychosociaux et éthiques	64
6.3.2.3	Enjeux organisationnels.....	71
6.3.3	Considérations préalables à l'implantation d'un éventuel programme de DN	73
6.3.4	Conditions de succès d'un éventuel programme de DN.....	75
7	CONCLUSION	77
ANNEXE 1	LISTE DES PARTICIPANTS, PRÉSENTATEURS INVITÉS ET OBSERVATEURS	81
ANNEXE 2	DÉCLARATION DE CONFLITS D'INTÉRÊTS POTENTIELS.....	85
ANNEXE 3	OUTIL D'ENTREVUE INITIALE AVEC LES INFORMATEURS CLÉS	89
ANNEXE 4	LA PROGRAMMATION.....	93

LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

Tableau 1	Liste des questions à considérer dans l'analyse de la pertinence d'un programme de dépistage	50
Tableau 2	Volets du programme pour lesquels des normes sont à établir	51
Figure 1	Représentation schématique du processus et bilan diagnostique	13
Figure 2	Algorithme appliqué au laboratoire de biologie moléculaire de l'HME	27

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
CFTR	<i>Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>
CHUL	Centre hospitalier de l'Université Laval, à Québec
CHUQ	Centre hospitalier universitaire de Québec
CHUSJ	Centre hospitalier universitaire de Sainte-Justine
CLSC	Centre local de services communautaires
CO	Comité organisateur
DN	Dépistage néonatal
FKC	Fibrose kystique Canada
FK	Fibrose kystique
FN	Faux négatif
FP	Faux positif
HME	Hôpital de Montréal pour enfants
IM	Iléus méconial
IMC	Indice de masse corporelle
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
PAP	Protéine associée à la pancréatite
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RUIS	Réseaux universitaires intégrés de santé
SLSJ	Saguenay–Lac-Saint-Jean
TIR	Trypsine immunoréactive
TS	Test de la sueur
VEMS	Volume expiratoire maximal par seconde
VPP	Valeur prédictive positive

1 INTRODUCTION

1.1 MANDAT

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

Pour répondre à ce mandat, un Forum délibératif regroupant des participants concernés par la fibrose kystique (FK) s'est tenu les 1^{er} et 2 novembre 2011 à Montréal. Pour l'occasion, une Synthèse des connaissances sur les enjeux en lien avec la maladie, son dépistage, son diagnostic et sa prise en charge initiale a été élaborée et a servi comme point de départ aux discussions. Ce document est basé sur une revue de la littérature ainsi que sur des données contextuelles obtenues auprès d'intervenants clés, de centres spécialisés en FK et de deux laboratoires réalisant des analyses moléculaires dans le cadre du bilan diagnostique de la maladie.

Le Forum délibératif est un lieu de délibération non décisionnel inspiré de modèles existants. Il vise à examiner et à clarifier les enjeux liés au mandat ainsi que le contexte dans lequel évoluent ces enjeux afin d'éclairer la prise de décision.

1.2 OBJECTIFS DU FORUM DÉLIBÉRATIF

Trois objectifs généraux caractérisent les intentions du Forum délibératif sur la FK :

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

Même si sa finalité était d'éclairer les décideurs, le Forum délibératif ne visait pas à formuler des recommandations, à préconiser des politiques ou à prendre une décision. À cet effet, une mention claire a été faite au début du Forum. Par ailleurs, il n'avait pas pour but de résoudre des questions techniques ni d'établir des consensus sur les pratiques.

1.3 OBJECTIFS DU RÉSUMÉ DES DIALOGUES

Le Résumé des dialogues synthétise les échanges qui ont eu lieu au cours du Forum sur la FK. Il répond aux objectifs suivants :

- Documenter l'ensemble des points abordés et des opinions exprimées pendant les échanges en distinguant les aspects prioritaires et problématiques ainsi que les points faisant consensus et ceux pour lesquels une divergence a été notée;
- Documenter la réaction des participants par rapport au contenu et à la qualité de la Synthèse des connaissances;
- Indiquer les données de la littérature ou les données contextuelles non considérées par la Synthèse des connaissances ainsi que les enjeux et les options qui n'y ont pas été abordés.

1.4 CONSENTEMENT ET DÉCLARATION DE CONFLITS D'INTÉRÊTS

Tous les participants, présentateurs et observateurs présents au Forum (voir annexe 1) ainsi que tous les membres du comité organisateur (CO) ont complété un formulaire de divulgation de conflit d'intérêts. Trois personnes ont déclaré des intérêts (voir annexe 2).

De plus, tous les participants au Forum délibératif sur la FK ont signé un formulaire de consentement à ce que les discussions du Forum puissent faire l'objet d'une publication, en l'occurrence le Résumé des dialogues sur la FK.

2 MÉTHODOLOGIE

2.1 MÉTHODOLOGIE DU FORUM DÉLIBÉRATIF SUR LA FK

2.1.1 Conception du Forum

Le Forum sur la FK est basé sur un processus délibératif qui permet à des personnes, groupes ou organisations concernés par une question d'intérêt de recevoir de l'information sur cette question au moyen d'une Synthèse de connaissances, de faire l'examen critique des enjeux soulevés par cette synthèse, et ultimement d'enrichir et de contextualiser la synthèse grâce à une délibération sur leurs points de vue respectifs. Ainsi, le Forum délibératif sur la FK a été un espace pour : 1) assurer une réflexion collective sur les enjeux liés à la FK, son dépistage, son diagnostic et sa prise en charge initiale au moyen des meilleures informations scientifiques disponibles présentées dans la Synthèse; 2) alimenter une discussion sur les options possibles pouvant répondre à ces enjeux et sur les considérations de mise en œuvre réussie de ces options; et 3) permettre aux décideurs de prendre connaissance des différents points de vue et expériences des groupes concernés par la FK.

La conception et la réalisation du Forum ont été assurées par un CO dont les membres ont une expertise en santé publique, politiques de dépistage, pédiatrie, génétique médicale, épidémiologie, biostatistiques, évaluation de l'organisation des soins et services de santé, processus délibératifs, et/ou gestion de projets scientifiques. Les responsabilités du CO incluaient la production, la révision et la validation de la Synthèse des connaissances et du Résumé des dialogues ainsi que la planification du Forum et l'organisation des deux journées de l'événement. Certains membres du CO ont également assuré la tenue d'entrevues avec des informateurs clés alors que d'autres ont contribué à l'évaluation des méthodes, résultats et retombées du Forum.

2.1.2 Sélection des participants au Forum

La sélection des participants devait répondre à trois principes :

- Garantir une **représentativité** des principaux points de vue et intérêts des personnes concernées par les enjeux liés à la FK ou par les solutions pouvant répondre à ces enjeux;
- Assurer une **contribution** des participants de diverses perspectives à la documentation des enjeux à l'étude;
- Maintenir un **équilibre** entre les différents intérêts du groupe.

En fonction de ces principes, la représentation de huit perspectives a été jugée nécessaire au Forum pour bien cerner les enjeux en lien avec la FK. Il s'agit des perspectives :

- de la santé publique,
- du patient et du citoyen,
- clinique,

- de gestion et de laboratoire,
- éthique et légale,
- méthodologique,
- économique et politique,
- organisationnelle.

D'autres facteurs ont également été considérés pour assurer la représentativité des participants, à savoir leur lieu de résidence ou de pratique (rural ou urbain) ainsi que leurs affiliations universitaires et hospitalières.

L'identification des participants a fait appel à la technique d'échantillonnage par « boule de neige » (*snowball sampling*). Ainsi, au cours d'une première étape, un certain nombre d'intervenants clés concernés par la FK ont été identifiés (par exemple, certains responsables de centres spécialisés et de laboratoires, les deux associations de patients et de parents, des chercheurs et des décideurs). Par la suite, sur la base des connaissances et relations de ces derniers, cinq rondes d'identification de participants potentiels se sont échelonnées de juillet à octobre 2011. Au total, 30 participants potentiels ont été rencontrés au cours d'entrevues semi-structurées (voir l'outil d'entrevues à l'annexe 3) en personne ou par téléphone. Ces entrevues visaient à :

- présenter le mandat du projet ainsi que les objectifs et la logistique du Forum, y compris les buts des deux documents dont la production était prévue, à savoir la Synthèse des connaissances et le Résumé des dialogues;
- documenter l'expérience des participants potentiels et leurs intérêts pour la FK, ainsi que leur perception des enjeux associés au diagnostic et à la prise en charge initiale de la maladie, des options pour y répondre et des avantages et inconvénients de ces options;
- recueillir des propositions concernant les perspectives à cibler lors du Forum et les participants potentiels représentant chaque perspective, surtout ceux pouvant avoir des points de vue divergents sur les enjeux en lien avec la FK;
- documenter les attentes envers le Forum délibératif;
- vérifier les disponibilités des personnes pour participer au Forum et leur consentement pour être interpellées en cas de besoin afin de clarifier ou documenter certaines des dimensions de la Synthèse des connaissances.

Globalement, ces entrevues ont suscité un grand intérêt pour la participation au Forum parmi les personnes se sentant concernées par la FK. Au final, 30 informateurs clés ont été invités, dont 13 ont décliné l'invitation pour des raisons variables (non-disponibilité aux dates suggérées, inconfort en lien avec le manque de connaissance des particularités de la FK, etc.). Dix-sept participants ont été retenus, de manière à représenter les différentes perspectives et regrouper un nombre optimal d'individus pour favoriser les échanges tout au long du Forum.

Hormis les participants et les membres du CO, des personnes agissant comme observateurs ont pris part au Forum. Travaillant au sein du MSSS ou de l'INSPQ, ces observateurs ont été invités sur la base de leur intérêt pour le dépistage néonatal (DN) ou le processus délibératif en cours. Le rôle premier des observateurs était d'apprécier la démarche délibérative et les échanges entre les participants.

Tous les participants et observateurs ont reçu la Synthèse des connaissances une semaine avant la tenue du Forum délibératif et ont été invités à prendre connaissance de son contenu en préparation aux délibérations qui devaient avoir lieu dans le cadre de l'événement.

2.1.3 Règles de déroulement du Forum

Trois règles ont été définies pour le déroulement du Forum. D'abord, toutes les personnes y assistant, y compris les organisateurs, les participants et les observateurs, devaient accepter de se soumettre au volet de la « Chatham House Rules » qui stipule que : « quand une réunion, ou l'une de ses parties, se déroule sous la règle de Chatham House, les participants sont libres d'utiliser les informations recueillies à cette occasion, mais ils ne doivent révéler ni l'identité ni l'affiliation des personnes à l'origine de ces informations, [...] ¹ ». Cette règle garantit la franchise des échanges au cours du Forum. Par contre, les participants ont accepté d'être cités dans les remerciements (voir l'annexe 1).

Par ailleurs, les membres du CO ainsi que les observateurs présents au Forum n'avaient pas droit à la parole. Ils ont été placés de manière à être en retrait par rapport aux participants pendant les délibérations.

Enfin, pour assurer le bon déroulement du Forum, une animatrice a été désignée pour : 1) présider le Forum et assurer ses règles de déroulement; 2) assigner les droits de parole aux participants; 3) amorcer et stimuler les discussions; et 4) relancer les participants pour clarifier certains arguments.

2.1.4 Programmation du Forum

La programmation du Forum a été principalement établie selon les thèmes principaux abordés par la Synthèse des connaissances (voir la programmation complète dans l'annexe 4). Les thèmes suivants ont ainsi été abordés :

- L'état des connaissances concernant les aspects épidémiologiques, cliniques, génétiques et pronostiques en lien avec la FK, particulièrement les données propres au contexte québécois;
- Les enjeux en lien avec le diagnostic de la FK ainsi que les options et les défis pour répondre à ces enjeux;
- Les enjeux en lien avec la prise en charge initiale de la FK ainsi que les options et les défis pour répondre à ces enjeux;

¹ www.chathamhouse.org/about-us/chathamhouserule-translations.

- L'état des connaissances concernant le DN de la FK, en particulier les limites de la revue de la littérature réalisée pour la Synthèse des connaissances sur le sujet, les limites des données révisées et les enjeux additionnels liés aux lacunes dans les connaissances;
- Les enjeux techniques, cliniques, psychosociaux, éthiques et légaux en lien avec le DN de la FK ainsi que les options et les défis pour répondre à ces enjeux.

De plus, trois présentations ont été prévues afin de rendre plus dynamiques les échanges entre les participants et d'enrichir les délibérations. Ces présentations ont permis à des acteurs importants, qui ne participaient pas aux délibérations, de partager leurs points de vue et expériences sur des enjeux, perspectives ou dimensions peu ou pas documentés par la Synthèse des connaissances. Ces présentations ont abordé les thèmes suivants : l'évolution de la FK au Québec; le parcours d'enfants atteints de la FK et celui de leurs parents; les contraintes gouvernementales et les considérations décisionnelles en lien avec l'instauration de programmes de dépistage au Québec.

2.2 MÉTHODOLOGIE DE L'ÉLABORATION DU RÉSUMÉ DES DIALOGUES

Le Résumé des dialogues se fonde sur l'extraction de données à partir d'enregistrements audio des dialogues et des présentations ayant eu lieu durant les deux journées du Forum et de notes compilées par les membres du CO au cours de l'événement. De plus, des aspects soulevés dans le cadre de la révision en ligne de la Synthèse des connaissances, tenue après le Forum, et des commentaires d'un réviseur externe de la Synthèse, reçus également après la tenue du Forum, y ont été intégrés.

L'extraction des informations à partir des enregistrements audio a été effectuée en double, par deux membres du CO. Une attention particulière a été accordée à la distinction entre les quatre aspects suivants :

- Les réactions des participants par rapport au contenu de la Synthèse des connaissances;
- Les informations complémentaires indiquées par les participants pour compléter ou enrichir la Synthèse (données publiées ou contextuelles, enjeux additionnels liés au contexte);
- Les opinions des participants sur les enjeux et options, avec distinction des points convergents et divergents;
- Les aspects nécessitant une recherche ou une documentation plus approfondie.

Pour chaque section présentée, un résumé de faits saillants de la Synthèse des connaissances en lien avec les aspects discutés au cours du Forum est présenté dans des encadrés afin d'aider le lecteur à comprendre le contexte des discussions sans avoir nécessairement à consulter la Synthèse. Toutefois, les références bibliographiques étayant ces faits saillants et présentées dans la Synthèse des connaissances ne sont pas reprises dans le présent document.

3 LA FIBROSE KYSTIQUE COMME PROBLÈME DE SANTÉ AU QUÉBEC

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

La FK est une maladie autosomique récessive. Elle est causée par des mutations du gène *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR) qui sont à l'origine de sécrétions visqueuses nuisant au fonctionnement de certains organes, principalement les poumons, le pancréas, le tractus digestif et les glandes sudoripares. La mutation delF508 est la plus fréquente. C'est une maladie caractérisée par une hétérogénéité considérable aussi bien sur le plan phénotypique que génétique, qui est à l'origine d'un large spectre de formes cliniques à gravité et pronostic variables. L'hétérogénéité génétique, l'augmentation du nombre de mutations CFTR connues et le manque de connaissances au sujet de certaines mutations accroissent les incertitudes diagnostiques dans certains cas. Il est donc difficile de prédire le pronostic et d'établir le plan thérapeutique sur la base du génotype, d'autant plus que les connaissances sur la corrélation génotype-phénotype sont peu avancées, surtout en ce qui concerne l'atteinte pulmonaire.

Les formes classiques, plus graves, peuvent se manifester par un iléus méconial (IM) à la naissance et sont le plus souvent caractérisées par une insuffisance pancréatique, une malnutrition et une atteinte pulmonaire qui se manifestent tôt durant l'enfance. Des formes atypiques de la maladie sont caractérisées par des manifestations moins sévères, parfois limitées à un seul organe, une progression plus lente et une évolution plus variable. Ces formes sont typiquement associées à un génotype où au moins une des deux mutations génétiques est moins délétère.

3.1 PRÉVALENCE

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

La FK est la maladie autosomique récessive dont la prévalence à la naissance est la plus élevée dans les populations d'origine caucasienne. Les chiffres globaux fréquemment avancés pour la prévalence à la naissance dans la population caucasienne sont de l'ordre de 1 enfant atteint sur 2 500 naissances, avec un taux de porteurs de 1 individu sur 25. Les estimations de prévalence de la FK sont rares, datant généralement des années 1990 (voir tableau 2 de la Synthèse des connaissances). En outre, elles sont plus ou moins fondées, selon l'origine des données (extrapolation à partir de séries cliniques, données de registres, programme de DN, etc.).

Malgré l'intérêt pour la FK au Québec, très peu de données ont été publiées sur sa prévalence provinciale ainsi que sur le profil génétique et clinique des patients québécois. Toutefois, il apparaît que la prévalence de la FK au Québec est élevée, de l'ordre de 1 cas sur 2 000 naissances. Elle serait de l'ordre de 1 cas sur 936 naissances au Saguenay-Lac-Saint-Jean (SLSJ), avec un taux de porteur de 1 individu sur 15, en raison d'un effet fondateur. Il est à noter toutefois que la majorité des enfants atteints ne viennent pas nécessairement de cette région, puisque les naissances au SLSJ ne représentent qu'environ 3 % de toutes les naissances dans la province de Québec. Des estimations récentes de la prévalence ne sont pas disponibles.

En 2009, les données de Fibrose kystique Canada (FKC), une association caritative qui finance des activités de recherche en FK, recensaient 1 136 patients québécois, dont 36 nouvellement diagnostiqués durant l'année, alors que ce nombre était de 1 335 en Ontario, de 1 076 dans les provinces de l'Ouest et de 272 dans les provinces de l'Atlantique.

Les participants au Forum étaient généralement d'avis que la prévalence de la FK au Québec est parmi les plus élevées au monde. Elle serait de l'ordre de 1 cas sur 2 000 naissances², donc plus élevée que la prévalence enregistrée en général pour les populations caucasiennes et plutôt comparable à celle enregistrée en Irlande et en Bretagne.

Les données de prévalence dont on dispose pour la région du SLSJ datent de plus de 20 ans et ne reflètent peut-être plus la situation actuelle étant donné les mouvements de population auxquels on a assisté depuis. À titre d'exemple, la majorité des enfants atteints de tyrosinémie héréditaire provenaient de cette région au début du programme de DN sanguin dans les années 1970, alors que ce n'est plus le cas actuellement en raison de l'émigration des jeunes vers les grands centres urbains. L'arrivée de nouveaux immigrants dans la province peut aussi modifier le portrait de la répartition régionale de la maladie. Il ne faut pas perdre de vue toutefois que certains groupes d'immigrants sont également à risque de FK, comme les populations provenant du bassin méditerranéen et du Moyen-Orient. Par ailleurs, selon les données de FKC³ pour l'année 2009 présentées dans la Synthèse des connaissances, presque le tiers des patients canadiens atteints de la FK proviennent du Québec, alors que la population provinciale représente environ 23 % de la population canadienne. De plus, le nombre de patients québécois est similaire à celui de l'Ontario et est plus élevé que celui enregistré pour tout l'ouest du Canada. Le ratio du nombre de patients atteints *per capita* est donc plus élevé au Québec que dans d'autres régions canadiennes.

Le manque de données récentes sur l'incidence et la prévalence de la FK au Québec est reconnu. Alors qu'il n'y a pas de preuve que l'incidence de la FK a augmenté au Québec, il est très probable que la prévalence est plus élevée étant donné l'amélioration des soins et de la survie des patients.

3.2 ÉVOLUTION DU PROFIL CLINIQUE ET DE LA SURVIE DES PATIENTS AU QUÉBEC

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

Les données de FKC pour la période de 1984 à 2009 confirment globalement la tendance observée dans plusieurs pays en ce qui concerne l'amélioration des mesures anthropométriques, de la fonction pulmonaire et des indicateurs de survie pour les patients atteints de la FK. Toutefois, au Québec, la valeur moyenne du pourcentage du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) prédite reste relativement stable, entre 72 et 75 %, depuis 1989. Ces données n'ont cependant pas été obtenues pour les patients des différents groupes d'âge et sous-estiment probablement les améliorations sur le plan pulmonaire chez les plus jeunes. À titre d'exemple, les données de FKC pour 2009 indiquent qu'un VEMS inférieur à 70 % de la valeur prédite a été noté chez seulement 17 % des patients âgés de 6-17 ans, mais chez près de 57 % des patients âgés de 18 ans et plus.

² Des données suggérant une prévalence de l'ordre de 1 personne atteinte sur 1 800 ont également circulé pour le Québec, mais les participants ne sont pas sûrs de la source ni du mode de calcul de cette estimation.

³ Environ 95 % des patients québécois seraient répertoriés dans le registre de FKC. Les patients non répertoriés présentent probablement des formes légères. Une estimation précise n'est toutefois pas disponible.

Les améliorations semblent plus notables sur le plan de la survie puisque, selon les données de FKC, l'âge moyen des patients en 2009 était de 22 ans et que l'âge moyen au décès est passé de 18 à 34 ans entre 1984 et 2009. En 2009, l'âge au décès des patients québécois était en moyenne de 34,4 ans avec une médiane de 33,5 ans. Toutefois, ces données sur l'âge au décès ne reflètent pas l'espérance de vie d'un enfant né aujourd'hui. Pour l'ensemble des patients canadiens, l'espérance de vie médiane en 2009 était à près de 47 ans selon FKC, mais les données spécifiques au Québec ne sont pas connues.

Les améliorations notées sur le plan de la morbidité et de la mortalité liées à la FK sont souvent attribuées aux meilleures connaissances des aspects physiopathologiques et génétiques de la maladie et aux progrès réalisés sur le plan de la prise en charge des patients. Toutefois, elles sont probablement aussi liées, au moins partiellement, à l'identification de plus en plus fréquente d'enfants atteints de formes atypiques, et moins graves, de la maladie.

En ce qui concerne l'évolution de la survie, les participants considèrent que la situation des patients canadiens est en général très satisfaisante, et ce, surtout en raison de l'existence depuis longtemps de cliniques spécialisées en FK. En effet, on est d'avis que la survie au Canada est comparable à celle observée dans les pays scandinaves, qui ont enregistré des progrès notables sur le plan de la morbidité et de la mortalité. En effet, l'âge moyen de survie serait passé de 24 à 47 ans en 25 ans. La proportion d'adultes atteints de la FK au Québec serait passée de 15 % en 1986 à 70 % en 2011.

Sur le plan de la fonction pulmonaire, les participants sont d'avis qu'on a effectivement atteint un plateau et qu'il semble difficile d'améliorer davantage la situation. En effet, la valeur moyenne du VEMS enregistrée chez les enfants québécois atteints de FK est de l'ordre de 94 %, et elle est supérieure à 90 % chez près de 53 % des patients âgés de 6-17 ans. Actuellement, de plus en plus de patients ont un VEMS élevé au moment du transfert en soins pour adultes, ce qui est l'élément le plus important. De fait, certains cliniciens affirment que ce sont les interventions instaurées avant l'âge de 12 ans qui ont le plus d'effets sur le plan pulmonaire. À partir de cet âge, il y a une pente descendante de la fonction pulmonaire avec une baisse graduelle du VEMS sur laquelle il est difficile d'agir. On rapporte toutefois que l'ampleur de cette détérioration dépend de l'état de l'enfant à l'âge de 12 ans. Ainsi, les participants insistent sur l'importance d'un diagnostic et d'une prise en charge précoces afin de réduire au maximum la destruction pulmonaire durant l'enfance et d'assurer que le patient arrive à l'âge adulte avec un VEMS élevé.

Il y a surtout lieu de déployer davantage d'efforts pour les enfants les plus sévèrement atteints, notamment les 15 à 20 % des patients âgés de 6-17 ans ayant un VEMS inférieur à 70 %. Ces enfants à risque de décès précoce sont susceptibles de nécessiter une transplantation pulmonaire et accaparent le plus de temps et de ressources en clinique spécialisée. Un certain nombre d'entre eux ont été diagnostiqués tardivement; d'autres ont été malchanceux et ont eu des infections particulièrement sévères.

4 DIAGNOSTIC DE LA FIBROSE KYSTIQUE

4.1 RÉACTIONS PAR RAPPORT AU CONTENU DE LA SYNTHÈSE

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

Les données de FKC indiquent que la médiane d'âge au diagnostic est restée relativement stable à 6 mois entre 1984 et 2009. Cette médiane est légèrement supérieure à celle observée en Suède (5 mois) suggérant une situation au Québec comparable à celle des pays nordiques, où les meilleurs taux de survie au monde pour les patients atteints de FK ont été atteints, et ce, sans programme de DN. Avec les données disponibles, les comparaisons internationales ne sont cependant pas dénuées de limites, tel que cela a été expliqué à la section 12.3 de la Synthèse des connaissances.

Par contre, la moyenne d'âge au diagnostic a constamment augmenté durant la même période, se situant à 3 ans en 2009. De plus, ces données indiquent qu'en 2009 le diagnostic a été posé après 1 an pour 31 % des patients québécois et à 3 ans ou plus pour 25 % d'entre eux. Cette évolution suggère que l'âge au diagnostic n'est pas optimal au Québec. Toutefois, les données obtenues de FKC ne nous renseignent pas sur la proportion de patients avec des formes classiques ou atypiques selon la catégorie d'âge au diagnostic.

En général, les participants au Forum ont confirmé les données présentées dans la Synthèse des connaissances concernant la distribution de l'âge au diagnostic de la FK au Québec, particulièrement le fait que le diagnostic est posé dans la première année de vie pour près de 70 % des patients⁴. On était donc d'avis que le Québec ne performe pas mal sur le plan de l'âge au diagnostic si on compare l'âge médian au diagnostic au Québec à celui décrit dans certains pays scandinaves n'offrant pas le DN. L'augmentation de l'âge moyen au diagnostic observée au fil du temps au Québec serait attribuable principalement à l'identification de plus en plus fréquente de cas atypiques et non à des problèmes de pratique clinique. Certains participants ont souligné que, si l'âge médian au diagnostic de 6 mois est considéré comme point de référence, ce sont environ 20 patients par année qui sont diagnostiqués tardivement.

Toutefois, des statistiques comme la moyenne ou la médiane occultent jusqu'à un certain point la réalité des enfants se situant aux extrêmes de la distribution ou de ceux pour qui un diagnostic plus précoce aurait le plus d'impact sur le pronostic. Parmi les diagnostics les plus tardifs, posés à l'adolescence ou à l'âge adulte, la proportion de formes peu sévères est probablement assez importante, même si des exemples d'enfants ayant déjà des dommages irréversibles au moment du diagnostic sont connus de tous les cliniciens présents. On considère que des modalités de diagnostic plus précoce amélioreraient la situation au Québec surtout pour les 30 % de patients diagnostiqués actuellement entre 1 et 10 ans, ce qui représente 9 à 12 patients par année puisque, actuellement, on compte 30 à 40 nouveaux cas par année. L'expérience vécue dans un centre hospitalier universitaire a été partagée : sur les 12 à 20 nouveaux cas diagnostiqués par année, on comptabilise 1 à 4 diagnostics tardifs dont au moins les deux tiers avaient des symptômes ou des antécédents suggestifs qui auraient dû mener au diagnostic de la FK.

⁴ Ces données sont présentées dans le tableau 4 de la Synthèse des connaissances.

Il est relevé qu'une amélioration clinique concernant quelque 20 % de tous les patients n'influe pas nécessairement beaucoup sur les issues cliniques de l'ensemble du groupe, surtout les issues à long terme, et que les bénéfices globaux d'un DN peuvent donc être difficiles à documenter. Par contre, chaque année, certains cas échappent au diagnostic et ces situations sont déplorables si les enfants présentent déjà une atteinte pulmonaire ou digestive et que le diagnostic est posé après l'installation de dommages irréversibles.

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

Une obstruction intestinale distale peut entraîner un IM chez 15 à 20 % des enfants atteints de FK. L'IM se manifeste dès la naissance par une distension abdominale et des vomissements, et son traitement est chirurgical. Aucun gain du DN ne peut être escompté pour ces enfants puisque la maladie se déclare d'emblée dès la naissance. De plus, dans le cadre d'un DN, un bilan diagnostique est systématique pour ces enfants en raison des manifestations cliniques précoces et des risques élevés de résultats faux négatifs (FN) pour le dosage de la trypsine immuno-réactive (TIR). Selon les données de FKC, entre 1984 et 2009, le pourcentage de patients québécois ayant présenté un IM à la naissance a fluctué entre 8 % et 35 % (en 2009), avec une moyenne d'environ 20 %, ce qui est similaire aux résultats observés ailleurs.

Pour les enfants ayant des manifestations cliniques précoces, le DN est également moins susceptible de modifier le pronostic. Ainsi, la proportion d'enfants avec une présentation clinique précoce sous forme d'un IM a été discutée car, selon les données de FKC rapportées dans la Synthèse des connaissances, cette proportion a été de 35 % pour l'année 2009 au Québec alors que les chiffres présentés dans la littérature sont plutôt de l'ordre de 10 à 20 %. Les participants pensent que cette proportion varie d'une année à l'autre, d'environ 8 % à 35 %, en raison du faible nombre de cas. On n'a pas identifié de facteurs de risque pouvant expliquer une augmentation de la proportion d'enfants présentant un IM au fil du temps au Québec.

4.2 INFORMATIONS COMPLÉTANT LA SYNTHÈSE DES CONNAISSANCES ET OPINIONS DES PARTICIPANTS

Plusieurs aspects du diagnostic de la FK, autant techniques qu'organisationnels, ont été discutés, et des précisions ont ainsi été amenées concernant l'errance diagnostique, les protocoles diagnostiques, les tests de la sueur et les analyses moléculaires.

4.2.1 L'errance diagnostique

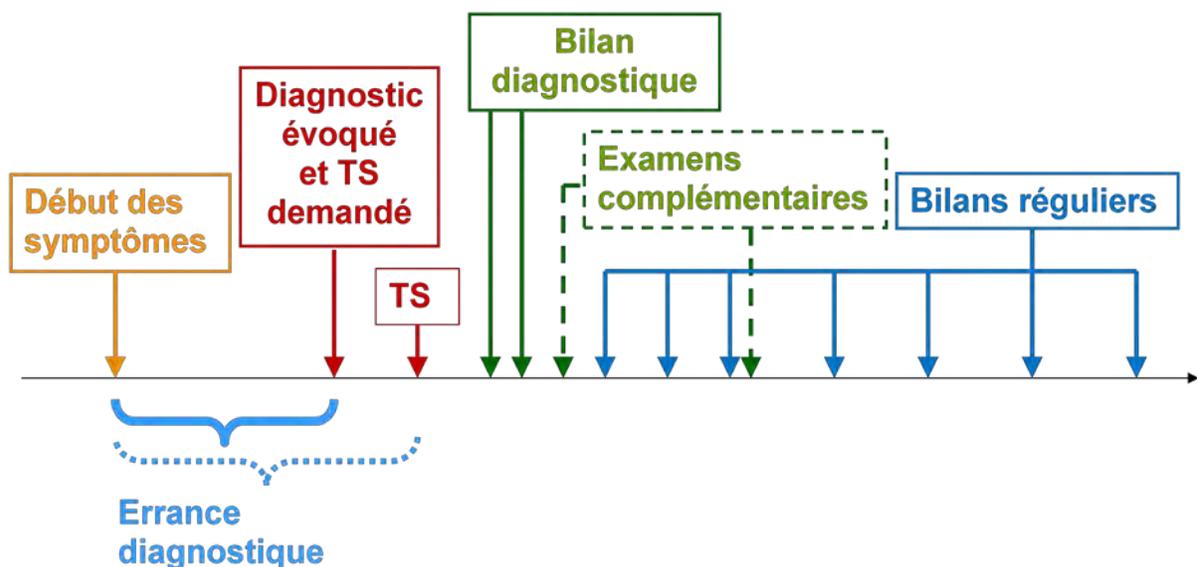


Figure 1 Représentation schématique du processus et bilan diagnostique

4.2.1.1 Raisons de l'errance diagnostique

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

L'errance diagnostique correspond à l'étape où l'enfant présente des symptômes, mais où le diagnostic de la FK n'est pas posé. C'est la conséquence de deux facteurs principaux. Le premier est inhérent aux caractéristiques de la maladie, puisque le tableau clinique initial est souvent non spécifique. Le deuxième est en lien avec le manque de connaissances des médecins de première ligne au sujet de la présentation clinique de la maladie. L'amélioration des connaissances des professionnels de la santé, surtout ceux de première ligne, et de la population générale par rapport aux symptômes suggestifs de la FK pourrait réduire l'errance diagnostique. Parmi les autres facteurs invoqués, on note : l'organisation du système de santé au Québec, qui ne permet pas un accès facile à un médecin de famille ou à un pédiatre et qui ne favorise pas toujours un suivi régulier des enfants par le même médecin traitant, et les délais pour la réalisation et l'obtention des résultats des tests diagnostiques, surtout le test de la sueur (TS).

Globalement, cinq grandes raisons à l'origine de l'errance diagnostique ont été évoquées au cours des discussions.

1) La non-spécificité des symptômes

Les participants ont souligné que la non-spécificité des symptômes initiaux de la FK et son évolution insidieuse, avec des poussées d'intensité variable, n'éveillent pas rapidement les soupçons des parents, surtout lorsqu'il s'agit du premier enfant, ni ceux des professionnels de la santé.

2) La tolérance des familles face aux symptômes

Selon certains participants, les retards pour poser le diagnostic pourraient être en lien avec une plus grande tolérance de certaines familles aux symptômes, surtout lorsque ceux-ci ne sont pas spécifiques (par ex., toux). Il y a donc une variabilité dans l'empressement des familles à consulter et dans l'expression de l'angoisse ressentie face aux divers symptômes.

3) La variabilité des tableaux cliniques

Les participants ont confirmé que, selon leur expérience, la présentation clinique initiale peut prendre différentes formes, même à l'intérieur d'une même famille ou pour des patients présentant le même génotype. De plus, il n'est généralement pas possible, et pas recommandé, de se fier à la présence de tous les symptômes classiques de la FK pour poser le diagnostic. En effet, seulement approximativement 30 % des patients présentent un tableau initial complet, avec à la fois une atteinte respiratoire et un retard staturo-pondéral avec stéatorrhée. Les diagnostics plus tardifs sont donc généralement liés à des tableaux incomplets ou moins sévères. Plusieurs enfants peuvent avoir une atteinte pulmonaire avec infections répétées, mais maintenir une bonne alimentation qui compense les conséquences de l'insuffisance pancréatique. Dans d'autres cas, les manifestations pulmonaires sont moins typiques, pouvant être prises pour de l'asthme par exemple, alors que des bronchiectasies peuvent être constatées vers l'âge de 3 ans. Comme c'est surtout l'atteinte pulmonaire qui est connue, si l'enfant présente seulement un retard de croissance ou d'autres symptômes moins connus, il peut échapper au diagnostic⁵. On mentionne aussi qu'il est particulièrement difficile de poser le diagnostic pour les patients atteints de formes atypiques de la FK.

En définitive, même si les diagnostics tardifs sont souvent liés à des formes moins sévères ou à des tableaux cliniques incomplets, les participants ont souligné que certains diagnostics tardifs sont enregistrés pour des cas classiques qui auraient dû être identifiés.

4) La formation des médecins

Plusieurs hypothèses ont été évoquées pour expliquer le retard mis par les médecins à envisager le diagnostic de FK et à prescrire le bilan approprié : le manque de connaissances théoriques concernant la maladie, un problème de mise en application des connaissances théoriques, des failles dans le raisonnement ou la démarche diagnostique, et l'absence de lignes directrices précises pour la prescription du TS.

Sur le plan de la formation des médecins, il y a eu une amélioration au fil du temps de l'enseignement de base, des examens de certification et des programmes de résidences en pédiatrie. En effet, un cours est systématiquement donné sur la FK dans le cursus de médecine⁶ et dans la formation en pédiatrie. Les résidents en pédiatrie sont régulièrement sensibilisés à l'importance de considérer la FK dans leur diagnostic différentiel. De plus, il y a toujours des questions sur la FK dans les examens de spécialité en pédiatrie. Dans les

⁵ C'est entre autres le cas d'un enfant présentant une atteinte pulmonaire légère (par ex., asthme) avec des manifestations digestives graves (par ex., une cirrhose qui évolue généralement lentement) diagnostiqué à l'âge de 12 ans. Une autre situation évoquée est celle d'un enfant faisant des pancréatites à répétition, qui peuvent échapper longtemps au diagnostic.

⁶ À titre d'exemple, la FK représente un des neuf problèmes du système respiratoire à l'Université de Montréal, où on procède selon la méthode de l'apprentissage par problèmes.

spécialités adultes, médecine interne et pneumologie notamment, l'enseignement sur la FK était moins présent, mais on a commencé à remédier à la situation. Dans le cadre des formations continues sur l'asthme ou le retard de croissance, il est également rappelé que la FK doit faire partie du diagnostic différentiel. Cependant, la participation des médecins à ces formations continues est variable. Par ailleurs, la rareté des cas de FK rencontrés en pratique courante, aussi bien en médecine familiale qu'en pédiatrie générale, fait en sorte que, même si la formation théorique des médecins est bonne, ils ne pensent pas facilement au diagnostic de FK, car ils n'y sont pas souvent exposés en pratique. La différence entre l'enseignement et l'éducation est soulignée, dans la mesure où la transmission d'informations et de recommandations aux médecins n'est pas suffisante pour changer leurs pratiques. L'absence d'indications claires ou de seuils précis pour la prescription d'un TS contribue aux difficultés d'application des connaissances, celle-ci étant généralement facilitée par l'existence de lignes directrices.

Dans le cadre du raisonnement diagnostique, les médecins ont tendance à penser d'abord aux maladies fréquentes, et la plupart d'entre eux ne remettraient pas en question leur première hypothèse même si les résultats du bilan initial ne la soutiennent pas. La reconnaissance des maladies rares n'ira peut-être pas en s'améliorant puisque le Collège royal du Canada met davantage l'accent sur les connaissances des maladies courantes dans la formation et les examens de spécialités. Les médecins de famille sont également conditionnés à avoir la bonne démarche pour les maladies fréquentes. Il y aurait avantage à axer la formation des médecins à la fois sur la reconnaissance des maladies fréquentes et sur celle des maladies graves, dont la FK.

En somme, bien qu'on reconnaisse que des défauts de suspicion du diagnostic de la FK et des erreurs diagnostiques peuvent avoir lieu, on considère que les possibilités pour améliorer la formation des médecins sont limitées. Certains participants estiment même que, de toutes les maladies génétiques rares, la FK est la plus connue. Les manquements sont surtout expliqués par la non-spécificité des symptômes, la façon dont ceux-ci sont rapportés par les parents et l'absence de critères précis pour demander un TS, à part pour des manifestations rares plus spécifiques (prolapsus rectal, polypes nasaux). On pense aussi que certains médecins ne sont pas assez proactifs dans la demande d'un TS et attendent souvent un tableau clinique complet avant de le prescrire afin d'éviter d'alarmer la famille étant donné l'angoisse associée au diagnostic de la FK. Dans d'autres cas, le diagnostic de la FK n'est pas évoqué simplement parce que le patient provient d'un groupe ethnique à faible risque de la maladie. Enfin, le manque de temps pour évaluer le patient a également été cité comme facteur pouvant favoriser la non-considération de la FK dans le bilan diagnostique différentiel.

Plusieurs participants pensent toutefois que la réflexion critique et le raisonnement diagnostique des médecins peuvent être améliorés. Même si un complément de formation est souhaitable, on préconise de cibler les médecins en pratique, étant donné que les étudiants en médecine reçoivent déjà une formation très concentrée durant leurs quatre années de cours. La nécessité de consolider la formation continue et de vérifier l'évolution du niveau de connaissances des médecins est évoquée, mais on reconnaît que les options à envisager ne sont pas évidentes.

5) L'accès aux soins

Les participants reconnaissent qu'une des raisons majeures de l'errance diagnostique des patients atteints de la FK dans le contexte québécois est l'incapacité du système de santé actuel à assurer un suivi longitudinal régulier pour tous les enfants par des médecins de première ligne ou par un pédiatre. Cet enjeu est considéré particulièrement important dans le contexte d'une maladie à manifestations initiales souvent non spécifiques et à évolution insidieuse par poussées comme la FK.

En l'absence de suivi régulier, la surveillance du développement staturo-pondéral ne se fait pas adéquatement. Le suivi de la courbe de croissance de l'enfant est pourtant un indicateur important pour le diagnostic et le monitoring de toutes les maladies chroniques en pédiatrie⁷. Idéalement, les mesures staturo-pondérales de l'enfant doivent être effectuées lors des visites de routine, de la même manière, par les mêmes personnes et en utilisant les mêmes instruments. Il importe que les mesures de poids et de taille ne soient pas seulement prises quand l'enfant est malade et qu'elles soient systématiquement transcrites sur les courbes. Actuellement, ces informations demeurent dispersées lorsque les enfants consultent les services d'urgence ou différents professionnels. Or, sans vision longitudinale sur le développement de l'enfant, il peut être difficile de déterminer si une perte de poids ou un ralentissement de la croissance est suffisant pour motiver ou non des investigations⁸.

Par ailleurs, en l'absence d'un médecin régulier, les parents consultent différents professionnels de la santé lors des épisodes de soins aigus. On pense toutefois que ce problème se pose moins en région que dans les grands centres urbains, où l'accès aux médecins de première ligne est moins aisé, même si les cliniques sont beaucoup plus nombreuses. Les familles habitant les grandes villes ont tendance à consulter dans la première clinique disponible ou aux urgences plutôt que de retourner à chaque épisode à la même clinique. Les divers médecins consultés sont alors moins alertes aux symptômes récurrents et aux inquiétudes des parents. En l'absence de vue d'ensemble sur les problèmes rencontrés par l'enfant, la continuité des soins n'est donc pas assurée, et les liens entre les divers épisodes ne sont pas établis.

Les participants sont d'avis que la situation s'est aggravée. Le manque de médecins est perçu comme un facteur limitant l'amélioration possible du suivi régulier longitudinal des enfants québécois, mais des décisions organisationnelles sont également en cause. Les conséquences du transfert de la responsabilité du suivi des enfants des pédiatres aux médecins de famille n'ont sans doute pas été bien anticipées. On rapporte d'ailleurs que le nombre de visites aux services d'urgence du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ) et de l'Hôpital de Montréal pour enfants (HME) est plus élevé que partout ailleurs en Amérique du Nord, car les familles n'arrivent pas à avoir accès à un médecin de famille et n'ont donc pas d'autres portes d'entrée au système de santé.

⁷ Le Comité de nutrition de la Société canadienne de pédiatrie considère les courbes de croissance comme le meilleur outil (*single best tool*) en pédiatrie et développe un programme de formation pour améliorer leur utilisation.

⁸ En effet, la croissance peut évoluer en escalier, et des pertes de poids peuvent être associées à des épisodes infectieux. De plus, environ 30 % des enfants vont changer de centile au cours des deux premières années de vie (vers le haut ou vers le bas) pour atteindre leur potentiel génétique.

Dans les grands centres urbains ou à proximité de ceux-ci⁹, les médecins de famille adressent peu leurs jeunes patients aux pédiatres généraux, semble-t-il, de sorte que les patients et leur famille se trouvent parfois dirigés, après une errance plus ou moins longue, directement vers les services de troisième ligne. Le choix du spécialiste dépend alors du symptôme principal. Il peut arriver que la présence d'autres atteintes passe inaperçue initialement et qu'un patient erre parmi les consultations de diverses disciplines. On a reconnu que le risque qu'un spécialiste ne pose pas le diagnostic de FK existe, mais qu'il s'agit d'une éventualité rare. Par ailleurs, l'engorgement des services surspécialisés peut entraîner un délai additionnel. En effet, la priorisation des cas n'y est pas toujours aisée en raison du peu d'explications fournies sur les requêtes des médecins¹⁰.

Une des solutions discutées au regard de la continuité des soins est l'utilisation de dossiers médicaux électroniques pour faciliter la circulation des informations. Toutefois, certains participants se demandent dans combien de temps ce service sera accessible et soulignent que les dossiers électroniques prennent plus de temps à compléter de la part des cliniciens et que les modalités actuellement à l'essai devront être optimisées.

4.2.1.2 Conséquences de l'errance diagnostique

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

L'errance diagnostique est source d'anxiété parentale et de coûts considérables, vu la multiplication de visites médicales, d'hospitalisations éventuelles et d'explorations diagnostiques. Certains auteurs mentionnent aussi que l'errance diagnostique entraîne des erreurs diagnostiques qui peuvent être responsables de complications pour les enfants, affectant ainsi leur pronostic. La nécessité d'avancer l'âge au diagnostic de patients atteints de FK et son impact potentiel sur l'amélioration du pronostic des patients sont donc souvent soulignés dans la littérature. La Synthèse des connaissances n'a toutefois répertorié que quelques études (voir les sections 6.2, 9.3.2.2 et 12.4.1 de la Synthèse des connaissances) suggérant qu'un diagnostic précoce réduirait les risques de complications nutritionnelles et pulmonaires et d'hospitalisations et améliorerait la survie. De plus, la qualité méthodologique de ces études est loin d'être optimale. Deux de ces études sont canadiennes; l'une date de 1996 (voir section 6.2 de la Synthèse des connaissances), l'autre n'a pas été publiée (voir section 12.4.1 de la Synthèse des connaissances). Le risque de complications ou de décès n'est pas nécessairement associé de manière linéaire à un âge au diagnostic plus tardif, puisque parmi les enfants diagnostiqués à un âge plus avancé on compterait davantage d'enfants avec des formes moins graves de la maladie.

Du point de vue des parents, l'annonce du diagnostic est difficile, et la prise en charge est très lourde étant donné la participation aux soins demandée de la part des parents ainsi que du temps et des déplacements requis pour accéder aux services et aux hospitalisations le cas échéant. Les répercussions sur la vie de couple, sur la vie sociale et professionnelle et sur le profil de carrière sont donc très importantes. Après une errance diagnostique prolongée, et l'inquiétude qui l'accompagne, l'annonce du diagnostic comporte également un

⁹ On a précisé que, en région, les patients ont de troisième ligne sont plus loin géographiquement et ne sont interpellés que si cela est vraiment nécessaire.

¹⁰ Par exemple, en gastrologie au CHUSJ, on compte 40 nouvelles consultations par semaine. Les délais sont assez longs, même si tous les patients finissent par être vus. Il y a en principe une priorisation, mais il est difficile d'établir celle-ci si l'information fournie sur la requête est brève et non spécifique (diarrhée chronique, toux chronique).

élément de libération face à cette anxiété pour les parents. Le diagnostic ne leur révèle pas seulement la nature exacte du problème, mais leur permet aussi de savoir quoi faire. Ils ont évidemment besoin d'être bien soutenus et épaulés, à ce moment-là tout comme ultérieurement.

Par ailleurs, il faut considérer les conséquences que peut avoir le délai du diagnostic sur les choix reproductifs des parents, notamment lorsque le diagnostic chez un enfant n'est posé qu'après la naissance d'un autre enfant. On évoque par exemple la situation de parents ayant eu deux enfants atteints de la FK, dont un a été diagnostiqué à l'âge de 2 ans et demi et l'autre à l'âge de 3 mois, à la suite du diagnostic du premier enfant. Dans ce cas, le retard de diagnostic du premier enfant a retiré aux parents la possibilité de connaître l'existence du problème génétique dans la famille, de faire des choix reproductifs éclairés et de bénéficier d'un diagnostic prénatal pour la seconde grossesse. Selon l'expérience des cliniciens, ce n'est pas un cas isolé, et nombre de familles se trouvent ainsi du jour au lendemain avec plusieurs enfants malades.

S'il peut être tentant d'interpréter des différences sur le plan de la qualité de vie et de l'occurrence de complications entre deux enfants de la même famille ayant été diagnostiqués à des âges différents comme une preuve d'impact possible du diagnostic et d'une prise en charge précoces sur le pronostic, il faut se rappeler que l'on dispose actuellement de connaissances relativement limitées sur la corrélation génotype-phénotype, particulièrement pour l'atteinte pulmonaire. Il demeure donc difficile de statuer sur la comparabilité ou non de la sévérité de la maladie entre deux individus ou entre des groupes d'individus.

À la question de savoir s'il y aurait moyen de mieux documenter le nombre d'enfants ayant vécu une errance diagnostique et les répercussions de celle-ci sur leur devenir, les participants étaient d'avis qu'il est pratiquement impossible de mesurer l'effet de l'âge au diagnostic sur le pronostic à long terme des enfants atteints de la FK avec le faible nombre de cas au Québec. On admet qu'il serait possible de réaliser une collecte de données à partir des dossiers des patients de 1 à 12 ans des diverses cliniques¹¹. Toutefois, la portée d'une telle investigation serait limitée par la taille restreinte du groupe de patients à l'étude.

Certains participants ont fait référence à une étude canadienne non publiée¹² basée sur des données de FK qui visait à examiner l'association entre le diagnostic tardif et la morbidité. Les résultats de cette étude ont été pris en considération lors de la révision de la Synthèse effectuée à la suite du Forum. Bien que cette étude soit intéressante car elle se base sur des données canadiennes, la portée de ses résultats est limitée en raison du plan d'étude descriptif et rétrospectif ainsi que du manque d'information sur la méthodologie. Le résultat de cette étude qui a alimenté les débats est qu'environ les deux tiers des enfants étaient symptomatiques ou avaient déjà été hospitalisés au moment du diagnostic. L'hypothèse est faite que ces enfants présentaient déjà des dommages irréversibles, même si des critères pour statuer là-dessus n'ont pas été précisés en cours de discussion. Il a été signalé par

¹¹ Notons que toutes les cliniques ne sont pas informatisées.

¹² Il s'agit de l'étude suivante : Leung TW, Lands LC, Montgomery M, Buchanan JA, Corey M. *It's Time for Newborn Screening for Cystic Fibrosis in Canada*.

contre que le VEMS ne reflète pas parfaitement la présence de dommages irréversibles, puisqu'il peut y avoir destruction du tissu pulmonaire avec un VEMS relativement préservé.

4.2.2 Le bilan et les protocoles diagnostiques

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

Une fois le diagnostic de la FK évoqué (devant des symptômes suggestifs ou une histoire familiale), la confirmation repose essentiellement sur la pratique du TS, qui demeure le *gold standard*. Par la suite, un bilan diagnostique plus complet, comportant une analyse moléculaire et plusieurs investigations cliniques et de laboratoire, doit être réalisé. Toutefois, de plus en plus souvent, le diagnostic repose sur la combinaison des résultats du TS et de l'analyse moléculaire, surtout lorsque les résultats du TS sont intermédiaires. Malgré l'association des deux tests, le diagnostic est parfois difficile à poser. Ces situations sont rencontrées par exemple lorsque le résultat du TS est positif ou intermédiaire et que moins de deux mutations sont identifiées, ou lorsque le TS est normal et que deux mutations sont identifiées, mais une seule est reconnue pour causer la FK. Les bilans diagnostiques sont particulièrement laborieux pour les cas atypiques.

4.2.2.1 Standardisation des protocoles diagnostiques

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

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

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

Les participants ont reconnu que la standardisation des protocoles diagnostiques est recommandée par les guides de pratiques. On rapporte que plusieurs pays souscrivent à ces recommandations (É.-U., Europe, Royaume-Uni), mais qu'il n'existe pas de protocole propre au Québec ou au Canada, car la communauté est restreinte et les spécialistes manquent de temps pour concevoir et maintenir à jour de tels guides. Toutefois, on estime que, dans les faits, les pratiques sont assez fidèles aux recommandations internationales. Ainsi, le bilan diagnostique initial vise à évaluer la fonction des divers organes classiquement atteints en prenant en considération le mode de présentation¹³. On estime qu'il n'y a généralement pas

¹³ On rapporte que les bilans diagnostiques initiaux incluent une culture de gorge, un dosage de l'élastase fécale, un bilan hépatique et vitaminique, une recherche de mutations, une consultation en oto-rhino-laryngologie (ORL), etc.

de problème d'accès aux tests complémentaires essentiels. De plus, les cliniciens étaient d'avis que les différences entre les approches diagnostiques des différents centres spécialisés en FK au Québec sont mineures. En effet, les échanges réguliers entre les spécialistes, surtout dans le cadre de la journée provinciale annuelle et des congrès internationaux sur la FK, donnent lieu à des discussions des différences de pratiques entre les centres et favorisent leur homogénéisation. Par ailleurs, on rapporte que le comité clinique de FKC émet à l'occasion des suggestions quant aux pratiques cliniques à favoriser. On reconnaît cependant que les protocoles diagnostiques ne sont pas documentés et que la standardisation des approches diagnostiques est donc informelle.

4.2.2.2 Diagnostic positif des formes atypiques

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

Plusieurs termes sont utilisés dans la littérature pour désigner les patients présentant des symptômes plus légers ou restreints à certains organes qui ne rencontrent pas les critères diagnostiques d'une FK classique : « FK atypique », « conditions associées à des mutations dans CFTR », « dysfonction de CFTR », « syndrome métabolique lié au CFTR » (*CFTR-related metabolic syndrome*) et « conditions associées à des mutations dans CFTR » (*CFTR-related disorders*). Il est à noter que, avec l'amélioration des outils diagnostiques et avec l'introduction des programmes de DN, de plus en plus de formes atypiques de la maladie sont mises en évidence.

Des algorithmes diagnostiques ont été développés pour les entités cliniques associées à un dysfonctionnement de CFTR qui ne satisfont pas les critères diagnostiques de la FK. Ces algorithmes comportent obligatoirement une évaluation clinique dans un centre spécialisé avec une documentation approfondie de l'histoire médicale familiale et personnelle du patient. Étant donné que le TS est souvent normal ou intermédiaire, des examens complémentaires (analyse moléculaire, évaluation de la fonction CFTR, différence du potentiel nasal, par exemple) sont souvent requis. Cependant, loin d'être considérés comme définitifs, ces algorithmes visent à guider la démarche diagnostique et demeurent sujets à des modifications en fonction des avancées dans les connaissances, ce qui complique encore plus la démarche diagnostique dans certains cas.

Les participants ont confirmé que la terminologie employée pour désigner les formes atypiques de la FK est variable et que *CFTR metabolic syndrome* est le nouveau terme utilisé. On estime que les formes difficiles à diagnostiquer représenteraient environ 5 % des cas de FK au Québec, mais on s'attend à une augmentation du nombre de ces cas dans le cadre d'un éventuel DN. Les cliniciens ont rapporté que le bilan diagnostique de ces formes tente généralement de préciser le portrait clinique et peut comporter l'évaluation de la fonction pancréatique, la mesure de l'élastase fécale, une tomographie axiale des poumons, l'identification des mutations familiales et un séquençage. Par contre, la différence du potentiel nasal n'est généralement pas réalisée au Québec.

4.2.3 Tests de confirmation diagnostique

4.2.3.1 Test de la sueur

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

Le TS est considéré comme le test de référence, ou *gold standard*, pour la confirmation diagnostique de la FK, même après la découverte de mutations par le test d'acide désoxyribonucléique (ADN). Certains guides de pratiques considèrent que la confirmation diagnostique doit reposer sur deux TS, réalisés à des moments différents, ou sur un TS et une analyse moléculaire. Le TS repose sur le dosage de la concentration de chlorure dans la sueur après stimulation de la sudation. La pratique du TS et l'interprétation de ses résultats sont délicates, surtout dans des circonstances particulières telles qu'un âge inférieur à 3 mois ou un état clinique instable.

Des résultats faussement négatifs (FN) ou positifs (FP) sont également possibles pour le TS. Ainsi, une quantité de sueur insuffisante, des méthodes analytiques non fiables ou encore des erreurs techniques ou d'interprétation peuvent entraîner des résultats FN. Les laboratoires dont l'expérience est limitée (moins de 50 tests/année) sont sujets à de telles erreurs. Par ailleurs, il est important d'interpréter les résultats du TS selon la clinique, puisque des valeurs inférieures à 60 mmol/L ont été rapportées pour des enfants atteints de la FK. D'ailleurs, certaines mutations pathogènes sont associées à un TS normal ou intermédiaire chez certains individus atteints. Finalement, d'autres maladies que la FK, dont l'hypothyroïdie et le diabète insipide par exemple, peuvent entraîner un TS anormal.

Ainsi, plusieurs guides de pratiques du TS ont été publiés, autant dans le cadre d'un bilan diagnostique que dans celui d'un DN (voir section 7.1.3 de la Synthèse des connaissances). Ces guides s'accordent pour dire que la pratique du TS doit être standardisée dans des centres de soins spécialisés en FK et répondre à des exigences en conformité avec les guides de pratiques.

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

Les participants au Forum confirment que le TS est le test de référence (*gold standard*) pour poser le diagnostic de la FK, même si celui-ci doit toujours être interprété en fonction du contexte clinique et qu'il est souvent combiné à une analyse moléculaire. En général, deux TS sont demandés pour poser le diagnostic, mais il ne s'agit pas d'une exigence absolue. On signale aussi que, dans les faits, lorsque l'enfant a un trop petit poids et qu'on suspecte que le TS ne fournira pas de résultats convaincants, on demande le dosage de la TIR. C'est au Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), pavillon Centre hospitalier de l'Université Laval à Québec (CHUL), que se fait alors ce dosage, car on utilise l'échantillon

de sang séché prélevé dans le cadre du Programme québécois de dépistage néonatal sanguin¹⁴. Un résultat négatif rend le diagnostic de FK peu probable; un résultat positif demande une confirmation ultérieure par TS.

Confirmant les aspects documentés par la Synthèse des connaissances, les intervenants étaient généralement d'avis que la pratique du TS au Québec doit être améliorée et mieux encadrée. Les principaux enjeux abordés sont : 1) la centralisation des tests; 2) les délais de réalisation et de transmission des résultats; et 3) la standardisation des protocoles analytiques et le contrôle de qualité.

A) Principaux enjeux discutés pour la pratique du TS

1) Délais

Les participants ont expliqué que, depuis quatre ou cinq ans, il y a eu une dérive concernant les délais pour la pratique du TS dans certains centres, principalement en raison d'un manque de technologistes médicaux. Les hôpitaux éprouvent de manière générale des difficultés pour le recrutement et la formation de ces ressources. Ces difficultés sont liées à des départs à la retraite, au nombre faible de nouveaux étudiants dans la discipline, au manque de transfert de l'expertise et à la concurrence entre les laboratoires, tant publics que privés. On estime que ces délais contribuent aux diagnostics tardifs.

Tel que cela a été documenté dans la Synthèse des connaissances, les délais sont variables d'un centre à l'autre et selon que le TS a été demandé en urgence, lors d'une hospitalisation ou en dehors de ces deux circonstances. Ainsi, au CHUSJ, les délais pour un TS non urgent demandé en externe sont passés de un à deux mois et demi. La transmission des résultats une fois le test réalisé est toutefois rapide. Les délais sont beaucoup plus courts pour les patients hospitalisés, à qui on donne généralement la priorité, pourvu que leur état soit stable et que la quantité de sueur prélevée soit suffisante pour la pratique du TS. Lorsqu'un premier TS est positif ou douteux, le patient est généralement convoqué le même jour ou le lendemain pour un deuxième TS, dont les résultats sont disponibles dans les 48 heures suivantes. Au CHUQ, on consacre généralement une journée par semaine pour la pratique du TS avec ajout d'une demi-journée supplémentaire si nécessaire. Les délais en externe sont de une à deux semaines¹⁵ pour le premier TS et, là aussi, la priorité est donnée aux patients hospitalisés. Dès qu'un TS est positif, le technologiste appelle le directeur de la clinique. Au CHUL, trois demi-journées par semaine sont consacrées à la pratique du TS, et le délai de réalisation est de deux semaines au maximum. Si le test est positif, le médecin de la clinique FK est avisé sur le champ et rencontre le patient au cours de la même journée. À Rouyn-Noranda, le délai pour le TS est de deux semaines maximum, et il y a une possibilité de le pratiquer en urgence dans les 24 heures ou le lendemain. Finalement, à l'HME, le délai est de 4 à 10 semaines, sauf en cas d'urgence. Les centres montréalais semblent drainer

¹⁴ Le CHUL réalise à peu près 100 dosages de TIR par année sur demande (le prix est de 4 à 5 \$ par test). Le sang séché prélevé pour le DN sanguin peut être utilisé jusqu'à l'âge de 2 mois, après quoi l'échantillon se dégrade. Les résultats sont disponibles plus rapidement que pour les analyses moléculaires. Toutefois, les indications sont limitées puisque, en cas de prématurité ou d'IM, ce test est peu valable.

¹⁵ Pour faire face à la demande, le CHUQ a misé sur la formation de personnel additionnel, de sorte que sept technologistes sont maintenant formés pour réaliser le TS.

une partie de la clientèle de la périphérie, entre autres pour la validation des résultats obtenus dans les plus petits centres¹⁶.

2) Protocoles et standardisation

Les participants ont confirmé que le TS est pratiqué dans un nombre important de laboratoires au Québec, y compris dans de petits laboratoires régionaux. Une telle dispersion de l'offre de services permet d'éviter les déplacements des patients vers les centres des régions urbaines plus éloignées. Cette situation est cependant jugée préoccupante parce que : 1) certains laboratoires effectuent un nombre insuffisant de TS par année et par technologiste au regard des normes des guides de pratiques; 2) davantage d'erreurs seraient commises dans les petits laboratoires; et 3) les protocoles varient d'un laboratoire à l'autre. On a même évoqué le fait que certains laboratoires privés offriraient le TS, mais cette information n'a toutefois pas été vérifiée.

La standardisation des protocoles est un enjeu non seulement pour le prélèvement de la sueur, mais aussi pour l'analyse du chlore dans la sueur¹⁷. Les intervenants ont rapporté que la mesure du chlore n'est pas standardisée et que les appareils datent des années 1960. Il semble qu'aucun nouvel appareil n'ait été homologué par Santé Canada depuis les années 1960. De plus, des études seraient en cours pour évaluer la performance et la validation de plusieurs méthodes analytiques pour la pratique du TS¹⁸.

Pour remplacer leurs vieux équipements, plusieurs laboratoires en dehors des centres universitaires ont opté pour une technologie différente qui repose, non pas sur le dosage du chlore, mais sur un test de la conductivité de la sueur. Si, de l'avis des intervenants, ce test de conductivité peut en théorie être une alternative valable, il n'a cependant pas été validé, il n'y a pas de valeurs seuils reconnues et il produit plus de faux positifs (FP). Jusqu'à présent, aucun guide de pratiques ne le recommande, contrairement au TS, qui est considéré comme le *gold standard* pour la confirmation diagnostique de la FK. Le remplacement de plus en plus fréquent du TS par le test de la conductivité dans les laboratoires du Québec¹⁹ pourrait être le résultat de décisions prises par les gestionnaires dans les petits centres puisqu'il coûte moins cher et qu'il fait l'objet d'un marketing assidu.

3) Assurance qualité

Les participants ont précisé qu'aucune organisation ne dispose actuellement d'un portrait d'ensemble de la nature et de la qualité des TS effectués au Québec. Le MSSS devrait pouvoir retracer les laboratoires publics de la province effectuant des TS et le nombre de

¹⁶ Certains médecins semblent avoir perdu confiance dans les laboratoires de leur secteur et dirigent systématiquement leurs patients vers les grands centres (CHUSJ, HME), ce qui allonge les délais.

¹⁷ L'association professionnelle américaine qu'est le Clinical and Laboratory Standards Institute a émis en 2009 des recommandations concernant la stimulation et le prélèvement de la sueur, l'analyse quantitative du chlore dans la sueur, l'interprétation des résultats ainsi que l'assurance qualité (disponibles dans le site Internet www.clsi.org). Un laboratoire a précisé suivre les recommandations de ce guide de pratiques.

¹⁸ La validité pour les valeurs intermédiaires est particulièrement scrutée de par leur importance en termes de classification des résultats.

¹⁹ Comme tous les patients ayant eu des résultats positifs sont vus pour la reprise des tests dans les centres spécialisés, les participants au Forum ont confirmé que plusieurs laboratoires utilisent le test de conductivité et utilisent des seuils différents.

tests effectués par chacun. Au cours des visites qu'effectue FKC tous les cinq à sept ans dans les centres spécialisés, les biochimistes sont rencontrés mais, contrairement aux É.-U., on ne procède pas à un recueil d'informations détaillées sur les tests. Certains centres spécialisés participent aux contrôles de qualité externe du College of American Pathologists (CAP) pour le TS, mais les participants n'étaient pas en mesure de préciser combien de laboratoires québécois s'y soumettent. Par ailleurs, les hôpitaux font l'objet d'évaluations par Agrément Canada, mais celles-ci ne s'attardent pas aux choix des modalités techniques ni à la qualité d'exécution de chacun des tests effectués en laboratoire.

B) Recommandations pour améliorer les pratiques du TS

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

Le besoin d'améliorer la pratique du TS au Québec semble faire consensus (centralisation, réduction des délais, standardisation des protocoles analytiques, instauration de programmes d'assurance qualité), vu l'absence d'encadrement et les discordances notées entre les résultats de divers centres. Alors que les guides de pratiques semblent s'entendre sur les aspects généraux en lien avec la pratique de ce test, pour lequel des précautions et des normes doivent s'appliquer (réalisation dans un laboratoire accrédité dans un centre de référence de FK, expérience minimale de 50 tests par année et par laboratoire, nécessité d'un programme d'assurance qualité, critères pour les méthodes analytiques et de collecte, etc.), quelques variations sont notées pour les critères spécifiques, tels que le poids et l'âge idéal pour réaliser le test. Un consensus devra donc être atteint pour ces critères. La centralisation des TS est parfois préconisée, mais cette option implique un compromis entre l'accessibilité au test et la qualité de sa pratique, si pour certaines régions du Québec le minimum de 50 tests par année et par laboratoire ne peut être atteint. Notons que la Colombie-Britannique, dans le cadre d'un DN populationnel, a préféré centraliser la pratique du TS à l'Hôpital pour enfants de Vancouver dans un but de contrôle de qualité, même si cela implique un déplacement et des coûts considérables pour certaines familles.

Les participants étaient d'avis que l'amélioration des pratiques du TS est primordiale, quelles que soient les autres décisions prises à l'égard du diagnostic et de la prise en charge de la FK au Québec. On pense que l'amélioration des pratiques du TS pourrait réduire les coûts. Les voies d'amélioration proposées sont multiples. D'abord, on préconise de revoir le nombre de centres pratiquant les TS et de déterminer le volume minimal souhaitable d'examens par centre. Pour ce faire, on peut s'inspirer des normes publiées sur le nombre minimal de tests à effectuer par laboratoire et par technologiste. Une option serait de centraliser les tests dans les laboratoires des centres disposant d'une clinique spécialisée en FK et dans quelques autres centres éloignés disposant de pédiatres collaborant avec les cliniques spécialisées²⁰. En effet, un compromis entre l'accessibilité géographique et la capacité d'encadrer et de standardiser les tests devra être recherché. La standardisation devra porter à la fois sur la collecte de la sueur et sur le dosage du chlore. Une participation des laboratoires à un programme de contrôle de qualité externe et un processus de certification des laboratoires sont souhaitables.

²⁰ Il est à noter que la réalisation du TS en deux temps, avec extraction de la sueur dans le laboratoire régional et analyse dans le laboratoire des grands centres, est à proscrire. En effet, étant donné le petit volume de sueur prélevé, l'évaporation de celle-ci pourrait nuire à l'analyse et en biaiser les résultats. De plus, le temps de réponse s'en trouverait allongé.

Ensuite, on pense qu'il faut réduire les délais. Ceux-ci ne devraient pas dépasser trois semaines dans le cadre d'un bilan diagnostique standard et une à deux semaines dans le cadre d'un DN. La formation d'un plus grand nombre de technologistes médicaux à la pratique du TS est requise, notamment pour désengorger le système sur l'île de Montréal.

Les mécanismes à mettre en œuvre pour encadrer la pratique du TS, éviter une dissémination indue de la pratique, notamment en laboratoire privé, et veiller à des choix technologiques éclairés n'ont pas été définis. Cependant, les participants ont insisté sur la nécessité d'informer le MSSS des préoccupations concernant la qualité inégale des TS. Le moment est opportun puisque des travaux seraient en cours pour réviser la hiérarchisation et l'organisation territoriale des services de biologie médicale. Par ailleurs, l'Association des biochimistes cliniques du Québec pourrait être approchée et avisée des enjeux concernant la standardisation des pratiques du TS et le remplacement des méthodes reconnues par le test de conductivité. Une collaboration entre l'association des biochimistes et les experts en FK serait souhaitable. Enfin, les moyens mis de l'avant en Alberta et en Ontario, où l'on a profité de l'introduction du DN pour standardiser les pratiques du TS, pourraient être examinés.

4.2.3.2 Analyses moléculaires

1) Nécessité des tests d'ADN pour poser le diagnostic de la FK

Les participants ont indiqué que si le TS est franchement positif, ce qui est le cas pour environ 90 % des patients, les tests d'ADN ne sont pas requis pour confirmer le diagnostic de FK. Selon les données de FKC, ces tests ont cependant été demandés pour 95 % des patients québécois. Ils sont en fait surtout réalisés pour connaître le profil génétique et pour orienter les investigations auprès de la famille. Dans les formes non classiques, par contre, les tests d'ADN peuvent contribuer à la confirmation du diagnostic. Toutefois, à la lumière des recherches en cours sur les traitements curatifs dont l'efficacité semble varier selon le génotype (voir section 5.2.10 ci-dessous), la connaissance du génotype des patients sera vraisemblablement nécessaire à l'avenir pour planifier la prise en charge.

2) Panel de mutation

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

Un test d'ADN à visée diagnostique peut soit cibler une mutation déjà connue dans la famille, soit reposer sur la recherche d'un éventail de mutations. En raison d'un grand nombre de mutations dans le gène CFTR (plus de 1 800 répertoriées à ce jour), tout panel ou ensemble de mutations recherchées, aussi large soit-il, ne pourra détecter toutes les mutations.

De plus, pour diagnostiquer la FK, il faut non seulement identifier deux mutations, mais aussi avoir la preuve que ces mutations altèrent la fonction protéinique et se manifestent phénotypiquement. En effet, certaines mutations du gène CFTR sont clairement délétères, alors que d'autres le sont peu ou pas, et d'autres encore ont des répercussions incertaines sur la fonction de la protéine CFTR. Il existe d'ailleurs plusieurs systèmes de classification des mutations du gène CFTR en fonction de leur pathogénicité, qui sont appelés à évoluer puisque le pouvoir pathogène de certaines mutations demeure inconnu et que la recherche ne cesse de révéler de nouvelles mutations. Selon certains auteurs, une perte substantielle de la fonction protéinique causant la FK n'a été démontrée directement ou de façon empirique que pour une vingtaine de mutations.

Les panels de mutations considèrent en général les mutations les plus fréquentes dans une population pour atteindre des niveaux de sensibilité et de spécificité adéquats et préétablis. La sensibilité d'un panel de mutation va dépendre, entre autres, de la composition des groupes ethniques d'une population donnée. Des mutations spécifiques à certains groupes ethniques ne sont parfois pas couvertes, vu leur rareté dans la population. Ainsi, le diagnostic de la FK ne peut être complètement éliminé si l'analyse moléculaire ne détecte aucune ou seulement une mutation, surtout devant des signes suggestifs de la FK (signes cliniques, TS anormal ou intermédiaire). Des analyses de séquençage ciblées de certaines régions du gène ou du gène au complet peuvent s'avérer nécessaires.

Les participants ont reconnu que le nombre de mutations CFTR dont la pathogénicité a été démontrée par des tests fonctionnels au niveau des protéines est limité, une vingtaine selon la littérature révisée dans le cadre de la Synthèse des connaissances. Ils ont cependant indiqué que le caractère délétère des mutations est généralement établi grâce à l'association entre la mutation et la distribution de la maladie dans les familles²¹. Le nombre exact de mutations pathogènes n'a toutefois pas été précisé.

Tel que cela a été mentionné dans la Synthèse des connaissances, le laboratoire de biologie moléculaire de l'HME, où les tests d'ADN sont principalement réalisés, est récemment passé d'un panel avec recherche automatisée de 39 mutations et recherche manuelle de 4 mutations à un panel avec recherche automatisée de 71 mutations et recherche manuelle de une mutation²². Le panel de 71 mutations a été homologué par Santé Canada, et l'analyse se fait sur le même équipement de laboratoire que le panel de 39 mutations²³. La majorité de ces 71 mutations causent des formes classiques de la FK, mais quelques-unes sont associées à des formes atypiques.

Le laboratoire n'a pas recours au panel d'emblée, mais suit plutôt l'algorithme illustré ci-dessous (voir détails dans la section 10.3.2.2 de la Synthèse des connaissances) pour réduire les coûts. Le panel coûte environ 160 \$ par personne²⁴. À titre de comparaison, on a mentionné que, pour la recherche manuelle des cinq mutations du gène CFTR les plus fréquentes au SLSJ²⁵, le coût peut atteindre 100 \$ par personne. Enfin, certains intervenants ont indiqué que la recherche des mutations s'effectue également par au moins un laboratoire privé au coût de plusieurs centaines de dollars. Certaines familles ont recours à ce service pour réduire les délais en vigueur pour la réalisation des tests de porteur.

²¹ Selon un intervenant, le TS pourrait par ailleurs être assimilé à un test fonctionnel.

²² Il s'agit de la mutation S489X, qui ferait partie des mutations fréquentes chez les Canadiens-Français.

²³ Dans les deux cas, des troussees vendues par la société Luminex® sont utilisées.

²⁴ Calculé sur la base d'analyses réalisées par lot de 24, comprenant les échantillons de 20 patients ainsi que 2 échantillons blancs et 2 témoins positifs. Ce prix comprend l'ensemble des frais et pas seulement le coût de la trousse et des réactifs. Il est à noter que, depuis janvier 2011, les institutions réalisant les analyses de laboratoire ne peuvent plus facturer les autres hôpitaux.

²⁵ Quatre d'entre elles font partie du panel de 71 mutations, la dernière étant la mutation S489X.

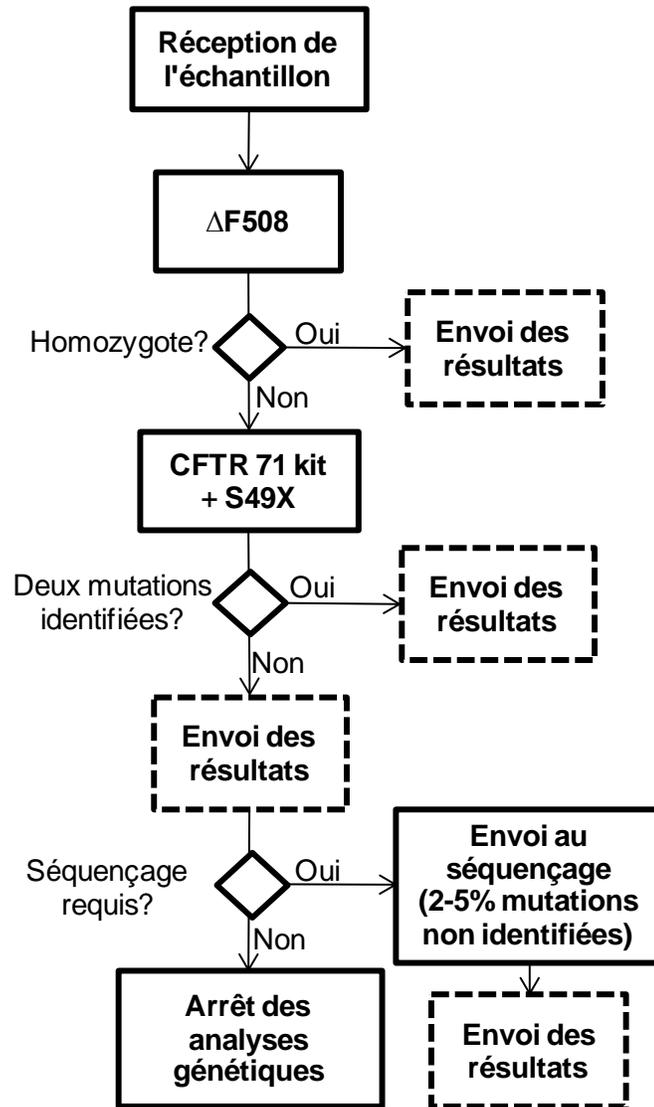


Figure 2 Algorithme appliqué au laboratoire de biologie moléculaire de l'HME

3) Délais

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

Au Québec, les pratiques semblent être standardisées pour les tests d'ADN. Ces tests sont centralisés dans le laboratoire de biologie moléculaire de l'HME, sauf pour la recherche de cinq mutations réalisée au laboratoire du CHUQ pour les patients de la région du SLSJ. Le laboratoire de l'HME semble avoir établi des indications et une conduite à tenir pour la réalisation des tests d'ADN, et rapporte suivre des guides de pratiques récents. Les délais de traitement sont d'environ 3 à 5 jours pour les tests de diagnostic prénatal, de 15 à 20 jours pour des tests considérés prioritaires (femmes enceintes et enfants de moins de 2 ans) et de 4 à 8 semaines pour le reste des cas. Ces délais sont parfois plus longs à cause d'un manque en personnel, surtout en techniciens et professionnels spécialisés en génétique moléculaire, ou de requêtes incomplètes. Les voies d'amélioration pour la pratique de ces tests devraient essentiellement viser la réduction des délais pour la transmission des résultats.

L'enjeu le plus important pour les tests d'ADN effectués à l'HME semble être lié aux délais. Pour un diagnostic prénatal, les résultats peuvent être disponibles en trois à cinq jours lorsque les mutations familiales sont connues. Sinon, les délais pour la recherche des 72 mutations sont de deux à trois semaines pour les tests effectués dans un contexte de grossesse ou pour des enfants de 2 ans et moins. Environ 50 % des tests sont demandés dans de telles circonstances, considérées comme urgentes. Pour toutes les autres demandes d'analyse moléculaire, les délais sont de quatre à huit semaines. Il est important de se rappeler que, même si on a recours à des analyses automatisées, la production d'un résultat, avec les mesures de validation qui s'imposent, requiert habituellement plusieurs tests et manipulations²⁶.

4) Redevances et brevets

Selon les participants, les brevets ne constitueraient pas un obstacle à l'utilisation des tests d'ADN pour la FK²⁷. Par contre, les trousse commercialisées sont chères. Lorsqu'il est possible de créer une trousse maison, des économies appréciables peuvent être réalisées. C'est ainsi que, dans le cadre du projet pilote d'offre de tests de porteur au SLSJ, une trousse maison a été conçue pour une technologie multiplex de Luminex[®]. L'offre de service comporte la recherche de cinq mutations (pour quatre maladies autres que la FK) pour moins de 20 \$ par personne²⁸, alors qu'auparavant cela revenait à 130 \$ par personne. Par contre, cette trousse maison n'est pas approuvée par Santé Canada comme un test

²⁶ À titre d'exemple, la mutation delF508 est recherchée par test d'hétéroduplex avant de procéder au panel de 71 mutations pour éviter des coûts inutiles. Ensuite, si une telle mutation est trouvée, il faut vérifier qu'il ne s'agit pas de la mutation dell507 qui donne le même profil. Enfin, si une homozygotie pour delF508 est suspectée, la recherche des mutations s'impose chez les parents pour vérifier si l'enfant n'est pas porteur d'un seul allèle delF508 associé à une large délétion sur l'autre chromosome.

²⁷ Le type de licences accordées pour le diagnostic et le dépistage de la FK par les détenteurs des brevets a été décrit en 2010 par Chandrasekharan et collaborateurs (Chandrasekharan S, Heaney C, James T, et collab. Impact of Gene Patents and Licensing Practices on Access to Genetic Testing for Cystic Fibrosis: Patents and Licensing for Cystic Fibrosis Testing. *Genet Med.* 2010;12(4 S):S194-211).

²⁸ Les tests de porteur sont réalisés simultanément pour une quarantaine de personnes.

diagnostique à l'heure actuelle de sorte qu'une confirmation diagnostique doit être effectuée par un laboratoire clinique pour tout résultat positif²⁹.

5) Séquençage

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

À l'HME, malgré l'élargissement du panel de 43 mutations (avec une recherche manuelle de 4 mutations spécifiques à la population canadienne-française) à 72 mutations (avec recherche manuelle de une mutation), des tests de séquençage s'avèrent parfois nécessaires. En effet, la couverture du panel utilisé, bien que de 90 % pour la population canadienne-française, est faible pour certains groupes ethniques, surtout dans des régions comme Montréal. Alors que le séquençage spécifique de certaines régions du gène CFTR est réalisé sur place, le séquençage total du gène exige l'envoi des échantillons à un laboratoire hors du Québec, ce qui occasionne des délais supplémentaires.

Les enjeux en lien avec le rapatriement des tests de séquençage pour les patients atteints de la FK ne peuvent être dissociés des travaux entrepris à l'échelle provinciale pour l'organisation des tests d'ADN en général. Ces travaux se penchent plus particulièrement sur le rapatriement des tests réalisés à l'extérieur du Québec et sur la responsabilité suprarégionale de l'offre de certains tests.

Le recours au séquençage a lieu si les tests d'ADN ne révèlent qu'une ou aucune mutation alors que les symptômes sont suggestifs de FK. Dans ce cas, la présence de une ou de deux mutations non couvertes par le panel en vigueur est suspectée³⁰. Toutefois, certains intervenants ont précisé que, même avec le séquençage, la seconde mutation n'est pas trouvée chez 1 à 2 % des cas. Cela semble être lié à l'existence de larges délétions ou insertions qui ne sont détectées que par des tests spécifiques comme le *Multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA).

Tel que cela est mentionné dans la Synthèse des connaissances, seul le séquençage de mutations spécifiques familiales est réalisé au laboratoire de l'HME, alors que le séquençage complet du gène est fait hors Québec. Actuellement, les échantillons sont envoyés surtout à Toronto³¹, occasionnellement aux É.-U. C'est la conséquence d'une décision du MSSS suivant des travaux sur les tests pour les maladies rares : s'il n'est pas possible de réaliser les tests au Québec, la priorité est donnée aux laboratoires canadiens, et c'est seulement lorsque cette dernière solution n'est pas envisageable qu'on fait appel aux laboratoires américains ou européens.

Certains cliniciens ont rapporté qu'il y a des difficultés à accéder au séquençage, notamment lorsque les demandes transitent par un autre service de l'hôpital. La situation tend toutefois à s'améliorer, même si le système demeure complexe. Une fois que le questionnaire a été rempli et que les deux signatures de médecin y ont été apposées, le délai d'approbation de la part de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) est maintenant assez court, soit de l'ordre de 24 à 48 heures. Par contre, les délais d'obtention des résultats, une fois

²⁹ Cette validation s'effectue au laboratoire du CHUQ.

³⁰ Rappelons que le panel de 72 mutations couvre environ 92 % des cas au Québec et qu'il faut donc s'attendre à ne trouver qu'une mutation chez une proportion non négligeable de patients.

³¹ Le séquençage du gène CFTR est réalisé à Toronto pour 1 100 \$.

l'échantillon reçu par le laboratoire, varie de quatre à huit semaines selon les diverses expériences des participants. Il est à noter qu'il s'agit d'un long gène à séquencer.

La question du rapatriement du séquençage complet du gène CFTR a été évoquée. La pertinence de rapatrier les tests moléculaires est examinée par la table sectorielle des Réseaux universitaires intégrés de santé (RUIS) en génétique. Celle-ci prend alors en compte la complexité des tests, le nombre de tests à effectuer annuellement³², les coûts, la qualification et la performance des laboratoires ainsi que leur capacité à offrir l'éventail des analyses y afférant, dont le diagnostic prénatal par exemple. Par la suite, cette table émet des recommandations, incluant la proposition d'un laboratoire pour réaliser les tests génétiques. La désignation des laboratoires est mise à jour une fois par année. Elle ne vient pas avec des fonds additionnels pour l'équipement³³ cependant.

³² Les participants estiment qu'au moins 25 à 40 demandes de séquençage sont faites par année pour la FK. Cette information n'a pas été validée.

³³ Il a été mentionné qu'un appareil supplémentaire pour le séquençage serait requis si celui-ci était rapatrié à l'HME.

5 LA PRISE EN CHARGE INITIALE DE LA FIBROSE KYSTIQUE

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

Le fardeau thérapeutique de la FK est lourd de la naissance au décès, aussi bien pour les patients que pour leurs parents et le système de santé. Même si leur qualité s'est nettement améliorée, les procédures thérapeutiques demeurent essentiellement symptomatiques. Le but du traitement est de : 1) compenser l'insuffisance pancréatique et maintenir un état nutritionnel optimal avec un apport vitaminique adéquat; 2) améliorer la fonction respiratoire et ralentir sa dégradation, notamment par le traitement précoce des infections bronchopulmonaires et la prévention des surinfections chroniques; et 3) prévenir d'autres complications associées à la FK. La prise en charge comprend des services destinés à la famille, dont l'éducation concernant les soins à prodiguer à l'enfant, un conseil génétique, un dépistage en cascade si la famille le souhaite, et un soutien psychologique. La prise en charge dans un centre de soins spécialisé avec une approche multidisciplinaire et un contrôle adéquat des infections croisées est fortement recommandée, même si la qualité des données probantes appuyant les bénéfices d'une prise en charge dans de tels centres laisse à désirer.

La littérature insiste sur la nécessité de standardiser les protocoles de prise en charge et de suivi des patients atteints de FK pour les divers centres spécialisés. Ces protocoles doivent également être le plus conforme possible aux guides de pratiques les plus récents et faire l'objet d'un contrôle de qualité strict. Des protocoles de prise en charge et de suivi préétablis pour les diverses formes de la FK doivent être disponibles, mais on admet qu'ils soient moins bien établis pour les cas atypiques et équivoques que pour les formes classiques. Toutefois, même pour les formes classiques, les modalités de prise en charge restent symptomatiques et non curatives, et une adaptation de la prise en charge et du suivi est requise selon l'état du patient. De plus, les visions quant au degré d'agressivité des traitements varient dans la pratique et ne sont pas toujours appuyées par des données probantes. En l'absence de consensus sur les modalités de prise en charge, surtout pour les cas atypiques et équivoques, leur variation peut avoir des conséquences en termes d'utilisation des ressources et d'organisation des services.

Au Québec, la majorité des enfants diagnostiqués sont pris en charge dans un des sept centres spécialisés pédiatriques, qui suivaient entre 9 et 203 patients chacun en 2011. Sur le plan de la prise en charge des patients et des familles, les principaux problèmes que les données contextuelles révèlent sont : 1) le manque ou l'éloignement d'un centre de soins spécialisé en FK dans certaines régions; 2) de possibles lacunes en matière de standardisation et de conformité aux guides de pratiques des protocoles de prise en charge dans les centres spécialisés; 3) le manque de programme d'assurance qualité pour les divers soins et services offerts dans ces centres; 4) la non-disponibilité de certains traitements dans les centres spécialisés ou à domicile; 5) l'absence de couverture de certaines thérapies par les assurances; 6) le manque de ressources humaines, surtout en conseil génétique et en psychiatrie/psychologie, ce qui engendre parfois des délais pour offrir ces services; et 7) les difficultés que vivent certaines familles à faible revenu ou bénéficiant de moins de soutien pour faire face aux exigences liées à la prise en charge de la FK (rendez-vous multiples, accès aux services de garde...).

5.1 RÉACTIONS PAR RAPPORT AU CONTENU DE LA SYNTHÈSE

Dans l'ensemble, les participants n'ont pas exprimé de réserves par rapport aux informations présentées dans la Synthèse des connaissances, mis à part deux points précis pour lesquels il a été relevé que la littérature révisée ne reflétait pas les pratiques les plus récentes. Ainsi a-t-on souligné l'importance des suppléments en vitamine D, qui sont maintenant considérés

comme un aspect important du traitement des patients atteints de la FK, surtout pour prévenir l'ostéoporose à l'âge adulte. Par ailleurs, alors qu'une section de la Synthèse (section 9.3.2.1 de la Synthèse des connaissances) mentionne que les mesures de la fonction respiratoire telles que le VEMS ne peuvent être appliquées qu'à partir de l'âge de 5 ans, il faut reconnaître qu'il existe maintenant des épreuves de la fonction pulmonaire du nourrisson dans certains centres spécialisés.

5.2 INFORMATIONS COMPLÉTANT LA SYNTHÈSE DES CONNAISSANCES ET OPINIONS DES PARTICIPANTS

Les paramètres généraux de l'offre de services ont été discutés, notamment l'organisation et les sources de financement des centres spécialisés ainsi que l'information disponible sur le devenir des patients, l'utilisation des services ou les services en place ailleurs. Ont également été abordés des aspects plus spécifiques comme les ressources requises pour le conseil génétique ou la prise en charge des formes atypiques, le soutien dont bénéficient les parents et le rôle qui leur incombe. Enfin, les débats ont débordé quelque peu de la prise en charge initiale actuelle de la FK pour toucher aux développements attendus au chapitre du traitement et aux défis de la prise en charge des patients adultes.

5.2.1 Centres spécialisés : couverture populationnelle et accessibilité géographique

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

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

Selon plusieurs intervenants, la vaste majorité des patients symptomatiques sont adressés aux centres spécialisés au Québec. Il n'est pas exclu cependant qu'une certaine proportion d'enfants atteints de formes atypiques de la FK n'est pas prise en charge dans les centres spécialisés, soit qu'ils sont suivis ailleurs, soit qu'ils sont non diagnostiqués.

Les participants sont d'avis que les centres spécialisés pédiatriques assurent une assez bonne couverture pour l'ensemble des régions de la province³⁴. Si les bassins de desserte s'étaient dessinés avant même la création des RUIS, les choix des parents sont toujours respectés et, pour certaines régions, il y a un chevauchement dans la couverture de plusieurs hôpitaux³⁵. Une bonne collaboration existe entre les cliniques en milieu universitaire et les cliniques régionales, avec des aménagements possibles pour un suivi conjoint ou alterné, particulièrement lors d'épisodes plus complexes³⁶. Une collaboration a également été établie avec des pédiatres de régions éloignées, à Gaspé et Baie-Comeau par exemple, de sorte que certains de leurs patients peuvent être vus au CHUL seulement deux ou trois fois par année plutôt que quatre fois, sauf si des complications surviennent.

Certains services ont toutefois été supprimés. Depuis la fermeture de la clinique spécialisée de Gatineau, la vingtaine de patients qui y étaient suivis se sont tournés majoritairement vers le Children's Hospital of Eastern Ontario (CHEO), malgré le rattachement officiel de cette région au RUIS de McGill. Certaines familles préfèrent néanmoins s'adresser au CHUSJ en raison de la langue. De plus, un service itinérant partiel a déjà été offert à Baie-Comeau, mais il a été aboli en raison du faible nombre de patients qui ne justifiait plus le déplacement de plusieurs professionnels de la santé.

Ainsi, de l'avis des participants au Forum, les familles de toutes les régions sont adéquatement desservies par les centres spécialisés, même si pour les parents et patients de certaines régions (Sept-Îles, Baie-Comeau, Gaspésie-Îles-de-la-Madeleine, Nord-du-Québec, Mont-Laurier), la distance à parcourir est importante. Il est toutefois difficile de remédier à cette situation puisque, d'une part, l'ouverture d'un nouveau centre avec toutes les ressources nécessaires doit se justifier par un nombre suffisant de patients. D'autre part, des cliniques itinérantes ne sont pas envisageables en raison du nombre important de professionnels de la santé qu'il faudrait déplacer. De plus, les participants doutent que la télésanté puisse être une solution pour le suivi d'enfants atteints de la FK, ne pouvant remplacer les visites en clinique qui comprennent une évaluation par plusieurs professionnels ainsi que la réalisation d'examen complémentaires.

Pour les familles des régions plus éloignées d'un centre spécialisé, les problèmes se posent surtout lorsqu'une hospitalisation prolongée du patient est nécessaire. Il arrive que l'on hospitalise le patient dans un centre hospitalier plus proche du lieu de résidence. Toutefois, les parents se plaignent souvent de la qualité de la prise en charge en raison du manque d'expérience des équipes non spécialisées avec les patients atteints de la FK, tout particulièrement en ce qui concerne la physiothérapie et l'administration des antibiotiques selon les horaires requis. Il est à noter que certaines situations aiguës (douleurs

³⁴ Ainsi, le centre du CHUL couvre tout l'est du Québec (SLSJ, Côte-Nord, Trois-Rivières, Gaspé). Celui de Rouyn-Noranda couvre la région de l'Abitibi. Le CHUSJ dessert un large bassin, incluant les Laurentides et la Mauricie, même si la majorité des patients viennent de la Montérégie et de Montréal. Les patients suivis à l'HME proviennent majoritairement de Montréal ainsi que des couronnes nord et sud.

³⁵ Pour La Tuque et Trois-Rivières, par exemple, il y a un chevauchement dans la couverture entre le CHUL et le CHUSJ.

³⁶ La clinique du CHUL est ainsi parfois interpellée par les cliniques de Rimouski ou de Chicoutimi, alors que les médecins de la clinique de l'HME effectuent des visites à la clinique de Rouyn-Noranda quelques fois par année.

abdominales, par exemple) ne sont pas toujours bien traitées, même dans les grands centres hospitaliers, si les médecins spécialisés en FK ne sont pas consultés. Une autre option pour raccourcir la durée des hospitalisations et réduire le fardeau pour les familles est de recourir à l'antibiothérapie intraveineuse à domicile. Ce service, offert par certains centres spécialisés seulement (par ex., au CHUSJ), n'est pas toujours privilégié en raison des coûts que cela entraîne pour les parents (voir section 5.2.9 ci-dessous).

Les participants pensent que, idéalement, il devrait y avoir une plus grande accessibilité aux soins et une meilleure collaboration avec les médecins de première ligne pour assurer les traitements urgents ou d'appoints. On rapporte que pour certaines régions, ces collaborations fonctionnent assez bien, mais que ce n'est pas le cas partout. En effet, les centres spécialisés essaient de s'assurer que chaque patient a accès à un médecin de famille ou à un pédiatre localement. Toutefois, nombre d'entre eux ne sont pas familiers avec la prise en charge de patients atteints de la FK et peuvent être alors moins enclins à assumer un suivi partagé, surtout lorsqu'ils ne sont pas très éloignés d'un centre spécialisé. De plus, l'accessibilité à un pédiatre est variable selon les régions (difficile à Québec et Montréal, plus facile à Rivière-du-Loup et Lévis, par exemple). Davantage de collaboration avec les groupes de médecine de famille (GMF) et avec les centres locaux de services communautaires (CLSC) serait également souhaitable. Actuellement, les familles peuvent parfois compter sur le soutien d'une travailleuse sociale du CLSC, mais l'offre de soins est rare, surtout en raison du manque de familiarité avec la maladie et du manque d'expérience avec certaines techniques utilisées principalement en milieu hospitalier. Cette situation n'est d'ailleurs pas spécifique à la FK³⁷. Les parents et patients jouent ainsi un rôle d'information auprès des intervenants moins spécialisés.

Du point de vue des parents et des patients atteints de FK, l'accès à des soins spécialisés de qualité et la liberté de choix à cet égard demeurent importants. Certains font le choix de se faire suivre dans une clinique plutôt qu'une autre, même si la distance à parcourir est plus grande. Les parents discutent des centres sur les réseaux sociaux ou lors des événements de financement, notamment. Un jugement, aussi bien individuel que collectif, est alors porté sur l'efficacité de l'organisation des cliniques et sur la qualité des services.

³⁷ On signale par exemple que le personnel des CLSC n'est pas souvent habitué à nettoyer les cathéters centraux insérés par voie périphérique.

5.2.2 Centres de soins spécialisés : organisation et qualité des soins et services

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

Les données contextuelles indiquent que la disponibilité des centres de soins spécialisés est un atout pour le Québec. Toutefois, ces centres ne semblent pas suivre de protocoles de prise en charge précoce ni de programmes d'assurance qualité préétablis. Ces problèmes sont peut-être accentués par le manque d'accréditation officielle des centres spécialisés, un facteur préconisé dans les guides de pratiques pour des fins d'assurance qualité, quoique l'accréditation de centres de soins ne soit pas pratique courante au Québec. De plus, le faible nombre de tels centres dans la province et l'étroite collaboration qui existe entre eux laissent présager un tableau de pratique assez homogène et efficace, même s'il y a place à amélioration. Les voies d'amélioration possibles cibleraient surtout : 1) une plus grande homogénéisation des pratiques, particulièrement pour la prise en charge des patients atteints de formes atypiques; 2) la conformité des protocoles thérapeutiques aux guides de pratiques; 3) le suivi de protocoles thérapeutiques encore plus agressifs; et 4) l'instauration de programme d'assurance qualité.

Enfin, une meilleure prise en charge des patients et des familles pourrait nécessiter une plus grande disponibilité de locaux, de certains équipements et de certains professionnels (psychiatres, psychologues, conseillers génétiques, nutritionnistes, physiothérapeutes, travailleur social et pharmacien).

Les participants au Forum étaient généralement d'avis que l'organisation des centres spécialisés en FK au Québec est bonne et qu'elle favorise l'intégration des services cliniques. On pense d'ailleurs que l'expérience de longue date du Canada avec les cliniques multidisciplinaires spécialisées en FK, où l'expertise pour la prise en charge de cette maladie est concentrée, est un modèle à suivre par d'autres pays. Pour certains participants, le succès global de la prise en charge des patients atteints de la FK au Canada est le résultat combiné de plusieurs efforts, notamment : 1) l'initiative de plusieurs médecins qui, dès les années 1960, ont convaincu leurs collègues d'adresser les patients à une clinique spécialisée en FK; et 2) les actions entreprises par FKC pour promouvoir la prise en charge multidisciplinaire (voir section 5.2.3 ci-dessous). De plus, on estime que le modèle des cliniques multidisciplinaires avec infirmière coordonnatrice serait applicable et bénéfique pour la prise en charge d'autres maladies chroniques aussi, sinon plus, fréquentes que la FK (la maladie de Crohn, par exemple). Le réseautage entre les cliniques est également un élément de performance important, et on a mentionné que la collaboration étroite entre les centres est favorisée par le faible nombre de cliniques dans la province, le jumelage entre cliniques régionales et urbaines et les échanges réguliers entre les professionnels.

Deux classes d'enjeux auxquelles les centres font face ont toutefois été rapportées par certains participants. D'abord, bien que les cliniques disposent généralement d'un éventail de ressources humaines, le ratio professionnels/patients est parfois insuffisant. On estime qu'un manque de ressources financières explique en grande partie cette situation. Ensuite, l'avantage de développer des guides de pratiques a été reconnu sans que cela soit perçu comme une urgence.

En ce qui a trait aux ressources humaines dans les cliniques pédiatriques, les besoins en infirmières³⁸ et physiothérapeutes sont en général comblés. Davantage de disponibilité d'inhalothérapeutes et de pharmaciens serait souhaitable, surtout dans certaines des plus petites cliniques. Le manque de psychologues préoccupe clairement, alors que pour les nutritionnistes on entrevoit une augmentation possible des besoins compte tenu des nouvelles lignes directrices. Par exemple, le dépistage opportuniste du diabète, qui touche près de 40 % des patients, devrait dorénavant débiter dès l'âge de 10 ans ou à n'importe quel âge si le patient a besoin de gavages nocturnes ou en cas de surinfection. Le nombre de diagnostics de diabète risque d'augmenter, et les besoins en évaluation et suivi nutritionnels vont donc s'accroître, sans compter la nécessité de soutien psychologique aux enfants qui recevront un second diagnostic de maladie chronique.

5.2.3 Rôle de Fibrose kystique Canada

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

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

Les cliniques spécialisées sont « accréditées » par FKC sur la base de visites d'accréditation effectuées tous les cinq à sept ans et qui comprendraient un examen des lieux et une rencontre avec chaque intervenant de la clinique. Ce processus d'accréditation sert essentiellement à valider l'admissibilité des cliniques aux subventions offertes par FKC. L'utilisation du terme accréditation peut toutefois prêter à confusion, car seul un organisme comme Agrément Canada a autorité pour accréditer une organisation médicale canadienne. De plus, Agrément Canada ne délègue pas son autorité.

Du point de vue des participants, l'engagement de FKC et sa vision innovatrice pour encourager la prise en charge spécialisée multidisciplinaire des patients atteints de la FK ont joué un grand rôle dans l'amélioration continue de cette prise en charge au Canada et au Québec. FKC octroie des subventions pour la recherche sur la FK, mais aussi pour le fonctionnement des cliniques à condition que celles-ci produisent un rapport annuel et soumettent les données cliniques de leurs patients au registre de patients tenu par la fondation. Ces données comprennent, entre autres, des informations sur les hospitalisations, les complications, les infections, les visites en clinique, la fonction respiratoire, l'indice de masse corporelle (IMC). La mise en banque de ces données ainsi que les échanges entre les cliniques et FKC permettent aux cliniques de s'améliorer continuellement. Depuis peu, FKC fournit aux cliniques des indicateurs de performance comparatifs.

³⁸ Il est à noter que la clinique ayant le plus de patients s'est récemment vu octroyer une seconde infirmière, de sorte que la norme des guides de pratiques internationaux pour le ratio infirmières/patients est maintenant respectée.

FKC effectue également une visite dite « d'agrément » dans chacune des cliniques tous les cinq à sept ans. Ces visites peuvent déboucher sur des recommandations formulées à l'endroit des directeurs des cliniques et de l'hôpital³⁹. Ce dernier cas de figure pourrait, entre autres, survenir si la clinique n'a pas accès à certains examens jugés essentiels, FKC voulant s'assurer que ses investissements sont appuyés par des investissements hospitaliers. Si FKC se dote ainsi d'un certain droit de regard sur la qualité des services, cette situation inusitée perdure pour des raisons historiques et parce que toutes les parties, particulièrement les patients, y trouvent leur compte.

Les subventions octroyées par FKC sont destinées à encourager les services non standards et non à remplacer les services publics. C'est ainsi qu'initialement les services des intervenants non-médecins des cliniques pouvaient être assumés en grande partie par la FKC afin de stimuler la création d'équipes multidisciplinaires. Les subventions sont cependant de plus en plus réduites par rapport au budget total des cliniques et la différence est maintenant assumée par l'hôpital. Parmi les orientations encouragées, on compte également les visites à domicile par des inhalothérapeutes, physiothérapeutes ou infirmières coordonnatrices. L'engagement de la FKC sert de levier aux cliniques pour faire valoir les besoins des patients.

Le soutien financier offert par FKC est perçu par certains comme un avantage notable sur les autres maladies dont la prise en charge est moins bien organisée et financée⁴⁰. En effet, quelques intervenants considèrent que les vraies maladies orphelines, individuellement rares mais collectivement nombreuses, sont moins bien représentées : peu de compagnies pharmaceutiques intéressées à y investir, peu d'associations de patients ou uniquement des associations globales, peu de visibilité et une faible mobilisation du public.

5.2.4 Comparaison avec la prise en charge dans d'autres pays

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

D'après la littérature révisée, certains pays scandinaves auraient atteint les meilleurs résultats connus, en termes d'issues cliniques et de survie, et ce, sans programme de DN. Les facteurs ayant influencé les résultats dans ces pays ne sont pas très bien connus, mais incluent apparemment : 1) un niveau socioéconomique élevé; 2) l'existence depuis longtemps de centres de référence spécialisés; 3) un protocole de suivi qui se base sur des visites mensuelles; 4) un traitement très agressif et coûteux; et 5) l'attention particulière accordée à l'activité physique et au statut nutritionnel. Il serait toutefois nécessaire de mieux documenter les pratiques des pays scandinaves à partir d'études primaires ou d'autres types de références pour établir un portrait complet de leurs expériences et de leurs modalités de pratique pour évaluer l'applicabilité de celles-ci au contexte québécois.

³⁹ Les centres qui ne se conforment pas aux recommandations de FKC peuvent perdre leur « agrément » et les fonds qui leur sont octroyés par la fondation.

⁴⁰ Il n'existerait que quelques organisations comparables à FKC, dont Leucan et la Fondation En Cœur.

Certains informateurs clés mentionnent que la situation au Québec est beaucoup moins avantageuse que celle des pays scandinaves. Par exemple, on mentionne que les patients scandinaves habitent en général à une trentaine de minutes d'un centre spécialisé, qu'ils sont suivis tous les mois et bénéficient de certains soins (par ex., physiothérapie) à domicile. Par opposition, au Québec, certaines régions ne sont pas desservies par des centres spécialisés en FK, le suivi, même quand il est réalisé dans de tels centres, se fait la plupart du temps tous les deux à trois mois, certaines thérapies ne sont pas toujours disponibles ni remboursées par les assurances et des soins à domicile sont rarement offerts. Le nombre de visites et le temps accordé aux patients varient d'un centre à l'autre en fonction des ressources disponibles. Certains centres manqueraient de ressources pour offrir des soins équivalents à ceux des grands centres (locaux, équipements, services médicaux, soins, formation aux parents, formation aux professionnels, etc.).

Les participants ont confirmé qu'il y a peu d'informations disponibles concernant les modèles scandinaves de prise en charge de patients atteints de la FK. Ces pays n'ont pas publié beaucoup. On a précisé que ces pays ont un système de santé qui permet de suivre tous les enfants en bas âge toutes les deux semaines par un pédiatre ou un médecin de famille, et ce, dès la naissance. Ce suivi serré favorise l'établissement précoce d'un éventuel diagnostic de FK. On a également mentionné l'exemple du Danemark, où tous les patients atteints de FK sont suivis dans la même clinique, facilitant ainsi la standardisation des soins. De plus, les patients scandinaves, comme ceux de certains autres pays européens, bénéficient d'une physiothérapie à domicile. Enfin, les participants estiment que d'autres caractéristiques sociales, comme la promotion de l'activité physique ou la diète à base de poisson, peuvent aussi avoir un effet positif sur le pronostic des patients.

Par ailleurs, du point de vue de parents d'enfants atteints ayant séjourné ailleurs et ayant fait suivre leurs enfants à l'étranger⁴¹, le Québec n'a rien à envier aux autres pays en ce qui concerne la qualité de la prise en charge. S'il est certes difficile d'accéder au début à une clinique spécialisée, une fois la prise en charge amorcée, la qualité des soins et du soutien fournis aux parents est excellente. La disponibilité (accès facile par téléphone à une infirmière coordonnatrice) et le dévouement des professionnels de la santé sont soulignés.

En comparaison avec ceux des pays scandinaves, plusieurs participants jugent que les résultats en termes de morbidité et de mortalité du Canada, et particulièrement du Québec, sont parmi les meilleurs au monde, et ce, malgré les réalités géographiques et certains manques de ressources. La raison est principalement liée à la longue tradition de prise en charge des patients dans des cliniques multidisciplinaires spécialisées en FK⁴².

⁴¹ Aux É.-U. et au Royaume-Uni, par exemple.

⁴² On a mentionné qu'en France, par exemple, ce genre de clinique s'est mis en place tardivement.

5.2.5 Prise en charge des patients atteints de formes atypiques de FK

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

Les modalités de suivi requises pour les enfants atteints de formes atypiques et pour les cas équivoques ne font pas consensus, alors qu'elles pourraient avoir des conséquences en termes d'utilisation des ressources et d'organisation des services. Ces enfants ne remplissent pas tout à fait les critères de FK, mais certains développeront des symptômes apparentés. Les guides de pratiques et les recommandations actuelles exigent au minimum un bilan diagnostique, un suivi pour ces patients ainsi qu'un soutien psychologique et un conseil génétique pour les parents. On préconise le suivi régulier des cas chez qui le degré de suspicion de FK est le plus élevé afin de surveiller l'apparition de symptômes caractéristiques de la FK. De plus, on souligne l'importance de maintenir, au cours de ce suivi, un dialogue continu entre cliniciens, généticiens et physiologistes.

La majorité des cliniciens participant au Forum pensent que les patients atteints de formes atypiques de la FK ajoutent une charge de travail aux médecins, mais pas aux autres professionnels de la santé de l'équipe. Comme l'atteinte est moins sévère, ces patients ne requièrent ni un suivi très serré ni la participation de toute la gamme des professionnels. Les besoins sont surtout importants au moment des investigations initiales, car plusieurs examens cliniques et complémentaires sont nécessaires pour bien caractériser l'atteinte clinique, mais par la suite, le suivi se fait de une à deux fois par année.

5.2.6 Conseil génétique

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

Les guides de pratiques recommandent que la confirmation diagnostique de la FK et la découverte de une ou deux mutations dans le gène CFTR soient toujours suivies de l'offre d'un conseil génétique aux parents et aux membres de la famille susceptibles d'être porteurs, surtout ceux en âge de procréer. Un conseil génétique est également recommandé pour les familles d'enfants atteints de formes atypiques, même en l'absence de symptômes, et pour ceux recevant un diagnostic équivoque. En général, on recommande que le conseil génétique soit offert le plus rapidement possible dans les deux mois suivant le diagnostic. Toutefois, la disponibilité d'une information de qualité accessible au moment opportun est parfois problématique.

Au Québec, une inquiétude est soulevée quant aux professionnels qui doivent fournir le conseil génétique, quant au moment où ce service devrait être offert et également quant à la disponibilité des ressources nécessaires pour l'offrir au moment opportun. Le manque de conseillères génétiques ou d'infirmières spécialisées pouvant offrir un conseil génétique ainsi que le manque de soutien de la part de psychiatres et de psychologues ont été soulignés. Cela oblige les médecins traitants à pallier ces manques. Les délais entre le TS et le conseil génétique peuvent varier d'une clinique à l'autre (de un jour à quatre semaines). Par ailleurs, l'ensemble des services et informations offert aux parents avant ou après la confirmation diagnostique ne semble pas suivre de protocoles préétablis ou de programmes d'assurance qualité.

Dans les cliniques spécialisées en milieu universitaire, le conseil génétique est amorcé par le médecin au moment de la confirmation diagnostique, notamment par des explications ayant trait à la transmission héréditaire de la maladie et aux risques de récurrence. Les généticiens ou les conseillères en génétique prennent la relève dans un deuxième temps. En effet, au cours de l'hospitalisation initiale, toutes les familles bénéficient d'un conseil génétique et d'un enseignement pour prodiguer les traitements au patient. Pour les apparentés, l'accès à une

consultation en génétique peut être plus long, avec des délais qui dépendent des centres et du processus de priorisation (grossesse en cours ou non, par exemple). Les couples à risque voulant fonder une famille doivent souvent attendre plusieurs mois, alors que cette consultation est requise pour l'accès aux tests de porteur.

En région, l'accès à un conseil génétique spécialisé n'est pas aisé. Au SLSJ, le service de conseil génétique est débordé et voit en priorité les femmes enceintes. Les délais pour l'offre d'un conseil génétique pour les familles à risque désirant un enfant peuvent dépasser six mois. Selon des données préliminaires, le projet pilote d'offre de tests de porteur en cours pour quatre maladies héréditaires, autres que la FK, semble décharger un peu le système plutôt qu'ajouter à la charge de travail⁴³.

5.2.7 Soutien et rôle des parents

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

L'annonce d'un diagnostic de FK peut grandement modifier la dynamique familiale et son environnement immédiat. L'engagement des parents dans la prise en charge des enfants atteints est primordial, dès la confirmation diagnostique, et accapare une grande partie de leur temps. Les conséquences et les compromis requis sur le plan du travail, de l'éducation des enfants et des services de garderie, par exemple, sont substantiels, surtout pour les familles moins aisées ou bénéficiant de moins de soutien.

Les parents doivent être accompagnés tout au long de la prise en charge de l'enfant dans un centre spécialisé. Les familles devraient pouvoir joindre une personne de la clinique en tout temps en cas d'urgence. La prise en charge des patients avec FK doit inclure un enseignement quant aux traitements et autres conditions susceptibles d'améliorer le pronostic. Plusieurs recommandent que l'éducation des parents commence dès la première visite et que les parents rencontrent dès le départ tous les membres de l'équipe soignante. Bien qu'initialement l'enseignement se fasse principalement avec les parents, il est fortement suggéré de le proposer à d'autres membres de la famille qui pourraient prendre la relève pour donner un peu de répit aux parents ou pour les remplacer s'ils ne sont pas disponibles. L'enfant devrait également s'ér dès le jeune âge, selon son degré de compréhension, pour favoriser une responsabilisation face aux différentes modalités thérapeutiques. L'observance des traitements et autres recommandations doit être évaluée régulièrement, en particulier au cours de l'adolescence. Même si l'enfant ne présente pas de symptômes cliniques, un soutien psychologique devrait être offert aux parents. Les parents devraient également être encouragés à faire appel aux associations de patients/parents, si celles-ci sont disponibles.

Au Québec, les centres de soins spécialisés offrent une formation de une journée à une semaine (selon les ressources disponibles) aux parents d'enfants atteints de FK. Ceux-ci rencontrent alors tour à tour les professionnels qui vont s'engager dans la prise en charge et le suivi de l'enfant, afin de comprendre l'ensemble des traitements requis et acquérir une certaine autonomie pour s'occuper de leur enfant. Certains membres de la famille élargie peuvent aussi être interpellés et formés pour offrir un répit aux parents, en les remplaçant à l'occasion.

⁴³ Dans le contexte du projet pilote (excluant la FK), l'obtention des résultats de laboratoire est plus rapide en contexte de grossesse, et la transmission des résultats des tests de porteur s'avère plus rapide que prévu : entre le premier contact et la réception des résultats, il s'écoule 21 jours ou moins à l'étape de préconception, deux semaines pour une grossesse de 12 à 14 semaines et quatre semaines ou moins pour une grossesse de moins de 12 semaines.

Malgré la qualité de la prise en charge et le soutien offert aux parents par les cliniques spécialisées, la charge des traitements à faire à domicile à longueur d'année est très lourde pour les parents, notamment en raison du *clapping* de 30 min à faire au moins une fois par jour, sinon deux, pour chaque enfant atteint. Les répercussions sur la vie familiale, sur la vie du couple et sur les choix de carrière des parents sont considérables, puisque le rythme de vie quotidien donne la priorité aux traitements à prodiguer à l'enfant.

Les participants ont expliqué que, dans certains pays tels que la France, les pays scandinaves et, plus rarement, les É.-U., la physiothérapie est offerte à domicile à raison de deux fois par semaine par exemple. Par contre, au Québec, et au Canada en général, on vise l'autonomie des soins assurés d'abord par les parents et plus tard par l'enfant⁴⁴. Les techniques de drainage postural comme le *clapping* sont enseignées aux parents dès la prise en charge initiale. Quelques cliniques offrent aussi la formation, éventuellement à domicile, à d'autres membres de la famille pour que ceux-ci soient en mesure d'offrir un répit aux parents⁴⁵. Les centres de la petite enfance et les services de garde en milieu scolaire peuvent obtenir des subventions supplémentaires pour enfants handicapés et, dans certaines régions, elles utilisent ces fonds afin de former du personnel pour prodiguer le *clapping*⁴⁶. Ce type de formation est offert aux garderies par le CHUSJ, par exemple.

5.2.8 Information sur l'utilisation des services

Les participants ont indiqué qu'il y a peu de données sur l'utilisation des services en lien avec la prise en charge des patients atteints de la FK et de leur famille pour évaluer le fardeau sur le système de santé. Les hôpitaux pourraient compiler les informations sur les actes auxquels prend part un médecin (hospitalisations, visites, examens, etc.), mais tel n'est pas le cas pour les services offerts par les autres professionnels de la santé. Pour les cliniques spécialisées, qui ne sont pas toutes informatisées, l'extraction de ces informations exigerait beaucoup de travail. Par ailleurs, la sévérité de l'atteinte des patients suivis en ambulatoire et leur recours aux services ne sont pas mesurés par les systèmes en place, ce qui est considéré comme un problème majeur. De manière générale, la nature et la qualité des données sont variables d'un établissement à un autre, et différents systèmes d'information et dossiers parallèles peuvent coexister. On a également rapporté des problèmes liés au partage des données (par ex. entre hôpitaux et cliniques ou entre hôpitaux et CLSC). On estime d'ailleurs que, contrairement aux pays scandinaves, les établissements du Québec fonctionnent en vase clos.

⁴⁴ Des techniques de physiothérapie sont enseignées à l'enfant à partir de 8 à 10 ans.

⁴⁵ Quelques CLSC offriraient également ce type de formation aux autres membres de la famille.

⁴⁶ De l'avis des participants, ce service est offert à Longueuil par exemple, alors qu'il ne l'est pas dans les services de garde qui relèvent des commissions scolaires de Montréal.

5.2.9 Couverture des traitements

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

Au Québec, certains médicaments et certaines technologies (instruments) ne sont pas couverts par le régime d'assurance maladie du Québec, par le régime d'assurance médicament du Québec et par les régimes d'assurance privés, ou sont tout simplement non disponibles. Dans ce dernier cas, une demande en bonne et due forme doit être faite auprès des autorités responsables pour les obtenir. Cette situation prévaut également pour certains services professionnels (psychologues ou soins à domicile de physiothérapie, par exemple), qui sont peu ou pas disponibles au public dans certaines régions. Les parents doivent alors déboursier des montants parfois élevés pour subvenir aux soins et traitements requis pour leur enfant. Certaines familles sont obligées de demander de l'aide au centre de santé et de services sociaux (CSSS) local, à l'école ou au service de garde pour que certains traitements y soient effectués.

Une meilleure prise en charge des patients et des familles pourrait donc nécessiter une plus grande disponibilité de certains traitements dans les centres spécialisés et la révision des protocoles de prise en charge de ces traitements par les assurances, aussi bien publiques que privées. Une plus grande disponibilité de certains professionnels dans le réseau est également souhaitée.

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

Plusieurs problèmes en lien avec la couverture des traitements ont été rapportés. D'abord, les participants considèrent qu'il existe une iniquité entre les patients couverts par le régime public d'assurance médicament (géré par la RAMQ) et ceux bénéficiant d'une assurance privée sur le plan de la franchise et de la coassurance. De plus, les pratiques des pharmacies varient : certaines pharmacies ne facturent au patient que la fraction des coûts non couverte par les assurances, d'autres exigent le montant total des frais. Les sommes à déboursier par le patient peuvent donc être considérables, surtout en début d'année, avant l'atteinte du plafond fixé par les assureurs. Par ailleurs, les plafonds ne sont pas toujours respectés. Les familles doivent se battre et se sentent isolées, ne trouvant de soutien ni auprès de la RAMQ ni auprès de l'Association des assureurs. Les médecins ne peuvent intercéder en faveur de leurs patients, car les dossiers sont considérés confidentiels par les assureurs. Par ailleurs, on a mentionné que les parents travaillant dans de petites entreprises (par ex., petites et moyennes entreprises avec assurances collectives) peuvent subir beaucoup de pressions, voire même une discrimination, car les coûts des traitements de leur enfant malade font augmenter les primes.

Les participants ont également attiré l'attention sur des pratiques ou des règlements qui peuvent avoir des effets pervers. On a rapporté ainsi que l'antibiothérapie intraveineuse à domicile, autrefois couverte car considérée comme une hospitalisation à domicile, est actuellement à la charge des parents et coûte très cher. Les politiques des hôpitaux à cet égard varient, certains assumant tout de même les frais pour les patients ne disposant pas d'une assurance pour l'antibiothérapie à domicile, d'autres pas. Il arrive donc que les patients soient gardés à l'hôpital, même si les coûts engendrés pour le système de santé sont loin d'être négligeables.

Enfin, les participants déplorent les modifications fréquentes des règles concernant les médicaments d'exception; les conditions de remboursement variables selon les formats des médicaments; le manque de couverture de certains substituts alimentaires vendus en épicerie (de type Ensure®) et de médicaments disponibles en vente libre, comme les vitamines et les stimulants de l'appétit par exemple. Ainsi, les médecins sont parfois obligés de prescrire des médicaments et des produits plus coûteux et, pour les produits alimentaires, moins goûteux, parce que ceux-ci sont remboursés.

5.2.10 Nouveautés thérapeutiques

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

Depuis plusieurs années, d'importants travaux de recherche portent sur le développement de traitements curatifs pour la FK. La thérapie génique par inhalation a représenté un espoir important, mais des obstacles majeurs ont surgi. D'autres traitements curatifs sont en cours d'évaluation, notamment des médicaments qui contournent le problème du transport des ions à travers la membrane cellulaire et des thérapies spécifiques à certains allèles pour rétablir la fonction de la protéine CFTR.

En ce qui a trait aux perspectives d'avenir, il a été mentionné que la thérapie génique a été un échec, mais que des recherches sont en cours pour évaluer de nouveaux traitements « potentiateurs et correcteurs », qui visent donc à corriger le défaut de base. L'efficacité de ces traitements curatifs potentiels dépend des mutations⁴⁷, ce qui laisse présager que la connaissance du génotype des patients sera essentielle dans le futur. Les recherches sont surtout avancées pour les traitements curatifs visant les mutations des classes I et III, qui se retrouvent chez 10 à 12 % des patients. Des essais cliniques de phase III sont actuellement en cours pour ces traitements qui semblent prometteurs. Les patients québécois pourraient avoir la chance d'y participer prochainement, et on s'attend à ce que ces traitements soient sur le marché d'ici cinq ans. Pour les traitements visant les mutations de classe II, incluant la mutation delF508 présente chez 70 % des patients, les résultats préliminaires démontrent un effet moins marqué, mais la recherche est moins avancée avec des essais cliniques de phase II en cours. Enfin, on a souligné que les essais cliniques évaluant ces nouveaux traitements ont inclus des patients ayant des dommages pulmonaires déjà irréversibles et que les plus jeunes patients y sont sous-représentés. De nouveaux essais cliniques doivent remédier à ces limites; sinon, l'efficacité réelle des traitements pourrait être sous-estimée.

⁴⁷ La classification des mutations est décrite à l'annexe 2 de la Synthèse des connaissances. En bref, la classe I correspond à la fabrication d'une protéine plus courte que normalement, la classe II à une protéine qui se dégrade plus vite que d'habitude, et la classe III à une protéine dont le canal ionique ne s'ouvre pas adéquatement.

5.2.11 Défis de la prise en charge des patients adultes

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

Avec l'augmentation de l'espérance de vie des patients atteints de FK, on observe l'apparition de complications chroniques, notamment le diabète qui est observé chez plus que 30 % des personnes avec FK après 30 ans. Il entraînerait une dégradation des fonctions respiratoires et nutritionnelles, et augmenterait substantiellement la mortalité. Les données de FKC indiquent que, en 2009, la prévalence du diabète chez les patients québécois passe de moins de 1 % en dessous de l'âge de 10 ans à presque 20 % à l'âge de 18 à 24 ans, et continue à augmenter par la suite.

Plusieurs personnes ont souligné l'importance de considérer l'enjeu de la prise en charge des patients adultes, même si le mandat de l'INSPQ était de cibler la prise en charge initiale des patients atteints de la FK. Comme ailleurs, la proportion de patients adultes augmente rapidement au Québec et la capacité du système à répondre aux besoins de cette clientèle est limitée. En effet, les cliniques spécialisées adultes ne disposent pas nécessairement du même soutien ni des mêmes ressources que les cliniques pédiatriques. Elles font face à de sérieuses difficultés pour recruter des pneumologues ou des internistes spécialisés dans la prise en charge des patients atteints de la FK. Le manque d'intérêt pourrait être lié à la lourdeur de la prise en charge de la clientèle. Même si des bourses sont offertes par la FKC pour la formation complémentaire en FK des pneumologues adultes, les candidatures se font attendre. Pour sensibiliser les résidents en pneumologie, des stages en FK sont organisés, et le Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada a intégré des questions sur la FK aux examens de spécialité. Le mode de rémunération est également un enjeu. Les pneumologues pédiatriques ont accès à une part de revenu à la vacation, alors que les pneumologues adultes sont rémunérés exclusivement à l'acte. Or, seulement 4 à 5 patients avec FK peuvent être rencontrés par demi-journée en moyenne, contre 10 à 12 patients avec des pathologies moins complexes.

La situation serait également critique pour le recrutement ou l'accès à d'autres spécialistes et professionnels de la santé ayant une expertise en FK (physiothérapeutes, nutritionnistes, psychologues et travailleurs sociaux). Or, la clientèle adulte cumule généralement plusieurs problèmes chroniques lourds. S'il existe un spécialiste du diabète chez les patients adultes avec FK au Québec, par exemple, tel n'est pas nécessairement le cas pour d'autres spécialités. La vision globale de la maladie et des besoins des patients peut dès lors être moins présente. Enfin, les services aux adultes sont plus compartimentés. À titre d'exemple, la greffe pulmonaire peut se faire dans un hôpital, la greffe du foie dans un autre.

Le manque d'intégration des services fait porter un poids supplémentaire sur les épaules des patients, qui doivent s'assurer que les experts appropriés sont impliqués dans la prise en charge. Cela survient dans un contexte où les jeunes adultes bénéficient déjà moins de la présence des parents et des familles et où ils ont souvent à faire face à une aggravation de la maladie. Ils peuvent donc avoir besoin de davantage d'aide, que ce soit sur le plan social et psychologique, pour l'organisation des soins ou pour la réalisation de certaines techniques comme le *clapping*. Les associations de parents ou de patients reçoivent d'ailleurs beaucoup d'appels de la part des jeunes adultes avec FK.

Dans un tel contexte, un transfert harmonieux de la clinique pédiatrique vers la clinique adulte est important. Or, le manque de pneumologues adultes constitue actuellement un frein au transfert des jeunes atteignant 18 ans dans certaines régions. Il a toutefois été mentionné que, compte tenu de l'existence de deux cliniques adultes spécialisées en FK, ce transfert est peut-être moins problématique que pour les patients souffrant d'autres maladies chroniques⁴⁸.

⁴⁸ On peut penser à la maladie de Crohn ou à la paralysie cérébrale, par exemple.

6 LE DÉPISTAGE DE LA FIBROSE KYSTIQUE

6.1 RÉACTIONS PAR RAPPORT AU CONTENU DE LA SYNTHÈSE

Parmi les éléments présentés dans la Synthèse des connaissances, la qualité de la preuve sur les bénéfices du DN et les processus décisionnels auxquels divers autres pays ont eu recours ont suscité des réactions, avant qu'une présentation plus formelle ne vienne apporter des informations complémentaires sur les processus en vigueur au MSSS en lien avec la mise en œuvre de programmes de dépistage de manière générale.

6.1.1 Qualité de la preuve sur les bénéfices du DN

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

La littérature révisée dans le cadre de la Synthèse des connaissances suggère que les évidences concernant les bénéfices d'un programme de DN sont limitées en raison de lacunes dans les études primaires et de variabilité dans l'interprétation de la qualité et des résultats de ces études. En effet, les auteurs s'entendent sur le fait que l'ensemble des études primaires considérées comporte des limites, y compris les deux essais cliniques. Même l'essai clinique du Wisconsin, qu'on qualifie comme l'étude de référence pour la FK (plus de 650 000 nouveau-nés recrutés entre 1985 et 1994), semble avoir été conçu selon un devis idéal, mais plusieurs problèmes ont surgi en cours de réalisation et ont affecté sa validité. Or, l'interprétation des limites des études primaires, l'importance qu'on leur a accordée, les conséquences de celles-ci sur la considération et l'interprétation de l'étude au complet ou de certains de ses résultats ont varié substantiellement. Ainsi, les conclusions des divers auteurs ne sont pas toujours concordantes et elles vont parfois au-delà de la qualité de la preuve présentée.

En somme, la littérature révisée indique que certaines données primaires soutiennent l'existence de bénéfices du DN pour certaines issues cliniques, surtout la croissance et la survie, dans certains groupes de patients. Pour la croissance, la majorité des études primaires vont dans le même sens, mais les bénéfices décrits n'ont pas été démontrés pour tous les groupes d'âge, les sous-groupes de patients (par ex., selon la présence d'une insuffisance pancréatique ou d'une homozygotie pour la mutation delF508), les issues considérées (par ex., pour la taille ou pour le poids), les analyses réalisées et les indicateurs utilisés (par ex., scores z ou proportion d'enfants se situant en dessous d'un certain centile). Ils ne semblent pas non plus se maintenir à long terme. Sur le plan de la mortalité, il semble y avoir un consensus sur le fait que la qualité de la preuve est modeste, en raison de la faible puissance des études surtout. Finalement, la preuve directe soutenant un bénéfice du DN sur la fonction pulmonaire est très faible, bien que la littérature avance plusieurs bémols quant aux paramètres utilisés pour évaluer l'état pulmonaire.

La revue des revues sur les bénéfices du DN de la FK réalisée dans le cadre de la Synthèse des connaissances a été jugée exhaustive. De plus, les limites discutées concernant la qualité de la preuve sur ces bénéfices n'ont pas été contestées. En particulier, on admet que les données probantes disponibles⁴⁹ ne constituent pas une évidence formelle de l'impact du DN sur les diverses issues pour les patients atteints de FK.

⁴⁹ Les résultats de certaines études de cohorte révisées ne sont pas nécessairement applicables dans le contexte actuel en raison de l'évolution des procédures de prise en charge et de traitement.

Plusieurs participants au Forum doutent fort que de nouvelles données de qualité sur les bénéfices du DN de la FK soient encore produites, et ce, pour plusieurs raisons. D'abord, des études comparatives rigoureuses (groupes dépistés vs groupes diagnostiqués sur symptômes) sont difficiles à réaliser. De plus, de telles études cliniques ne peuvent plus être menées dans les territoires ayant instauré un programme populationnel de DN de la FK (tous les États américains, l'Australie, plusieurs pays européens, cinq provinces canadiennes). Par ailleurs, un intervenant a souligné que des essais cliniques comme celui du Wisconsin ne seraient plus envisageables aujourd'hui pour des raisons éthiques. En effet, tous les enfants participant à cette étude ont été dépistés, mais les résultats ont été révélés à la famille immédiatement après le DN dans le groupe expérimental et quatre ans plus tard dans le groupe témoin⁵⁰ (ou plus tôt à la demande des parents ou si l'enfant développait des symptômes suggestifs). Puisque certaines études soutiennent l'existence de bénéfices du DN pour certains groupes de patients, un tel délai dans la divulgation des résultats ne serait sans doute plus jugé acceptable. Enfin, les résultats des programmes de DN ne seraient pas toujours convaincants en raison de la variabilité des formes cliniques de la FK et de la multiplicité de facteurs influençant le pronostic.

6.1.2 Processus décisionnel

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

La décision d'implanter un programme de DN pour une maladie telle que la FK devrait théoriquement reposer sur une évaluation approfondie de son utilité clinique pour les patients, les familles et la société — donc une analyse rigoureuse de la balance entre les bénéfices et les risques —, ainsi que de sa faisabilité et son acceptabilité. Cependant, la revue réalisée dans le cadre de la Synthèse des connaissances, en accord avec les constatations d'autres auteurs, indique que les bases ayant sous-tendu l'implantation de programmes nationaux et internationaux de DN de la FK sont très variables et pas toujours transparentes. Rares sont les autorités qui ont fondé leurs décisions sur des évaluations formelles de l'utilité clinique d'un programme de DN pour la FK et, à notre connaissance, aucune n'a estimé sa faisabilité et son acceptabilité.

En général, les participants ont reconnu que les processus décisionnels à la base de l'implantation des programmes de DN de la FK n'ont pas toujours été transparents et ont souvent été favorables malgré le peu de résultats concluants. L'exemple de la conférence consensus des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de 2003⁵¹ a été mentionné, puisque les discussions au cours de cette conférence ont clairement souligné le manque et les limites des données sur les bénéfices du DN de la FK, alors qu'une recommandation en faveur du DN a été prise ultimement sans communication claire de l'argumentaire concernant la balance des bénéfices et des risques du DN. Outre les données probantes, d'autres facteurs entrent donc en ligne de compte dans le processus décisionnel, dont l'influence des groupes de pression et l'effet d'entraînement lorsque des États influents décident de mettre en place un DN. De l'avis de certains, les pressions exercées par les

⁵⁰ Dans cette étude de référence, les retombées du DN n'ont en fait pas vraiment été comparées à celles d'un diagnostic tardif puisque, dans tous les cas, le diagnostic a été posé à 4 ans au plus tard.

⁵¹ Un des rapports révisés dans la Synthèse des connaissances fait suite à cette conférence consensus (Grosse SD, Boyle CA, Botkin JR et collab. Newborn Screening for Cystic Fibrosis: Evaluation of Benefits and Risks, and Recommendations for State Newborn Screening Programs. *MMWR Recomm Rep.* 2004;53(RR-13):1-36).

manufacturiers des trousse de dépistage peuvent aussi être fortes, puisque, au Canada, les efforts se concentrent sur seulement sept laboratoires de DN.

Les résultats des quelques études économiques publiées sur le DN (Wisconsin, France, Alberta, Italie) ont également pu favoriser la dissémination du DN, puisque les résultats ont en général suggéré une réduction des coûts engendrés par les hospitalisations. Les intervenants n'étaient pas convaincus toutefois que ces analyses ont bien pris en considération l'ensemble des avantages et des désavantages du DN. Par ailleurs, ces études indiquent que les coûts les plus élevés sont atteints avec les protocoles dépistant trop de porteurs, essentiellement en raison des besoins accrus en conseil génétique.

6.2 INFORMATIONS COMPLÉTANT LA SYNTHÈSE DES CONNAISSANCES

Le MSSS s'est doté en 2007 d'un cadre formel et d'un processus d'analyse précédant l'instauration de tout programme de dépistage. Ce cadre a été présenté aux participants du Forum, tout comme les contraintes gouvernementales, les considérations décisionnelles et les défis de mise en œuvre des programmes de dépistage en général.

Les demandes pour tout programme de dépistage sont maintenant acheminées à la Direction générale de la santé publique (DGSP), qui entame alors une analyse sommaire de la pertinence et de la faisabilité du programme. Si celle-ci s'avère concluante, un mandat est habituellement confié à un organisme expert, comme l'INSPQ ou l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), pour réaliser une analyse formelle de la pertinence du programme de dépistage. Au terme de ce travail, des recommandations sont émises par le directeur national de santé publique, en collaboration avec ses collègues d'autres directions le cas échéant. La décision revient au ministre de la Santé et des Services sociaux. Si un programme de dépistage est envisagé, un comité d'implantation est mis en place, entre autres pour développer un cadre de référence pour le programme.

Le MSSS considère que l'objectif premier d'un dépistage est de devancer le diagnostic d'une maladie chez des personnes apparemment asymptomatiques pour diminuer la morbidité et la mortalité. Plusieurs personnes seront exposées à un résultat positif au dépistage, aux tests de confirmation diagnostique et à des mesures préventives ou thérapeutiques avant l'apparition de symptômes. Parmi les effets indésirables ou non souhaités qui peuvent découler du dépistage, on compte les inconvénients liés aux résultats FN ou FP; le devancement du diagnostic sans bénéfices réels du traitement présymptomatique par rapport au traitement instauré après l'apparition des symptômes⁵²; le surdiagnostic d'une maladie qui ne se serait jamais manifestée en l'absence de dépistage⁵³; les effets indésirables associés aux tests de confirmation diagnostique (par ex. colonoscopie, biopsies, amniocentèse). Les avantages et les inconvénients d'un dépistage n'échouent pas aux mêmes personnes, et il importe de maximiser les bénéfices et de minimiser les effets

⁵² Cette situation pourrait survenir avec le cancer du poumon par exemple.

⁵³ L'exemple classique est celui du dépistage du cancer de la prostate, mais des cas semblables sont recensés avec le dépistage du cancer du sein. Pour le dépistage d'une maladie génétique, il s'agirait de personnes dont le génotype anormal est dépisté à la naissance, mais dont l'anomalie génétique ne se serait jamais exprimée en l'absence du dépistage (phénotype normal).

indésirables de tout programme de dépistage. C'est pourquoi le MSSS accorde beaucoup d'importance à l'analyse rigoureuse de la pertinence et à l'élaboration d'un cadre de référence pour assurer l'encadrement des programmes déployés.

L'analyse de la pertinence

Un dépistage n'est considéré pertinent que si ses bénéfices surpassent ses effets indésirables dans la population invitée. L'analyse de la pertinence se fonde sur les meilleures données disponibles pour évaluer la balance entre les bénéfices et les effets non souhaités du dépistage. Cette analyse est réalisée dans une perspective populationnelle et non individuelle, visant comme clientèle l'ensemble de la population invitée. En effet, les personnes chez qui la maladie est dépistée par le programme représentent une faible proportion de cette clientèle, pour laquelle la balance des bénéfices et risques doit être appréciée de manière globale. Même si la pertinence est établie sur un plan théorique, la capacité et les conditions à satisfaire pour maximiser les gains et réduire les inconvénients doivent également être pris en considération. L'analyse de l'acceptabilité demande de s'attarder entre autres aux résultats non ciblés, aux répercussions sur les communautés concernées, aux enjeux éthiques et légaux (modalités de consentement, par exemple). Enfin, la considération des alternatives au programme de dépistage est essentielle pour voir si des résultats comparables peuvent être obtenus par un dépistage opportuniste plutôt que par un programme de santé publique, ou encore par une meilleure organisation des services, par exemple. Le tableau 1 résume la liste des questions que le MSSS souhaite voir documentées dans le cadre de l'analyse de la pertinence d'un programme de dépistage.

Tableau 1 Liste des questions à considérer dans l'analyse de la pertinence d'un programme de dépistage

1. Maladie candidate au dépistage?
<ul style="list-style-type: none">• Un problème important• Une phase préclinique décelable• Un traitement plus efficace en phase préclinique
2. Examen de dépistage performant?
<ul style="list-style-type: none">• Simple• Sécuritaire• En mesure de détecter la maladie en phase préclinique• Acceptable pour la population• Fiable et valide
3. Un équilibre avantages/inconvénients favorable au dépistage?
4. Des données probantes de bonne qualité?
5. Un dépistage acceptable pour la population et les professionnels?
6. Quelles sont les conditions requises?
<ul style="list-style-type: none">• pour offrir le programme<ul style="list-style-type: none">○ Ressources humaines, matérielles, technologiques (test, prise en charge)○ Information à fournir et moment pour fournir cette information (consentement éclairé)• pour encadrer le programme• pour évaluer le programme
7. D'autres mesures moins exigeantes peuvent-elles atteindre les mêmes objectifs?
<ul style="list-style-type: none">• Mesures de prévention• Dépistage opportuniste• Prise en charge plus rapide par une meilleure organisation des services

Cadre de référence

Une fois prise la décision d'implanter un programme de dépistage, le MSSS entame les travaux pour définir un cadre de référence qui précisera : 1) les objectifs poursuivis; 2) la population ciblée⁵⁴; 3) les activités et les ressources requises; 4) le test de dépistage⁵⁵, les examens de confirmation diagnostique et les services en aval; 5) les normes à rencontrer pour tous les volets du programme (voir tableau 2); 6) les mesures prévues pour déceler et limiter les écarts aux normes ainsi établies; et 7) le partage des responsabilités entre intervenants, établissements et organismes.

Tableau 2 Volets du programme pour lesquels des normes sont à établir

La population cible invitée à participer au dépistage (outils d'information et d'aide à la décision)
Le test de dépistage adopté (taux de détection, taux de référence)
Les délais d'accès aux services et l'assurance de la prise en charge (éviter les perdus de vue)
Les examens de confirmation diagnostique
Les guides de pratiques de prise en charge
Les taux de complications acceptables pour les examens de confirmation diagnostique (si applicable)

Les procédures d'assurance qualité viseront particulièrement à assurer l'encadrement du programme, de l'offre des services prévus et de l'atteinte des normes ciblées. Des mécanismes sont mis en place pour déceler et corriger les écarts des normes prévues au cadre de référence, à commencer par un système de collecte de données, un système d'information et des analyses périodiques des indicateurs. On désigne les responsables du suivi des normes, autant celles en lien avec l'organisation des services (délais d'accès au test, délais de prise en charge des cas positifs au dépistage, par exemple) que celles liées à la pratique des professionnels (par ex. : taux de complication d'une procédure diagnostique, respect des guides de pratiques, etc.). Pour les premières, la chaîne de responsabilité relève de la ligne d'imputabilité du réseau de la santé (établissement, agence de la santé et des services sociaux, ministère); pour les secondes, elle renvoie à la ligne d'encadrement de la pratique professionnelle (le professionnel lui-même, le Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens, le Conseil des infirmières et infirmiers ou le Conseil des professionnels des établissements, les ordres professionnels). En matière de pratique professionnelle, le responsable du programme n'a pas de pouvoir d'action directe auprès du professionnel, mais il s'assure que les instances compétentes sont mises à contribution. Il peut aussi mettre en place un processus de désignation pour offrir les services du programme, désignation conditionnelle au respect des normes du programme.

La mise en œuvre d'un programme de dépistage mobilise ainsi d'importantes ressources pour offrir celui-ci selon le cadre de référence défini, pour soutenir les nombreux professionnels et établissements mis à contribution, pour s'assurer que l'équilibre avantages-

⁵⁴ Les critères d'exclusion sont précisés pour les personnes requérant un parcours thérapeutique différent.

⁵⁵ La classification et l'interprétation des résultats doivent être détaillées dans un effort de limiter les zones grises.

inconvéniens ne dérive pas au fil du temps et pour être en mesure de faire un rapport à la population.

Les autres facteurs influençant le processus décisionnel

Lorsqu'un programme de dépistage se situe au niveau d'une politique publique nationale, le responsable du programme est le ministre de la Santé et des Services sociaux et le cadre de référence du programme tient lieu d'engagement ministériel. Même lorsque l'analyse de la pertinence est favorable à l'implantation du dépistage en question, d'autres facteurs doivent être considérés par le décideur, notamment les perspectives de différents détenteurs d'intérêt; les nombreux besoins en matière de services de santé; et les coûts d'opportunité du dépistage. Ces derniers prennent en considération les autres programmes de dépistage ou services de santé qui ne pourront être mis en place. L'information concernant la pertinence d'un éventuel programme de dépistage doit donc être accessible au bon moment. Le défi de la direction de santé publique est de placer ces informations parmi les intrants à la décision. Ultimement, la décision d'offrir un programme de dépistage appartient au ministre de la Santé et des Services sociaux.

La présentation a suscité un grand intérêt et a mené à plusieurs questions concernant les évidences et les processus d'implantation des autres programmes de dépistage, dont ceux du cancer du sein, du cancer colorectal, ainsi que le DN de la déficience en MCAD (*medium chain acyl-CoA dehydrogenase*), de l'anémie falciforme et de la surdité. L'importance d'un processus d'analyse structuré et rigoureux et d'une ouverture au dialogue, comme en témoigne le Forum, fut soulignée afin de soutenir un processus décisionnel rationnel.

6.3 OPINIONS DES PARTICIPANTS

Les participants au Forum avaient à cœur de se prononcer sur la pertinence du DN de la FK, et les arguments pouvant être invoqués en faveur de l'instauration d'un DN ont été rassemblés dans la rubrique suivante. Par la suite est présentée toute une série d'enjeux dont il faut tenir compte dans le processus évaluatif et décisionnel. Enfin, les dimensions à considérer avant d'implanter un éventuel programme de DN de la FK sont recensées.

6.3.1 Les arguments en faveur du DN de la FK

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

Compte tenu des limites des données probantes, leur analyse ne suffit pas pour trancher par rapport à l'application des quelques bénéfices documentés du DN à l'ensemble des patients et des populations ni à la pertinence globale d'un programme de DN pour la FK. En effet, les conclusions concernant l'opportunité d'instaurer un tel programme sont mitigées et pas toujours soutenues par la preuve présentée à l'appui. De plus, certains auteurs ont reconnu le fait que les bénéfices du DN ne sont probablement pas également distribués pour tous les patients atteints de la FK. Par exemple, les enfants qui bénéficieraient le plus du DN sont ceux qui seraient exposés à l'errance diagnostique malgré la sévérité de leur tableau clinique. Par contre, les enfants atteints de FK mais ayant une fonction pancréatique normale ou dont la maladie se déclare d'emblée par un IM bénéficieraient probablement moins du DN.

Par ailleurs, les sommes allouées au DN de la FK ne pourront être investies dans d'autres services, dont des services destinés à la même clientèle, comme les services de suivi et de prise en charge clinique des patients avec la FK. Il y a donc lieu de considérer la balance des risques et bénéfices d'un diagnostic et d'une prise en charge précoces par opposition à une amélioration des services déjà existants, par exemple. Un des effets pervers de l'instauration de nouveaux services, comme un programme de DN, peut être d'occasionner un déplacement des ressources humaines se consacrant au préalable à d'autres tâches vers les nouveaux services. Ceci peut comporter des conséquences indésirables qu'il y a intérêt à prévoir.

Tel qu'il a été mentionné précédemment, les participants ont reconnu que la qualité des preuves sur les bénéfices du DN n'était pas optimale. Certains se sont demandé si, dans un tel contexte, il ne serait pas plus opportun d'investir davantage d'énergies et de ressources dans l'amélioration du suivi régulier des jeunes enfants, lequel pourrait favoriser un diagnostic plus précoce pour plusieurs maladies. D'autres ont rappelé l'importance de bien soulever l'équilibre des bénéfices et des risques d'un programme de DN pour l'ensemble de la population visée, qui comprend les quelque 80 000 naissances au Québec et pas seulement les enfants atteints de la FK. À cette fin, d'autres sources d'information pourraient être exploitées, et l'analyse de plusieurs enjeux devrait être approfondie avant de statuer sur la pertinence d'un programme de DN au Québec.

Cependant, plusieurs participants au Forum étaient d'avis que, s'il y a quelques années on favorisait plus l'investissement des ressources dans les centres spécialisés en FK au Québec que dans un programme de DN, aujourd'hui le courant penche plutôt vers celui-ci. En effet, on considère que la prise en charge des patients atteints de la FK au Québec est plus optimale qu'elle ne l'a jamais été et bien mieux organisée que pour d'autres maladies et dans d'autres pays. Même si on admet qu'il reste de la place pour l'amélioration, on estime que les ressources seront mieux investies dans un programme de DN, et ce, pour plusieurs raisons.

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

Les avantages d'un programme de DN pour la FK mis de l'avant dans la littérature révisée par la Synthèse incluent : 1) la réduction des risques d'errance diagnostique et ses effets sur l'état clinique des patients, l'état psychologique des parents et le fardeau pour le système de santé; 2) la possibilité de commencer rapidement une prise en charge de l'état nutritionnel et pulmonaire; et 3) la possibilité d'offrir aux parents un conseil génétique pour les grossesses futures. La préservation de la fonction pulmonaire des patients le plus longtemps possible pour augmenter leurs chances de bénéficier de traitements curatifs encore à l'essai semble être considérée actuellement comme l'intérêt central du DN. Des données indiquant une manifestation précoce de l'atteinte pulmonaire, surtout l'inflammation des voies aériennes, même chez des patients asymptomatiques, sont invoquées pour appuyer la nécessité de poser un diagnostic précoce et d'entreprendre une prise en charge pulmonaire proactive. L'intérêt d'une telle prise en charge est que l'inflammation précède en général les infections bronchopulmonaires, dont l'impact sur le pronostic est à redouter, et que des anti-inflammatoires et antibiotiques puissants sont de plus en plus disponibles. De plus, il a été fait mention d'études primaires suggérant qu'une prise en charge précoce et prophylactique favorise le maintien d'une meilleure fonction pulmonaire. Toutefois, l'ensemble des arguments défendant la nécessité et l'efficacité d'une prise en charge pulmonaire précoce et prophylactique est essentiellement fondé sur des liens physiopathologiques. La qualité de ces preuves n'a toutefois pas fait l'objet d'une revue systématique rigoureuse, et le poids que ces preuves devraient avoir dans l'analyse globale des bénéfices du DN de la FK n'est pas évident.

D'abord, on considère que le DN permettrait de réduire l'anxiété des parents et leur amertume, surtout lorsque le diagnostic est posé tardivement malgré la présence de symptômes et qu'ils estiment que le délai a pu avoir des conséquences sur la santé de l'enfant. Tel qu'il a été mentionné plus haut, du point de vue de parents, la confirmation diagnostique, aussi difficile soit-elle, est perçue comme une libération après une période d'errance diagnostique. Pour certains parents ayant vécu l'expérience d'un enfant pris en charge tardivement et d'un deuxième pris en charge précocement, l'instauration d'un DN éviterait des coûts de traitement de complications en lien avec un diagnostic tardif et réduirait les retombées sociales de la maladie sur les familles, surtout les parents.

Quelques éléments de comparaison avec d'autres maladies pour lesquelles le DN existe ou est en voie d'implantation ont été relevés. Ainsi a-t-il été noté que la prévalence de la FK est plus élevée que celle de la phénylcétonurie et la tyrosinémie de type 1 (1 cas sur 20 000-22 000 naissances vivantes) ou de l'hypothyroïdie congénitale (1 cas sur 3 000 à 4 000 naissances vivantes). Pour l'anémie falciforme, les données de prévalence pour le Québec sont encore assorties d'une incertitude importante, mais elle pourrait se rapprocher de la prévalence mesurée en Grande-Bretagne, qui dépasse maintenant celle de la FK en raison des profils d'immigration. La prévalence n'est cependant qu'un des critères à prendre en compte dans l'analyse de la pertinence, et il a été rappelé que les décisions prises jusqu'à présent concernant le DN reposaient essentiellement sur la capacité de prévenir des complications sévères précoces, voire des décès, ou le développement irréversible d'une déficience intellectuelle.

L'argument voulant que des décès précoces puissent être évités ou des preuves à l'appui de celui-ci n'ont pas été trouvés pour la FK dans la littérature révisée pour la Synthèse des connaissances. De l'avis de certains cliniciens, il arrive cependant que des décès

surviennent autour de l'âge de deux mois à la suite de bronchiolites ou de septicémies au *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) et qu'un diagnostic de FK soit établi *a posteriori*. Une revue de la littérature publiée en 2005 fut citée comme source d'information à cet égard⁵⁶. Cette revue n'avait pas été examinée dans le cadre de la revue de la littérature sur les bénéfices du DN, car il ne s'agit pas d'une revue systématique. Sur la base de deux études⁵⁷, elle suggère que le DN éviterait environ 1 décès en bas âge pour 14 enfants atteints de FK. Cependant, les études primaires souffrent d'imprécisions⁵⁸ et de biais, si bien que les auteurs de la revue préconisent de confirmer les résultats présentés par des revues systématiques ou des méta-analyses de données sur les décès en bas âge. Or, ce type d'analyse n'a pas été retracé.

La possibilité de poser un diagnostic précoce dans le cadre d'un DN est surtout perçue comme une opportunité pour instaurer une prise en charge préventive plus interventionniste. Les avantages d'un diagnostic et d'une prise en charge précoces devraient d'ailleurs aller en s'accroissant compte tenu de la disponibilité de traitements symptomatiques de plus en plus efficaces (par ex., antibiotiques par inhalation) et de l'avancement de la recherche sur des traitements curatifs prometteurs. Les traitements cibleraient des enfants de plus en plus jeunes dans un effort de prévention, puisque le DN est implanté dans plusieurs États. Dès lors, en l'absence de DN, les patients québécois ne pourraient pas bénéficier des avancées thérapeutiques récentes et futures.

Les arguments physiopathologiques ont également été rediscutés. Pour l'atteinte pulmonaire, mention a été faite d'études australiennes suggérant que l'inflammation pulmonaire est présente dès les premières semaines de vie et précède l'apparition de symptômes, ce qui justifierait des interventions préventives telles que la mise en place d'une antibiothérapie et de la physiothérapie respiratoire en bas âge. Toutefois, les participants n'étaient pas certains du meilleur moment pour commencer cette physiothérapie préventive ni de son efficacité chez les patients asymptomatiques. En effet, on a noté que, selon la collaboration Cochrane, très peu de données dérivant d'essais cliniques randomisés sont disponibles sur ce sujet. Des résultats très récents de recherches menées au Canada pourraient également influencer l'éducation précoce et les conseils ciblés à fournir aux parents en matière de promotion de saines habitudes de vie. En effet, la fumée secondaire aurait un effet négatif sur la fonction de la protéine CFTR *in vivo* chez les sujets atteints de certaines classes de mutations. Enfin, un participant avance que, si un recul de 10 ou 15 ans semble suffisant pour démontrer des différences entre groupes dépistés et non dépistés pour les issues nutritionnelles, il faut possiblement plus de 20 ans pour démontrer des différences significatives sur le plan pulmonaire. On compte beaucoup sur les études de suivi des

⁵⁶ Dankert-Roelse JE, Merelle ME. Review of Outcomes of Neonatal Screening for Cystic Fibrosis versus Non-Screening in Europe. *J Pediatr.* 2005;147(3S):S15-20.

⁵⁷ Cette revue a considéré les essais cliniques ou études de cohortes européens ayant comparé des groupes dépistés et des groupes diagnostiqués sur symptômes durant au moins cinq ans. Les issues primaires considérées incluent la survie, la mortalité en bas âge, l'état nutritionnel, l'état pulmonaire, la fréquence des hospitalisations. Un essai clinique britannique et une étude de cohorte française ont rapporté, respectivement, 4/59 (dont deux ont eu un diagnostic post-mortem de FK) et 3/36 décès dans le groupe témoin, alors qu'aucun décès n'a été enregistré dans les groupes expérimentaux ($p < 0,05$).

⁵⁸ Par exemple, l'âge exact des décès et la limite d'âge à laquelle ils sont considérés précoces n'ont généralement pas été indiqués dans les études primaires.

enfants ayant participé à l'étude du Wisconsin, seules études véritablement prospectives dont on dispose.

Sur le plan nutritionnel, un diagnostic précoce et une intervention nutritionnelle proactive auraient également diverses répercussions. En effet, en plus du retard staturo-pondéral, certains enfants développent des troubles alimentaires de nature psychologique et comportementale. Chez d'autres enfants, le recours à un apport supplémentaire par voie entérale (au moyen d'un tube naso-gastrique ou d'une gastrostomie) s'avérera requis en raison de déficiences nutritionnelles. De plus, on sait qu'un rattrapage pondéral est souvent réalisable, mais que le retard statural peut persister. On estime également qu'un état nutritionnel favorable a un effet positif sur la fonction pulmonaire.

De plus, même si la province a affiché une amélioration notable de l'espérance de vie, on a souligné qu'il y a tout de même place à amélioration sur le plan de la mortalité, puisque l'âge moyen au décès et l'âge moyen de greffe pulmonaire demeurent entre 28 et 29 ans. Il y a donc un sous-groupe de jeunes sévèrement atteints et dont l'évolution est défavorable. Ceux-ci décèdent toujours à un jeune âge.

Enfin, il a été mentionné que le DN permettrait une plus grande équité d'accès au diagnostic et à une prise en charge standardisée pour les patients atteints de la FK au Québec. En effet, plusieurs circonstances contextuelles s'ajoutent à la présentation clinique hétérogène de la maladie pour entraîner une errance diagnostique qui prive certains enfants d'une intervention rapide. Ces circonstances sont d'abord en lien avec l'état actuel du système de santé qui ne donne pas à tous les enfants la même possibilité d'être suivis par un médecin de famille ou un pédiatre : de nombreux médecins de famille, généralement très pris par les soins aux personnes âgées, n'assurent pas le suivi des jeunes enfants; la majorité des pédiatres n'œuvrent pas en première ligne; les enfants se présentant pour des problèmes en apparence ponctuels ne sont pas prioritaires dans les guichets d'accès pour la clientèle orpheline; les visites à l'urgence et la diversité des médecins consultés ne favorisent pas la continuité des soins. Ces phénomènes ne sont pas prêts de se résoudre, d'après les participants.

6.3.2 Enjeux du DN

Les paragraphes qui suivent résument la nature des enjeux débattus, ainsi que les aspects qui devront être étayés avant de pouvoir faire les meilleurs choix quant au DN. Même si les enjeux techniques, les enjeux cliniques, psychologiques et éthiques, et les enjeux organisationnels ont été abordés en séquence, ceux-ci sont souvent liés, les enjeux techniques ayant d'importantes répercussions cliniques, éthiques et organisationnelles, par exemple.

6.3.2.1 Enjeux techniques

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

Les choix techniques concernent le nombre d'étapes à considérer (protocoles à deux, trois ou quatre étapes), les valeurs seuils pour les dosages biologiques (par ex., TIR), le panel de mutations en cas d'utilisation de tests d'ADN et les tests complémentaires à réaliser pour certains cas. Ces choix ont des répercussions majeures sur le nombre de faux positifs et négatifs, de porteurs, de formes atypiques et de cas équivoques, sur les protocoles de prise en charge et sur l'organisation des services en général (par ex., besoin en conseil génétique).

Les implications organisationnelles doivent nécessairement être examinées avant de statuer sur les protocoles de DN, mais ces décisions devraient être précédées d'un débat sur l'équilibre visé entre la sensibilité et la spécificité du programme et donc sur les taux acceptables de FN et FP, de cas atypiques et équivoques et de porteurs. Ces choix doivent être discutés au moment de l'implantation du programme de DN et doivent faire l'objet d'une révision continue et d'ajustements si nécessaire. Ils doivent en tout temps être fondés sur une formulation préalable et transparente des objectifs du DN. En effet, la conciliation d'objectifs multiples et potentiellement conflictuels (détecter le maximum de cas, minimiser les risques associés au DN, accroître les connaissances sur les mutations et la corrélation génotype-phénotype, réduire le nombre de porteurs détectés, minimiser les coûts et assurer la faisabilité du programme...) peut être difficile. La capacité d'optimiser la performance du programme dépend aussi de caractéristiques du contexte local (distribution de l'origine ethnique, organisation des services, coûts, etc.). Encore faut-il disposer des données régionales requises pour ce faire.

Les prises de position récentes en arrivent d'ailleurs à élargir l'horizon des considérations pour ce qui apparaissait auparavant souvent comme des enjeux purement techniques. Un guide européen spécifie que le choix du protocole de DN dépendra en définitive des caractéristiques locales en termes de financement, de la faisabilité du recueil des échantillons (surtout un deuxième échantillon sanguin pour un éventuel deuxième dosage de la TIR), de l'accès aux services cliniques et de la distribution des mutations CFTR dans la population desservie, ainsi que des priorités en matière de sensibilité visée, des politiques concernant le dépistage de porteurs, d'accès aux TS et des coûts. Dans sa récente prise de position, le comité de pratique clinique du Collège canadien de généticiens médicaux a préconisé que les provinces décident du protocole de DN en considérant le dosage de la TIR comme test de première intention, les tests de l'ADN en deuxième ou troisième intention, et l'application du séquençage total du gène CFTR pour les cas équivoques.

La discussion a porté sur les choix techniques qui touchent les protocoles et sur les aspects plus spécifiques, tels que les valeurs seuils et le panel de mutations. Les conséquences éthiques et organisationnelles en lien avec les divers choix techniques ont aussi été abordées et sont résumées dans les sections suivantes.

1) Protocole de DN

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

La supériorité d'aucun protocole actuellement utilisé dans le cadre de programmes ou de projets pilotes de DN n'a pu être clairement démontrée. La variabilité des protocoles évalués fait en sorte que la comparaison de leur performance est difficile. La performance d'un protocole donné peut aussi varier d'une population à une autre, puisque l'origine ethnique influence la prévalence de la maladie, les niveaux de TIR et la distribution des mutations. Finalement, les difficultés associées au diagnostic positif et les lacunes des connaissances (sur la performance des protocoles de DN, sur les FN, sur le pronostic à long terme de certaines formes génotypiques...) font en sorte que les situations d'incertitude sont relativement fréquentes, particulièrement lorsqu'il y a discordance entre plusieurs résultats (de la TIR, de l'analyse moléculaire et du TS). Dans ces circonstances, plusieurs poussent à la réalisation d'examen complémentaires. Une augmentation de la sensibilité vient donc souvent au prix de l'augmentation de la détection de porteurs, de formes atypiques et de cas équivoques.

Pour le contexte québécois, la détermination du protocole le plus approprié doit obligatoirement s'appuyer sur une évaluation critique et approfondie des études primaires portant sur la performance des divers protocoles envisageables (par ex., TIR/TIR, TIR/ADN, etc.); une telle évaluation dépassait le cadre de la Synthèse des connaissances. Idéalement, il faudra se pencher sur la performance des protocoles dans leur ensemble, mais également considérer celle spécifique à chacune des étapes des algorithmes utilisés pour déterminer le ou les tests susceptibles d'améliorer la performance globale du DN.

Actuellement, les recommandations penchent plutôt vers le protocole TIR/ADN avec reprise de la TIR si le premier dosage de ce marqueur est très élevé et aucune mutation n'est identifiée. Cependant, les résultats des recherches sur la protéine associée à la pancréatite (PAP) risquent de modifier cette tendance s'ils sont concluants. En effet, l'utilisation du dosage de la PAP pourrait réduire le recours aux tests d'ADN et le nombre de porteurs identifiés, et représenter une alternative à l'analyse moléculaire dans les populations dont l'origine ethnique est diversifiée. Cependant, la qualité des données de performance sur les protocoles incluant la PAP est limitée, et il n'est pas encore clair si le nombre de diagnostics équivoques serait augmenté ou réduit, ce qui influe grandement sur le nombre de tests complémentaires à réaliser.

Tous s'entendent pour dire qu'avec un DN davantage de formes atypiques et de cas équivoques vont être mis en évidence. Un certain nombre de porteurs vont aussi être identifiés quel que soit le protocole utilisé. Toutefois, le choix du protocole aura un effet majeur. De manière générale, plus on voudra être exhaustif pour ne pas manquer de cas rares, plus on découvrira de porteurs et de cas atypiques et équivoques.

Les intervenants reconnaissent que les protocoles les plus utilisés dans les États ayant instauré un programme de DN sont les protocoles TIR/TIR et TIR/ADN. Le protocole TIR/TIR a surtout été adopté dans les régions où l'on procède d'office au prélèvement de deux échantillons sanguins⁵⁹. En plus du défi logistique que peut représenter l'obtention d'un second échantillon pour un sous-groupe de nouveau-nés, des craintes ont été exprimées au

⁵⁹ Dans les États du Colorado, de Washington et du Wisconsin par exemple, deux échantillons sont prélevés systématiquement, mais le dosage de la TIR n'est répété que si le premier résultat est élevé. Dans quelques autres États, le laboratoire de DN demande un deuxième prélèvement au besoin, tout en ne transmettant de résultat positif que si le second dosage est également élevé.

regard du taux de participation pour l'obtention de ce deuxième échantillon⁶⁰. En effet, on rapporte qu'actuellement, dans le cadre du DN sanguin de la phénylcétonurie (PKU), de la tyrosinémie de type 1 (TH1) ou de l'hypothyroïdie congénitale (HC), de 10 à 15 % des familles ne fournissent pas de deuxième échantillon lorsque celui-ci est nécessaire⁶¹. Toutefois, la FK est plus connue que les autres maladies, ce qui encouragerait peut-être la participation des familles.

On est également d'avis que le protocole TIR/ADN, même s'il est plus simple sur le plan organisationnel puisqu'il ne nécessite qu'un seul échantillon sanguin, est plus dispendieux et pose le problème de l'identification de porteurs, problème complexe sur le plan éthique et organisationnel qui sera abordé plus loin. De plus, dans les régions avec une mixité importante des populations ou une piètre caractérisation de la distribution des mutations, le choix du panel de mutations peut être plus difficile, et les coûts d'un panel élargi sont plus importants, de sorte que le protocole TIR/TIR représente une solution intéressante. Selon certains participants, ce n'est pas tant parce que ce protocole TIR/ADN est plus performant⁶² que plusieurs guides de pratiques le recommandent et que les programmes de dépistage l'adoptent que parce que des stratégies de rechange valides manquent. C'est pour cela que la recherche s'intensifie pour évaluer la performance de protocoles basés strictement sur des tests biochimiques tels que le protocole TIR/PAP.

En ce qui a trait au protocole TIR/PAP, les participants ont confirmé le manque de données sur sa performance relevé par la Synthèse des connaissances. Selon certains, la publication de nouveaux résultats de recherches⁶³ est toutefois imminente. Ces développements sont à surveiller, puisque ce protocole permet d'utiliser le même échantillon sanguin pour les deux analyses et éviterait la détection d'un nombre important de porteurs. Pour plusieurs, si les résultats de ces recherches s'avèrent convaincants, le protocole TIR/PAP pourrait être un choix judicieux pour le Québec. Cependant, on a noté que, pour tout nouveau marqueur biochimique, les études initiales, réalisées à petite échelle et caractérisées par une hétérogénéité dans les techniques analytiques, ne donnent pas nécessairement un portrait très fiable de la validité du test. Une fois le test commercialisé et diffusé à plus grande échelle, des problèmes comme la variabilité inter-lot des réactifs sont résolus, et des données de performance colligées sur un grand nombre d'échantillons deviennent disponibles. On a d'ailleurs rapporté que l'Ontario et l'Alberta suivent de près ces développements et pourraient revoir leurs protocoles de DN, ce qui générera probablement de nouvelles données issues d'un contexte de programme plutôt que d'un contexte de recherche d'ici deux ans environ. Par ailleurs, selon un réviseur externe de la Synthèse des connaissances, les questions à documenter pour le choix du protocole TIR/PAP dépassent

⁶⁰ On a cité l'exemple du Brésil, où il y a de 5 à 10 % de perdus de vue.

⁶¹ Avec les procédures en place, le second prélèvement (ou rappel) n'est requis que si le résultat initial se situe dans une zone intermédiaire, puisque le patient sera dirigé directement vers un centre spécialisé après tout résultat franchement positif.

⁶² D'après la littérature révisée pour la Synthèse des connaissances, il n'y aurait pas de différence évidente sur le plan de la performance entre les divers protocoles. Toutefois, les auteurs des revues ont signalé l'hétérogénéité des études sur le plan des protocoles, ce qui limite les comparaisons. Une revue systématique des études primaires dépassait le cadre du mandat de l'INSPQ pour la Synthèse des connaissances.

⁶³ On a mentionné des recherches en cours de réalisation en Allemagne, en République tchèque et aux Pays-Bas.

la question de la performance. En effet, il est important d'éclaircir aussi les questions en lien avec le temps nécessaire pour obtenir les résultats du DN et les coûts, y compris ceux liés aux tests supplémentaires requis dans certains cas, ainsi que la proportion d'enfants porteurs ou atteints de formes atypiques obtenue avec ce protocole.

Au terme des discussions, les intervenants qui se sont exprimés sur les enjeux en lien avec le protocole de DN étaient en général d'accord sur le fait que, au Québec, le dépistage éventuel de la FK devrait idéalement se baser sur un protocole purement biochimique, soit TIR/TIR ou TIR/PAP, et non sur un protocole TIR/ADN, surtout pour éviter les enjeux entourant l'identification des porteurs. Au-delà de ces orientations générales, il a été convenu qu'une analyse plus détaillée de l'ensemble des protocoles était cependant nécessaire. En effet, la décision finale devrait idéalement pouvoir reposer, pour chaque protocole, sur des statistiques sur toutes les issues possibles (résultats positifs, FP, FN, nombre de résultats non concluants ou de signification incertaine, nombre de cas équivoques, nombre de porteurs identifiés, etc.). Si ces résultats peuvent être mis en lien avec les seuils et le type de panel de mutations utilisés, ils pourraient également fournir des paramètres de performance précis⁶⁴ et guider les choix techniques plus détaillés. Il a donc été suggéré d'analyser en détail les paramètres et les résultats des programmes en cours ailleurs. Si certaines données peuvent sans doute être colligées à partir de publications, cette démarche nécessiterait en outre des contacts avec les responsables de programmes de DN (France, Royaume-Uni, É.-U., etc.) et les directeurs des cliniques de FK, dont certains disposent de bases de données importantes.

En parallèle, l'effort de modélisation en cours, qui porte sur la comparaison de toute une série de protocoles et qui repose sur certaines données d'autres programmes de DN, sur l'opinion d'experts et sur des données relatives à la population québécoise, apportera un éclairage complémentaire. Les résultats de ces analyses seraient disponibles au printemps ou à l'été 2012.

2) Seuil de la TIR

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

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

⁶⁴ Un réviseur externe de la Synthèse des connaissances souligne l'intérêt de rechercher dans la littérature des estimations de VPP pour chaque résultat possible (donc en fonction du nombre de mutations identifiées et du dosage de la TIR). En effet, pour le protocole TIR/ADN, la VPP pourrait être proche de 100 % pour les enfants avec deux mutations identifiées, alors qu'elle pourrait n'être que de 1 à 2 % pour ceux ayant zéro ou une mutation (selon le seuil choisi pour la TIR).

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

Certains auteurs ont souligné que la quête de la sensibilité maximale pour les programmes de DN n'est pas toujours la meilleure solution. C'est également l'avis de certains spécialistes du domaine pour le cas particulier de la FK qui préconisent un débat scientifique et sociétal préalable à l'implantation d'un programme de DN sur la question de l'équilibre acceptable entre les taux de FN, FP, porteurs, etc. On suggère que la considération de valeurs seuils plus élevées pour la TIR peut être souhaitable dans certaines sociétés, pour diminuer les taux de FP et de porteurs et, conséquemment, l'anxiété parentale et les coûts. Pour remédier à la sensibilité plus basse qui résultera inévitablement de cette démarche, il faudra alors miser sur une information optimale des professionnels de la santé par rapport à la possibilité de FN du DN et sur une large disponibilité des procédures diagnostiques nécessaires.

Les intervenants ont attiré l'attention sur le fait que la valeur de la TIR n'est pas corrélée à la sévérité de la maladie, dans la mesure où certains cas de FK peuvent avoir une TIR proche de la normale et que certains porteurs hétérozygotes vont avoir une TIR élevée. Néanmoins, les cas les plus légers, caractérisés uniquement par une infertilité par exemple, vont avoir tendance à avoir des valeurs normales de TIR à la naissance. De même, tous les protocoles de DN débutant par le dosage de la TIR vont manquer une partie des cas de FK sans insuffisance pancréatique⁶⁵. Les répercussions d'un FN correspondant à une forme légère de FK ne sont donc pas les mêmes que celles d'un FN pour la tyrosinémie héréditaire ou pour la phénylcétonurie, par exemple.

Initialement, les seuils de la TIR étaient fixés en valeur absolue, mais cette approche peut s'accompagner de variations entre laboratoires ou entre trousse analytiques. Plusieurs programmes préfèrent maintenant un seuil en centile. Cependant, compte tenu du quasi-monopole existant au Canada pour ces trousse, les problèmes de standardisation ne seraient pas majeurs. Le choix d'un seuil mouvant selon les journées ou les semaines, qui serait alors à calculer par un système informatique, a aussi été évoqué.

Du seuil utilisé dépendront le nombre de tests de deuxième intention à réaliser et, selon le protocole adopté, le nombre de deuxièmes échantillons et/ou de tests supplémentaires requis et également le nombre de porteurs détectés. Par exemple, si le seuil de la TIR est fixé au 99^e centile, ceci implique que 1 % des enfants passe à la deuxième étape du protocole (ou 0,5 % des enfants si le seuil est au 99,5^e centile). Dans la plupart des programmes de DN, on obtiendrait de quatre à huit résultats de TIR élevés pour chaque cas de FK identifié. Les autres cas peuvent correspondre à des porteurs ou à d'autres situations cliniques se traduisant par une TIR élevée en bas âge⁶⁶. Le nombre de porteurs identifiés dépend du seuil, mais aussi des tests utilisés en seconde intention. En effet, avec un

⁶⁵ Les participants estiment que 10 % des cas de FK n'ont pas d'insuffisance pancréatique, mais ils n'ont pas pu préciser la proportion d'entre eux qui ne sont pas décelés par les programmes de DN.

⁶⁶ De cinq à huit autres conditions environ pourraient occasionner une TIR élevée à la naissance.

protocole TIR/TIR, seuls les porteurs chez qui la TIR est élevée à deux reprises seront soumis à un TS et seront étiquetés comme porteurs puisque le TS devrait être normal. Si le protocole choisi est TIR/ADN, plus le seuil de la TIR est conservateur et plus le panel de mutations est étendu, plus grand sera le nombre de porteurs détectés par le DN.

Traditionnellement, dans le cadre d'un dépistage, le test de première intention vise à s'assurer d'une sensibilité maximale et le test de seconde intention vise à obtenir une spécificité adéquate. Dans le cadre du DN pour la FK, la recherche d'une sensibilité maximale entraîne donc la découverte de résultats non ciblés pour lesquels des bénéficiaires ne sont pas nécessairement engrangés, d'une part. D'autre part, avec les protocoles actuels, la spécificité ne sera probablement pas aussi élevée que pour les autres maladies faisant l'objet d'un DN⁶⁷. Avec un protocole comme TIR/ADN, on pourrait donc décider de sacrifier un peu la sensibilité pour diminuer le nombre de résultats non ciblés.

En définitive, le seuil de la TIR dépendra des priorités du programme de DN et du protocole adopté (TIR/TIR, TIR/ADN, TIR/PAP). Une analyse plus détaillée va être requise pour déterminer les conséquences des choix techniques selon les protocoles de DN, par exemple la valeur seuil de la TIR, sur le nombre de sujets atteints identifiés et manqués, sur le nombre de formes équivoques, sur le nombre de porteurs, sur les valeurs prédictives positives et négatives de chacun des résultats⁶⁸.

3) Panel de mutations

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

On distingue au moins deux écoles de pensée quant au choix du panel de mutations à utiliser, l'une visant une couverture assez importante des mutations présentes dans la population, l'autre ciblant préférentiellement les mutations délétères. Les critères précis à privilégier dans un cas comme dans l'autre semblent varier selon les auteurs. Les décisions sur le panel de mutations se fondent sur une cible théorique pour le taux de couverture des mutations dans une population (> 80 %, par exemple) ou sur la fréquence de chacune des mutations dans la population (> 0,5 %, par exemple) demeurent arbitraires. Certains utilisent les lacunes dans les connaissances quant au pouvoir pathogène des mutations comme argument en faveur d'un panel large, de même que l'absence de bonnes données sur les vrais taux de faux négatifs.

L'utilisation d'un large panel de mutations est d'ailleurs communément invoquée comme un moyen pour augmenter la sensibilité du DN, particulièrement dans le contexte d'une population aux origines ethniques diversifiées. Le séquençage pour remplacer les autres tests d'ADN ou pour être utilisé en complémentarité de ceux-ci dans certaines circonstances est même évoqué comme solution future pour les populations d'origine ethnique mixte. Toutefois, le bien-fondé de cette approche devra également être rigoureusement examiné.

⁶⁷ En effet, pour la tyrosinémie héréditaire de type 1, malgré la priorité donnée à la sensibilité, il y a très peu de FP, et les valeurs prédictives positive (VPP) et négative (VPN) du test sont bonnes.

⁶⁸ On rapporte par exemple que, en Ontario, avec un seuil de TIR de 96 % et un panel de 39 mutations, la probabilité qu'un enfant chez qui on a trouvé une seule mutation ait la FK est de 1/40 et cette probabilité est estimée à 1/100 si aucune mutation n'est trouvée.

La nature des critères et leur variabilité portent à croire que les conséquences des choix techniques ne semblent pas toujours avoir été soupesées avant l'instauration des programmes de DN. En effet, les pressions en faveur d'une augmentation du nombre de mutations recherchées augmentent les coûts du dépistage et les proportions de sujets hétérozygotes, atteints de formes atypiques de la FK et présentant un diagnostic équivoque dépistés. Or, les recommandations des guides de pratiques concernant le suivi des formes atypiques et des diagnostics équivoques ne sont pas anodines sur le plan des implications pour les enfants et les familles ni pour les professionnels concernés par l'offre des services.

Ces enjeux soulignent la nécessité, mais également la difficulté, de concilier plusieurs considérations différentes dans le cadre du processus décisionnel. Il faut en outre distinguer les caractéristiques recherchées pour les tests utilisés dans le cadre du DN à l'échelle populationnelle des critères utilisés pour bâtir un panel de mutations à des fins diagnostiques chez des individus symptomatiques.

Même si un certain nombre de programmes ayant opté pour un protocole TIR/ADN ont délibérément choisi de restreindre le nombre de mutations recherchées dans le cadre du DN, il semble y avoir une tendance à élargir progressivement les panels de mutations, parfois à la suite de FN liés à des mutations non recherchées initialement⁶⁹. La mixité croissante des populations pourrait influencer la sensibilité des panels restreints en augmentant le nombre de FN au fil du temps. Les participants ont aussi fait valoir que les coûts des tests d'ADN baissent encore, et que l'argument financier a donc moins de poids qu'il n'a pu en avoir par le passé.

Une partie de la discussion a dès lors porté sur la comparaison entre le panel de 39 mutations, utilisé jusqu'il y a peu à l'HME, et le panel de 71 mutations actuellement utilisé à des fins diagnostiques. La différence de prix entre les deux est estimée à 15-20 \$ par enfant⁷⁰. Le recours au panel plus large pourrait ainsi entraîner des coûts supplémentaires de 64 000 \$ par année environ pour le programme⁷¹, une somme qui représente tout de même de 8 à 10 % du budget de l'ensemble du programme de DN actuel au Québec. Il a cependant été rappelé qu'aucun de ces deux panels ne couvre toutes les mutations les plus courantes au Québec, de sorte que certaines mutations sont recherchées manuellement lorsque ces panels sont utilisés à des fins diagnostiques⁷². Une option possiblement plus intéressante serait par conséquent d'envisager le développement et la validation d'un panel sur mesure si la décision était prise d'aller de l'avant avec un DN de la FK et si le protocole TIR/ADN était privilégié. En tout état de cause, une bonne connaissance de la distribution des mutations au Québec est nécessaire. Les participants n'ont pas précisé combien de cas échapperaient aux panels actuellement disponibles et homologués par Santé Canada.

⁶⁹ En Alberta, une mutation aurait été ajoutée à la suite de deux cas manqués en quatre ans de DN de la FK.

⁷⁰ Ces coûts sont basés sur les tarifs obtenus par le laboratoire de l'HME, qui sont valides pour le nombre approximatif de tests actuellement effectués à des fins diagnostiques. Il n'est pas exclu que, dans un contexte de dépistage, avec un nombre annuel accru de tests d'ADN, des tarifs plus intéressants puissent être négociés, comme cela semble avoir été le cas en Alberta.

⁷¹ Si on fixe la valeur seuil de la TIR au 96^e centile, 4 % des 80 000 nouveau-nés par année au Québec, soit 3 200 enfants, auront besoin d'un test d'ADN. Si on considère une différence de 20 \$ entre les deux panels, les coûts seraient majorés de 64 000 \$ par an en appliquant le panel plus élargi.

⁷² Quatre mutations étaient recherchées manuellement lorsque le panel de 39 mutations était en vigueur, contre une mutation avec le panel de 71 mutations.

Finalement, nul n'a soutenu l'option du séquençage d'emblée, tel qu'il est envisagé dans le cadre du programme de DN californien⁷³.

Si les participants étaient spontanément plus en faveur d'un panel de mutation large, ils ont toutefois préconisé de mener une réflexion approfondie sur le sujet. La sensibilité du protocole TIR/ADN dépend certes du nombre de mutations recherchées, mais il faut prendre en considération toutes les conséquences à la fois des FN et des FP, plutôt que d'envisager la décision sous un angle purement technique ou financier ou encore comme un simple compromis entre la sensibilité et la spécificité.

6.3.2.2 Enjeux cliniques, psychosociaux et éthiques

Tous les enjeux d'ordre clinique, psychosocial et éthique soulevés dans la Synthèse des connaissances n'ont pas été abordés faute de temps. Les conséquences de l'identification de porteurs et le consentement ont surtout retenu l'attention. Les répercussions des résultats FP et FN ont été brièvement abordées.

1) Les résultats faux positifs et faux négatifs du DN

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

Le risque associé aux résultats FN du DN est que le diagnostic ne soit pas évoqué en temps opportun chez des enfants qui présentent des symptômes et qu'il soit établi plus tardivement qu'en l'absence de DN. La fréquence des résultats FN est difficile à estimer avec la plupart des devis d'étude, et leur identification peut dépendre de facteurs organisationnels. Une vigilance est donc de mise, surtout dans des situations connues pour favoriser ce type de résultats (IM, transfusion sanguine, infection virale, prématurité ou faible poids de naissance pour la durée de la gestation). En effet, les résultats FN peuvent avoir des conséquences sur la santé de l'enfant et sur l'état psychologique de la famille. De plus, des recours judiciaires peuvent être entrepris contre les autorités responsables.

La majorité des auteurs soulignent la nécessité de transmettre un message clair aux professionnels de la santé en ce qui concerne la possibilité de FN du DN lors de la mise en place d'un tel programme. Il est primordial que ces professionnels continuent à considérer le diagnostic de la FK devant des symptômes suggestifs de la maladie, une histoire familiale positive ou une origine ethnique associée à des mutations non comprises dans le panel des mutations recherchées par le DN. On préconise de suivre les comportements des médecins après instauration d'un programme de DN pour détecter d'éventuels changements qui pourraient suggérer que le diagnostic de la FK est moins considéré. Les critères proposés pour ce suivi incluent le nombre de TS prescrits et l'âge médian au diagnostic.

Quant aux résultats FP, la littérature indique que les parents d'enfants recevant un résultat positif au DN, mais chez qui le bilan diagnostique se révèle négatif, vivent souvent une anxiété provoquée par l'annonce initiale. Selon certains auteurs, les conséquences psychologiques pour ces parents semblent disparaître avec l'annonce d'un résultat négatif pour le TS et ne pas persister au-delà de trois mois. D'autres soulignent toutefois que les résultats à cet égard sont discordants. Les répercussions des résultats FP sur le système de santé devront être estimées *a priori*, puisqu'ils

⁷³ Il s'agit d'une option encore très dispendieuse qui a été préconisée en Californie en raison de la mixité importante de la population. De l'avis de certains, cela permettra éventuellement d'y adopter un panel de mutations mieux ciblé dans un second temps.

engendrent une surcharge pour les professionnels de la santé et des conséquences sur les procédures diagnostiques et l'offre de l'assistance psychologique aux familles.

Étant donné les conséquences potentielles des résultats FP et FN, les participants étaient d'avis que, quel que soit le protocole du DN qui serait éventuellement appliqué, une attention particulière devait être accordée à la recherche d'un équilibre satisfaisant entre la sensibilité et la spécificité. Bien qu'en général la sensibilité prime dans le cadre d'un dépistage pour éviter les FN, dont les conséquences peuvent être majeures aussi bien pour l'enfant que pour sa famille, le type de la maladie peut faire varier la donne. Ainsi, pour des maladies comme la phénylcétonurie (PKU) ou la tyrosinémie hépatique de type 1 (TH1), on favorise une meilleure sensibilité aux dépens de la spécificité compte tenu de l'importance d'instaurer un traitement précoce. La confiance des parents envers le système de santé étant souvent entachée, le réalignement de la prise en charge peut s'avérer difficile, et l'intervention de plusieurs ressources humaines peut être requise. La situation est moins claire pour la FK, car des résultats FN pourraient être acceptables si les cas manqués sont atypiques et peu sévères, mais pas s'il s'agit d'enfants atteints de formes classiques. Il faudra cependant mieux documenter la proportion des FN qui présentent des formes classiques de la maladie et pour lesquels le retard de la prise en charge constitue véritablement un problème. Certains participants ont rappelé que, quels que soient le protocole et le panel de mutations, un certain taux de FN sera inévitable, comme le démontre l'expérience de plusieurs programmes de DN. On a mentionné l'exemple de l'État de New York où, malgré la recherche des mutations les plus fréquentes dans la population, des FN ont été enregistrés. Cet état de fait renforce l'importance d'une bonne information *a priori* sur les tests avec ce que cela suppose de formation, d'organisation et de ressources humaines.

Dans le cas de la FK, les résultats FP, qui révèlent entre autres des cas équivoques et des porteurs, n'entraînent pas seulement une anxiété parentale indue⁷⁴, mais également des tests supplémentaires, des difficultés d'interprétation éventuelles et des questions relatives à la divulgation des résultats.

⁷⁴ Pour certains, l'impact sur l'anxiété parentale des résultats FP doit être considéré comme un moindre mal comparé à l'anxiété et à l'incertitude liées à l'errance diagnostique qui, elle, touche les familles des enfants avec FK.

2) Identification de porteurs

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

Lorsque le protocole du DN comporte une analyse d'ADN, un sous-groupe parmi les enfants ayant obtenu un résultat de DN positif auront une TIR élevée et une seule mutation. Pour certains d'entre eux, le bilan diagnostique, notamment le TS, confirmera le statut de porteur. Il semble que la majorité des parents préfèrent être informés du statut de porteur de leur enfant. Les raisons invoquées incluent le désir de connaître leur propre statut génétique et de savoir si d'autres membres de la famille sont à risque d'être porteurs. Bien que les effets à long terme de la divulgation du statut de porteur soient encore inconnus, il y a peu d'évidence actuellement qu'une telle divulgation expose l'enfant à une stigmatisation ou à une discrimination, ou nuise à la relation mère-enfant. Par contre, un malaise à contacter d'autres membres de la famille pour révéler ce statut est ressenti. De plus, l'identification de ces porteurs semble engendrer de l'anxiété par rapport à la santé de l'enfant et à ses relations futures, et modifier le comportement des parents, particulièrement si ceux-ci n'ont pas une bonne compréhension du statut de porteur et de ses implications, une situation qui n'est pas rare selon la littérature révisée.

D'après une synthèse récente des connaissances sur le sujet, l'effet psychosocial de l'identification de porteurs est influencé par la qualité et la disponibilité, au moment opportun, de l'information et du soutien aux parents ainsi que par les modalités de communication des résultats. En effet, il en ressort que l'anxiété et la détresse parentales sont beaucoup moins liées à la découverte du statut de porteur pour l'enfant qu'à leur manque de connaissance préalable d'un tel statut et de la possibilité de recevoir ce type de résultat lors du DN, ou à la manière dont le résultat leur a été communiqué. Ainsi, pour minimiser les conséquences psychologiques de la révélation d'un statut de porteur pour la famille, il est nécessaire de planifier minutieusement la qualité et les modalités de communication de l'information offerte aux parents, aussi bien avant que pendant et après le DN. Le choix et les compétences du professionnel de santé qui assurerait cette communication semblent également être des considérations importantes. L'adoption de politiques et de protocoles nationaux normalisés pour la divulgation du statut de porteur a d'ailleurs été suggérée. La nécessité d'améliorer les connaissances de la population en général sur la FK et le statut de porteur et de continuer les recherches sur l'efficacité, les coûts et les préférences parentales de divers modèles de communication du statut de porteur a également été soulignée.

Par ailleurs, la divulgation du statut de porteur n'entraîne pas uniquement des conséquences psychosociales, mais également des questions d'ordre éthique. Ces questions s'appliquent aussi au DN de certaines autres maladies génétiques, mais se posent néanmoins avec acuité dans le cadre du DN de la FK. Pour certains, cette divulgation est considérée comme inévitable afin de ne pas enfreindre le droit des parents de faire des choix reproductifs éclairés. Pour d'autres, une divulgation systématique constitue une violation du droit de ne pas savoir des parents et de l'enfant. La question de la rétention d'information médicale ne fait pas non plus l'unanimité. Le problème d'équité vis-à-vis de la majorité des porteurs dont le statut demeure inconnu est également discuté. La place que les bénéfices secondaires (choix reproductifs pour les parents) plutôt que les bénéfices directs pour le nouveau-né atteint devraient occuper dans le processus décisionnel est encore débattue. Certains auteurs insistent sur le fait que les bénéfices en matière de choix reproductifs peuvent également être atteints par le dépistage anténatal.

Les participants ont précisé que, actuellement, il n'y a aucune obligation à divulguer chacun des résultats du DN, et seuls les résultats positifs sont transmis au moment où les enfants sont dirigés vers un centre spécialisé pour une évaluation diagnostique⁷⁵. Cependant, la question de la divulgation d'un statut de porteur découlant du DN ne s'est pas posée jusqu'à présent au Québec, et des doutes ont été exprimés concernant le cadre légal régissant la transmission de ces résultats. En ce qui a trait à la révélation d'un statut de porteur, deux pratiques jusqu'à un certain point contradictoires ont cours dans d'autres circonstances. D'une part, lorsque la FK est diagnostiquée chez un enfant, un TS est pratiqué chez les frères et sœurs pour vérifier si ceux-ci sont ou non atteints, mais la fratrie n'est pas testée pour déterminer le statut de porteur. D'autre part, dans le contexte du diagnostic prénatal, le statut de porteur du fœtus est divulgué aux parents, ceux-ci ayant été dûment informés au préalable de tous les résultats possibles.

En ce qui concerne la divulgation du statut de porteur, il semble exister un malaise avec la rétention de l'information. En effet, même s'il n'y a pas de bénéfices pour l'enfant, il y aurait des avantages pour les parents qui voudront peut-être connaître leur statut de porteur afin de faire des choix reproductifs éclairés⁷⁶. La question du dépistage des porteurs en anténatal a été brièvement discutée dans la mesure où c'est une autre solution qui permet aux parents de connaître leur propre statut de porteur. Pour les parents qui en font la demande, les tests de porteur peuvent être obtenus dans plusieurs circonstances : par l'intermédiaire d'une consultation en génétique pour les familles provenant du SLSJ ou de Charlevoix, dans certaines cliniques de grossesses à risque élevé (GARE) qui travaillent avec des conseillères en génétique, par exemple. L'offre de ce service, qui permet aux parents de faire des choix éclairés avant d'avoir un enfant atteint, mais qui n'est pas sans soulever ses propres enjeux éthiques, ne serait donc pas généralisée. Les implications du dépistage anténatal en termes de ressources humaines et financières ne sont peut-être pas négligeables⁷⁷.

Dans le cadre du DN de la FK, le choix du protocole a des implications majeures, non seulement sur le nombre de porteurs identifiés, mais aussi sur la séquence des tests et la capacité d'informer les parents. Il a ainsi été précisé que, en Ontario, les parents des enfants chez qui la TIR est élevée et une seule mutation a été trouvée au DN sont informés, avant la réalisation du TS, que celui-ci va révéler soit un enfant atteint, soit un enfant porteur. Cette approche laisse donc peu de place pour la non-divulgation du statut de porteur. C'est pourquoi plusieurs intervenants ont exprimé leur préférence pour éviter un protocole avec des tests d'ADN. Si cela s'avère impossible, on recommande une réflexion sur les balises qui doivent encadrer la découverte et la divulgation du statut de porteur. Cette réflexion

⁷⁵ Au total, environ 150 résultats sont transmis par année. En plus des résultats positifs transmis aussitôt que possible, quelques rapports sont rédigés ultérieurement, à la demande de généticiens généralement, lorsque ceux-ci sont en présence d'enfants plus âgés symptomatiques.

⁷⁶ Les participants n'ont pas relevé d'étude québécoise ou canadienne concernant les attentes des parents pour la FK. Cependant, il a été fait mention de groupes de discussion (*focus groups*), réalisés dans le cadre de l'implantation du DN de l'anémie falciforme, qui ont montré que les parents voulaient généralement être avertis des résultats de porteur.

⁷⁷ Une réflexion aurait été menée en Alberta avant la mise en place du DN. En Pologne, on aurait conclu que les coûts du dépistage anténatal sont supérieurs à ceux du DN. Il est à noter que la littérature sur les projets pilotes de dépistage de porteurs n'a pas été révisée pour la Synthèse des connaissances.

devra : 1) déterminer si les résultats de porteur seront divulgués aux parents et, le cas échéant, si un consentement spécifique est nécessaire; 2) préciser quelles informations devront être transmises aux parents avant le DN sur la possibilité de résultats de porteur; 3) décider du meilleur moment pour tenir cette discussion avec eux (avant le dosage de la TIR, du test d'ADN ou du TS); et 4) examiner quels professionnels seraient impliqués à chacune des étapes et si les ressources requises sont disponibles ou mobilisables.

Au Québec, l'utilisation d'un protocole TIR/ADN devrait révéler le statut de porteur d'environ 300 nouveau-nés annuellement selon les participants, ce qui ne représente qu'une faible proportion de l'ensemble des porteurs, mais peut tout de même avoir des implications organisationnelles majeures, que ce soit sur le plan de l'information prétest, de la transmission des résultats, du counseling. Les modalités en place ailleurs varient beaucoup, allant de l'envoi, avec le résultat, d'un feuillet d'explication mentionnant qu'un conseil génétique peut être obtenu jusqu'à une rencontre en face à face avec tous les parents des porteurs⁷⁸.

Les intervenants étaient d'avis que, si la décision de divulguer les résultats de porteur est retenue, il importe de s'assurer que les parents comprennent bien ces résultats et leurs implications pour l'enfant et les divers membres de la famille. Si on s'entend sur l'importance d'une information de bonne qualité transmise aux parents à l'avance, diverses avenues sont envisagées sur le plan organisationnel. Ainsi, certains suggèrent de s'inspirer du projet pilote du SLSJ et d'offrir des séances d'information collectives d'une durée de 45 minutes à tous les parents pour leur communiquer toute l'information nécessaire pour assurer une bonne compréhension du statut de porteur. Ce type d'information peut être offert par des infirmières ayant reçu une formation appropriée. D'autres préconisent un conseil génétique pré et post-test, conformément aux recommandations du Collège canadien de généticiens médicaux et des guides de pratiques pour les tests génétiques. Même s'il ne s'agit pas d'une exigence légale, il s'agit d'une norme de bonne pratique qui permet de diminuer les effets pervers et les risques psychosociaux en lien avec les résultats de porteur. On s'interroge cependant sur la capacité du système d'assumer un tel volume de counseling prétest, alors que dans plusieurs pays la capacité d'offrir le counseling post-test a été mis à rude épreuve après l'introduction des programmes de DN pour la FK. En effet, il faudra de toute manière assurer le counseling post-test autant pour les familles recevant un résultat de porteur que pour celles recevant un diagnostic confirmé de FK pour leur enfant, alors que déjà actuellement on enregistre des pressions et des manques pour le service de conseil génétique. De plus, les généticiens pourraient avoir des réserves par rapport à l'offre du counseling post-test si un bon counseling prétest n'a pas été donné.

On a spécifié qu'il fallait déterminer avec soin les moments auxquels l'information et le conseil génétique doivent être offerts au cours du processus du DN ainsi que la quantité d'information à fournir à chaque étape. Par exemple, les intervenants ont exprimé des doutes sur la pertinence d'expliquer tous les détails de la maladie et de sa prise en charge aux parents au moment de l'attente des résultats d'un TS demandé lorsque le DN révèle une TIR élevée et une mutation. En effet, de telles informations risquent d'être inutiles si le TS se

⁷⁸ Certains intervenants ont rapporté que l'Alberta n'avait pas prévu divulguer les résultats de porteur initialement, mais que la pratique a évolué.

révèle négatif confirmant ainsi un statut de porteur, en plus d'être angoissantes pour les parents.

Finalement, l'avantage pour l'enfant de connaître son statut de porteur pour ses propres décisions reproductives est parfois évoqué comme un avantage théorique du DN. Certains intervenants se sont toutefois demandé dans quelle mesure les parents peuvent décider pour l'enfant de la connaissance de son statut de porteur, auquel cas le droit de l'enfant de ne pas savoir est brimé. D'un autre côté, on s'est demandé à quel moment il est opportun de transmettre cette information et, en particulier, s'il faut attendre que l'enfant soit en âge de procréer.

3) Consentement

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

Le consentement parental est une autorisation explicite (ou implicite) des parents, suivant la prise de connaissance d'une information claire et appropriée, à voir leur enfant dépisté pour une condition génétique spécifique. La question du consentement parental pour le DN de la FK est largement débattue. Certains favorisent le consentement parental libre et éclairé, alors que d'autres recommandent que le programme de DN soit obligatoire, surtout par crainte d'augmenter les taux de refus et miner ainsi l'intérêt des enfants. Les modalités d'application du consentement, s'il y a lieu, sont également débattues : le consentement doit-il être verbal ou écrit? Explicite ou implicite? Exigé d'un seul ou des deux parents? Faut-il un consentement séparé pour les tests de biologie moléculaire? Faut-il un consentement séparé pour la divulgation de l'information sur le statut de porteur? Telles sont les questions recensées dans la littérature.

Pour le DN actuellement en place au Québec, le consentement est implicite. Cependant, il a déjà été relevé que tout ajout de maladie au programme de DN devrait entraîner un réexamen de ces dispositions. Ailleurs, les recommandations et les pratiques varient selon les contextes. Deux dimensions retiennent l'attention. D'une part, des indications assez précises sont souvent données quant aux informations à fournir aux parents sur le processus de dépistage (maladies dépistées, objectif, échantillon, résultats, conservation, etc.) et sur les bénéfices et les risques associés au dépistage. L'information doit être facile à comprendre et tenir compte de barrières individuelles à la compréhension (barrières de langue, surdité, d ficiency intellectuelle). D'autre part, les consentements globaux c dent parfois la place à des consentements composites. Par exemple, en Nouvelle-Zélande, les parents sont appelés à consentir séparément au dépistage et à la conservation des échantillons. En France, la question d'un consentement parental séparé pour la réalisation des tests d'ADN se pose dans le cadre du DN de la FK puisqu'un tel consentement est prescrit par la loi. Un consentement spécifique pour la révélation du statut de porteur y est aussi à l'étude, mais des craintes ont été exprimées par rapport à l'effet sur le taux de participation au DN.

Au-delà des conditions générales du consentement pour le DN qui suscitent la réflexion au Québec, des questions additionnelles se posent donc en cas d'ajout de la FK au DN : d'une part, sur le type de consentement parental requis si des tests d'ADN sont réalisés; d'autre part, sur le consentement parental spécifique pour la divulgation du statut de porteur. Même si, en pratique clinique, un consentement est généralement demandé pour les tests d'ADN, il n'existe pas de loi à cet égard. Compte tenu des enjeux psychosociaux et éthiques liés à l'identification de porteurs, d'aucuns suggèrent que la révélation du statut de porteur ne soit pas systématique, mais soit faite à la demande des parents. Dans ce cas, les parents doivent avoir l'option de participer au DN, mais de ne pas obtenir l'information sur le statut de porteur, et le consentement spécifique serait une façon de formaliser les processus.

Le code civil du Québec exige un consentement libre et éclairé pour les soins, mais ne spécifie pas que celui-ci doit être par écrit, sauf pour les soins non médicalement requis. Plusieurs enjeux ont été débattus en lien avec le consentement, soit la communication d'une information appropriée préalable, la nature implicite ou explicite du consentement, la nature globale ou spécifique du consentement, et le moment optimal pour un éventuel consentement spécifique. Les participants reconnaissent que, si l'information sur le DN est en principe fournie en prénatal par le médecin de famille ou l'obstétricien et complétée en postnatal par l'infirmière au moment du prélèvement, l'offre d'information n'est sans doute pas optimale actuellement. L'ajout d'autres maladies au DN et la multiplication des résultats possibles va complexifier l'information qui devrait être transmise. En Ontario, des efforts substantiels ont été consentis au cours des dernières années en matière d'information⁷⁹ (dépliants, éducation du public et éducation des professionnels...).

Plusieurs pays ont adopté un consentement implicite pour le programme de DN, avec une formule d'*opting out* selon laquelle les parents peuvent signer pour soustraire leur enfant au programme. Cependant, pour plusieurs, quand les protocoles de DN incluent une analyse moléculaire, une plus grande prudence est de mise, dans la mesure où des précautions supplémentaires sont prises en pratique clinique avant la prescription de tests d'ADN⁸⁰. Une réflexion préalable devra donc nécessairement statuer sur la nécessité d'un consentement séparé, oral ou écrit, pour les tests d'ADN et sur la procédure à envisager pour obtenir ce consentement. Selon un intervenant, une procédure très claire est souhaitable. D'autres ont indiqué qu'un consentement éclairé diminuerait les effets pervers des trouvailles fortuites. On a précisé que, en Ontario, un consentement formel n'est pas exigé pour le premier test d'ADN, qui est fait automatiquement sur le même échantillon sanguin si le dosage de la TIR est positif.

La notion d'un consentement spécifique pour la divulgation du statut de porteur a également été discutée. Avec un protocole incluant les tests d'ADN, l'information transmise aux parents en vue d'obtenir leur consentement devrait de toute façon indiquer clairement qu'un statut de porteur peut être identifié. Par un consentement spécifique sur l'endos du papier buvard, les parents pourraient alors spécifier s'ils veulent ou non recevoir l'information concernant ce statut. La nécessité de documenter le fait que l'information a été transmise aux parents devra également être discutée. En Alberta, une telle procédure aurait été mise en place, ce qui n'empêche pas les parents de pouvoir conclure à l'éventualité d'un statut de porteur si un TS est demandé et que celui-ci se révèle négatif.

Les participants étaient généralement d'avis que ces enjeux en lien avec le consentement parental pour les tests d'ADN et la divulgation du statut de porteur devaient être approfondis, notamment en documentant mieux les approches en vigueur et les résultats obtenus ailleurs et en analysant davantage les enjeux éthiques. D'aucuns ont suggéré une réflexion élargie concernant les algorithmes et leurs implications éthiques et organisationnelles. À titre d'exemple, si les résultats d'un protocole TIR/ADN n'étaient considérés positifs que si deux mutations étaient identifiées, la sensibilité serait certainement réduite, mais les parents

⁷⁹ Par contre, l'accent n'aurait pas été mis sur le counseling pré-test et le consentement.

⁸⁰ Contrairement à la situation en France, il n'y a pas d'obligation légale de demander un consentement écrit avant un test d'ADN au Québec, mais les laboratoires demandent souvent une preuve écrite de consentement.

pourraient sur demande avoir accès à des investigations plus poussées. Par contre, la même stratégie appliquée au protocole TIR/ADN/EGA⁸¹ contournerait la nécessité d'un consentement pour la divulgation du statut de porteur sans perte de sensibilité. Ces approches n'ont pas fait l'objet de débats suivis lors du Forum.

6.3.2.3 Enjeux organisationnels

Les débats du Forum se sont attardés sur les enjeux organisationnels du DN en lien avec le TS, les tests d'ADN, le dépistage de porteurs et de formes atypiques et le rôle des médecins de première ligne.

1) TS

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

On accorde la même importance aux exigences pour la pratique du TS et pour la prise en charge des patients dans des centres spécialisés dans le cadre d'un programme de DN que lorsque le diagnostic est posé sur symptômes. Rappelons que le DN va provoquer une demande de tests de confirmation, autant pour les résultats positifs que pour les porteurs, et va donc avoir des répercussions sur le nombre de TS à réaliser et sur les besoins en conseil génétique.

Les participants étaient d'avis que, avec un programme de DN, la nécessité de centraliser et de standardiser la pratique du TS et celle d'améliorer son encadrement sont tout aussi cruciales que sans un tel programme.

Advenant l'instauration d'un programme de DN, on prévoit une hausse des demandes de TS à court terme, puisqu'en plus de la demande de TS engendrée par le DN⁸² les requêtes issues de la pratique clinique usuelle se poursuivront. Par la suite, on s'attend à enregistrer une baisse, qui ne devrait toutefois pas être importante puisque les médecins doivent être avisés de ne pas baisser la garde et de continuer de suspecter un diagnostic de FK devant des symptômes suggestifs, compte tenu des possibilités de FN au DN. Ainsi a-t-on estimé que des ressources additionnelles pour la pratique du TS seront requises pour au moins 10 ans suivant l'instauration d'un programme de DN, et ce, d'autant plus que des délais excessifs sont actuellement enregistrés, surtout dans la grande région de Montréal. Une bonne coordination entre le laboratoire du DN et les centres effectuant les TS sera essentielle.

2) Tests d'ADN

Les problèmes organisationnels liés aux tests d'ADN dans le cadre d'un éventuel programme de DN n'ont pas été explorés à fond. Si un protocole TIR/ADN était adopté, on a estimé qu'environ 800 analyses d'ADN supplémentaires seraient à réaliser par année, ce nombre dépendant toutefois du seuil de TIR retenu. Le laboratoire de l'HME semble pouvoir absorber cette activité additionnelle en passant de une à deux journées d'analyses par

⁸¹ Le DN ne serait considéré positif que si deux mutations sont identifiées par un protocole comprenant une analyse étendue du gène (*Extended Gene Analysis*) après TIR et ADN.

⁸² Les participants estiment qu'un TS sera demandé pour environ un quart des nouveau-nés présentant une TIR élevée. À titre d'exemple, si un seuil de 99 % est adopté et qu'annuellement environ 800 enfants ont une TIR élevée, 200 d'entre eux auront besoin d'un TS.

semaine. La question du lieu⁸³ où devrait se faire l'extraction de l'ADN a été posée. Par ailleurs, un effet indirect du DN sur la demande de tests moléculaires à des fins diagnostiques ou de recherche de porteurs est probable, quel que soit le protocole retenu, mais les participants ne se sont pas avancés sur la direction et l'ampleur de ces effets.

Il faudra également convenir de la durée de conservation de l'échantillon. Alors que les échantillons analysés dans le cadre du DN sanguin actuel ne sont pas conservés, les échantillons d'ADN sont actuellement conservés pendant cinq ans à l'HME, mais seulement si le laboratoire a obtenu un consentement spécifique à cette fin.

3) Dépistage de porteurs

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

Les guides actuels recommandent l'offre d'un conseil génétique et d'un suivi pour les enfants identifiés porteurs d'une mutation de la FK dans le cadre du DN. Les parents doivent être avisés du risque pour les grossesses subséquentes et devront décider s'ils veulent être testés pour déterminer leur statut de porteur. Les risques pour les apparentés doivent également être discutés. La décision de divulguer l'information sur le statut de porteur dans le cadre d'un programme soulève donc non seulement des enjeux éthiques, mais entraîne également des enjeux organisationnels. Les besoins accrus en conseil génétique ne sont pas aisés à combler comme en témoigne l'expérience de l'Alberta et de la France.

Si on opte pour la divulgation du statut de porteur, il faudra prévoir non seulement l'offre de service de conseil génétique aux parents de tous les enfants chez qui la maladie ou le statut de porteur auront été détectés, mais également l'offre du dépistage de porteurs pour les membres de la famille qui seraient intéressés à connaître leur génotype (dépistage de porteurs en cascade). Les répercussions organisationnelles et financières de cette offre de service devront être rigoureusement étudiées.

4) DN de formes atypiques

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

La probabilité d'identifier des cas atypiques ou équivoques est plus élevée dans le cadre du DN. Ces situations peuvent engendrer anxiété et incompréhension pour les parents en plus de compliquer le conseil génétique et la prise en charge. Pour les formes atypiques, une prise en charge lourde pourrait se révéler non nécessaire, et la prise en charge doit être adaptée à l'évolution clinique du patient. Même si certaines recommandations favorisent un suivi, d'autres soulignent que le débat n'est pas résolu sur le bien-fondé d'identifier, étiqueter, suivre et traiter des enfants en l'absence d'une compréhension claire de leur pronostic. De plus, la surcharge pour le système de santé et l'augmentation des coûts devront être régulièrement estimées, car elles dépendront largement des définitions et des protocoles diagnostiques et de suivi qui seront adoptés selon l'avancement des connaissances.

Selon certains participants, l'identification inévitable d'enfants atteints de formes atypiques de la FK dans le cadre d'un DN ne devrait pas alourdir significativement le travail des cliniques spécialisées. Même si le DN va révéler une proportion plus importante de ces

⁸³ L'HME dispose d'un extracteur automatique, mais aurait besoin d'une carte supplémentaire qui coûte de 800 à 1 000 \$.

formes de FK, le nombre absolu de ces patients demeurerait relativement faible. Leur diagnostic et leur prise en charge fait surtout appel aux médecins et beaucoup moins aux autres professionnels de la santé. On pense qu'il serait aisé d'établir des protocoles standardisés pour le diagnostic et la prise en charge de ces formes de FK. À part le séquençage, les examens additionnels requis ne sont pas assortis de délais ou de listes d'attente importants. Aucune répercussion majeure sur l'organisation du système de santé en général n'est donc attendue.

5) Médecin de première ligne

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

L'importance accordée à l'information et à la formation des professionnels de la santé dans le cadre d'un programme de DN tient à leur impact potentiel sur l'efficacité de la prise en charge des patients et sur l'amélioration de la compréhension du programme par les parents, ainsi qu'à la réduction escomptée des délais dans l'identification des FN du DN. La transmission d'une information adéquate et en temps opportun aux parents diminue les risques de refus de participation, de pertes au suivi et d'effet psychologique négatif, notamment les incompréhensions et les réactions de colère et d'anxiété.

Certains intervenants ont déploré l'absence de médecins de première ligne parmi les participants et le manque de discussion sur le rôle que ces professionnels pourraient jouer dans le cadre d'un DN. Les médecins de première ligne sont des acteurs potentiellement très importants pour un éventuel programme de DN de la FK, puisqu'ils ont un rôle à jouer dans le consentement éclairé et qu'ils sont souvent les premiers à être en contact avec les patients et leurs familles après l'annonce des résultats. Il est donc important que ces professionnels soient au courant de tous les aspects du programme du DN et soient formés afin de pouvoir participer à l'éducation publique à propos du DN. Une stratégie d'information diversifiée s'impose⁸⁴. Il faut toutefois garder à l'esprit que l'ajout de plusieurs maladies va considérablement accroître la quantité d'information à être véhiculée. On a également souligné les répercussions sur le travail de soutien offert par les spécialistes aux médecins de famille et aux obstétriciens dans le cadre de telles entreprises. Par exemple, les conseillères en génétique seraient actuellement débordées d'appels en lien avec le programme de dépistage de la trisomie 21, programme qui compte largement sur la participation des médecins de famille.

6.3.3 Considérations préalables à l'implantation d'un éventuel programme de DN

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

Dans le cadre de l'évaluation de la pertinence d'un programme de dépistage, la liste des facteurs à prendre en considération est longue. Parmi ceux-ci, les personnes consultées ont surtout insisté sur la nécessité de soupeser soigneusement les aspects suivants, qui sont fréquemment oubliés dans les processus décisionnels : les coûts d'opportunité de l'ajout de la FK au programme de dépistage néonatal sanguin; le déplacement des ressources au détriment d'autres activités; les enjeux de coordination et de continuité entre les divers services concernés par le DN (laboratoires, centres spécialisés, autres établissements).

⁸⁴ Les exemples du projet pilote au SLSJ et du programme de dépistage de la trisomie 21 pourraient être inspirants. Pour ce dernier programme, des modules de formation en ligne ont par exemple été développés.

Même si les participants ont reconnu que la Synthèse des connaissances présente l'ensemble des données de recherche sur l'efficacité d'un programme de DN de la FK et qu'il est peu probable que d'autres données de cette nature soient produites à l'avenir, ils étaient d'avis qu'une analyse plus fouillée des programmes de DN en cours apporterait des renseignements précieux pour éclairer la prise de décision pour le Québec⁸⁵. Cette étape préalable d'analyse devrait permettre non seulement de comparer la performance des divers protocoles, tel que cela a été mentionné plus haut, mais également de mieux apprécier les conséquences pour le réseau de la santé et des services sociaux sur le plan organisationnel et financier⁸⁶. En effet, un portrait plus détaillé du nombre d'examen nécessaires, pour les tests de deuxième intention comme pour le bilan diagnostique, et du nombre de familles auxquelles diverses formes de suivi devront être offertes permettrait une estimation des ressources requises et des coûts. Une utilisation judicieuse des ressources fait partie des critères d'un bon programme de santé publique, et il est primordial de se pencher *a priori* sur le coût d'opportunité d'un éventuel programme de DN de la FK. Pour ce faire, il faut être en mesure d'estimer minimalement l'ordre de grandeur des coûts. Il y a également lieu d'examiner si un tel programme entraînerait un déplacement des efforts et du temps des ressources humaines disponibles.

Si une telle analyse repose idéalement sur des informations concernant les résultats du laboratoire de DN et des tests de confirmation, les données cliniques longitudinales et les statistiques sur l'utilisation des services, il est peu probable que l'éventail des données soit accessible pour tous les programmes. En effet, les participants ont déploré que peu de résultats de cette nature soient publiés et que peu de programmes aient mis en place un bon système de monitoring⁸⁷. Néanmoins, au Congrès nord-américain de la fibrose kystique, les résultats de sept à huit programmes sont présentés annuellement, et les cliniciens seraient en mesure d'obtenir les présentations des dernières années. De plus, les responsables de quelques programmes disposant de banques de données intéressantes, comme ceux du Massachusetts, du Wisconsin et du Colorado, pourraient être contactés.

Une telle démarche permettrait également de se renseigner sur le processus d'implantation du DN dans différents États et sur les ajustements qui se sont avérés nécessaires au fil du temps. À titre d'exemple, il y aurait moyen de savoir si des délais indus ont été observés pour certains examens ou étapes; combien de résultats non concluants, de cas équivoques et de porteurs ont été décelés; s'il y a eu une escalade des demandes ou des coûts liés au séquençage ou au conseil génétique; si le nombre de mutations recherchées a augmenté; quels défis ont été rencontrés sur le plan de l'information et du consentement.

⁸⁵ L'annexe 8 de la Synthèse présente les données relatives aux programmes hors Canada retracées dans les revues examinées et celles obtenues auprès des directeurs de programmes canadiens de DN. Les études primaires concernant des programmes hors Canada n'ont pas été répertoriées.

⁸⁶ On a par exemple mentionné que, même si quelques études économiques suggèrent que le DN peut réduire les coûts liés à l'hospitalisation, il faut néanmoins s'assurer que, pour le Québec, ces réductions ne seraient pas contrebalancées par des demandes accrues en conseil génétique et par la nécessité de ressources supplémentaires en clinique et en laboratoire.

⁸⁷ Selon les participants, l'Ontario ferait figure d'exception à cet égard.

Avant de pouvoir dresser un bilan détaillé des avantages et des inconvénients pour chacun des protocoles, il y a lieu d'étayer davantage les caractéristiques évoquées ci-dessus, mais il faudra également éclaircir plusieurs enjeux d'ordre psychosocial et éthique. Les questions du consentement et de la divulgation du statut de porteur figurent bien entendu au premier plan. La différence d'effet psychosocial entre un protocole avec un seul prélèvement sanguin et ceux nécessitant un deuxième prélèvement a aussi été évoquée par un réviseur externe. Certains ont même proposé d'aborder ces discussions dans le cadre d'un second Forum tout en s'inspirant de l'expérience d'autres programmes de DN.

6.3.4 Conditions de succès d'un éventuel programme de DN

Faits saillants dérivant de la Synthèse des connaissances

Tous s'entendent pour dire qu'un programme de DN n'est pas dénué de risques et d'inconvénients et que, pour faire pencher la balance positivement, le respect strict de critères de qualité et de succès est primordial. L'objectif du respect de ces critères est d'appliquer les précautions nécessaires pour contrecarrer les multiples enjeux techniques, psychosociaux et organisationnels du DN de la FK dont la littérature fait état. L'importance accordée à ces critères est telle que plusieurs équipes se sont attardées à en dresser la liste et à les définir (voir annexe 14 de la Synthèse des connaissances). Globalement, les facteurs de succès reconnus pour la mise en place d'un programme de DN exigent la planification préalable de toutes les étapes selon des standards de qualité incontournables avec identification en amont de tous les acteurs potentiels et de leurs responsabilités. Les aspects et les étapes à planifier dans les moindres détails englobent : 1) l'information et la formation des professionnels de la santé; 2) l'information à transmettre aux parents avant et après les résultats du DN; 3) les divers choix techniques en lien avec l'algorithme de DN; 4) les protocoles de transmission des résultats, de confirmation diagnostique et de prise en charge des patients et des familles; 5) les critères d'assurance qualité du programme de DN et son financement; et 6) le monitoring du programme.

Comme pour tout programme de santé publique, le respect de critères d'assurance qualité ainsi que le monitoring du programme sont indispensables pour assurer son succès et sa pérennité. Un monitoring bien planifié permettrait d'améliorer l'état des connaissances et de revoir, en conséquence, les divers aspects en lien avec le dépistage, le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de FK. Il importe bien entendu d'établir une distinction nette entre les projets de recherche et la collecte d'information visant l'amélioration continue du programme de DN. La conservation et l'utilisation secondaire des échantillons sanguins font l'objet d'intenses discussions dans la littérature, et des balises devront être établies pour l'utilisation éventuelle des échantillons sanguins prélevés lors du DN pour des fins de recherche.

Pour le DN de la FK, la conformité aux critères de qualité et de succès n'est toutefois nullement une garantie pour faire pencher ultimement la balance en faveur des bénéfiques, puisque l'évidence scientifique soutenant actuellement de tels bénéfiques est insuffisante. Par ailleurs, des expériences antérieures ont prouvé que tout programme de DN a ses inconvénients et que certains éléments organisationnels peuvent influencer la balance entre les bénéfiques et risques. Par ailleurs, l'instauration potentielle d'un programme de DN pour la FK au Québec devra porter une attention particulière aux précautions à prendre pour ajouter efficacement la FK à la liste des maladies déjà dépistées sans mettre en péril le programme de DN existant.

Enfin, on a souligné l'importance de ne pas sous-estimer les étapes de planification qui restent à accomplir advenant qu'une décision soit prise en faveur de l'implantation d'un programme de DN de la FK. Parmi celles-ci, l'établissement de normes pour le programme

et pour les services en aval⁸⁸ ainsi que l'importance d'un bon système de monitoring ont surtout retenu l'attention au cours du Forum. Pour la réalisation de ces étapes, des leçons peuvent sans doute être tirées des programmes en place ou en préparation, comme le projet pilote au SLSJ ou le programme de dépistage du cancer du sein. Certains intervenants préconisent de saisir l'opportunité du monitoring du programme de DN pour informatiser la collecte de données en planifiant en amont les données cliniques à recueillir et les indicateurs et cibles à mesurer. La question des meilleures façons de mettre à contribution les divers acteurs dans cette collecte de données a été posée.

Les conditions de succès d'un programme de DN devront faire l'objet d'une attention particulière, notamment sur le plan organisationnel. L'atteinte des buts dépend entre autres de la qualité de la prise en charge, notamment de la coordination des interventions et de la collaboration entre les divers acteurs. Cependant, le Québec se démarque favorablement par rapport à plusieurs pays dans la mesure où les diverses cliniques multidisciplinaires de FK sont bien établies et travaillent de concert pour demeurer à jour et mettre leur expertise en commun.

Il a été également souligné que divers aspects juridiques doivent être envisagés en temps opportun⁸⁹. Certains participants ont également souligné que l'élargissement du DN à la FK nécessitera la précision des politiques de conservation des échantillons et des balises pour l'utilisation secondaire des échantillons pour la recherche, le cas échéant. En effet, dans certaines juridictions, des poursuites judiciaires auraient eu lieu en raison de politiques non transparentes (en Colombie-Britannique et aux États-Unis, entre autres). L'utilisation des échantillons à des fins de recherche n'est pas pratique courante au Québec actuellement et pourrait alourdir considérablement le processus de consentement.

Finalement, les participants ont suggéré de ne pas dissocier complètement la question du DN de la FK de celle du DN des autres maladies, pour ce qui est des coûts, des contraintes organisationnelles et de la formation, par exemple.

⁸⁸ Dans l'ensemble, l'établissement des standards et des cibles visées demande que le protocole ait été choisi, mais un travail peut néanmoins être entrepris au préalable sur la standardisation des protocoles diagnostiques pour les cas équivoques ou de la prise en charge, par exemple.

⁸⁹ Dans le cadre du projet pilote du SLSJ par exemple, il a fallu plusieurs mois pour résoudre un litige concernant la gestion et la propriété de l'information colligée.

7 CONCLUSION

Dans l'optique de contribuer à la prise de décision relative aux services offerts aux patients atteints de FK et à leur famille, l'INSPQ a produit une Synthèse des connaissances et a organisé un Forum de deux jours sur le diagnostic et la prise en charge initiale des enfants atteints de la FK au Québec. L'objectif de cette démarche était de cerner les principaux enjeux liés à cette offre de services et les options permettant d'améliorer la situation. Le processus délibératif du Forum a permis à des personnes, groupes et organisations concernés de faire l'examen critique des enjeux et options soulevés dans la Synthèse des connaissances ainsi que d'enrichir et de contextualiser ceux-ci grâce aux échanges entre les divers points de vue en présence. Rendant compte de ces échanges, le présent Résumé des dialogues vise donc à permettre aux décideurs de prendre connaissance des différents points de vue et expériences des groupes concernés par la FK et des opinions exprimées, notamment sur les enjeux prioritaires et sur le contenu et la qualité de la Synthèse des connaissances. Les questions qui méritent, de l'avis des participants, une recherche ou une analyse additionnelle sont également recensées.

Dans l'ensemble, les participants se sont montrés en accord avec les données présentées dans la Synthèse des connaissances. La production de davantage de données de qualité sur l'efficacité d'un programme de DN est considérée peu probable. S'il ne fait pas de doute que la prévalence de la FK au Québec est élevée, le manque de données récentes est néanmoins reconnu. Parmi les données de la littérature qui n'ont pas été révisées pour la Synthèse des connaissances, faute de temps, les évaluations économiques sont vues comme des intrants potentiellement importants à la prise de décision, même si leurs limites ont été soulignées.

Les éléments contextuels discutés au cours du Forum ont permis de comprendre à quel point le visage de la FK a changé au fil du temps. La proportion de patients adultes par exemple, qui est passée de 15 % en 1986 à 70 % en 2011, modifie les besoins en termes de services. La recherche menée au Québec et au Canada a contribué à l'évolution du diagnostic et de la prise en charge des patients ainsi qu'à l'amélioration du pronostic. La mobilisation importante du public autour de cette maladie, la contribution de FKC et l'organisation des cliniques multidisciplinaires sont vues comme des atouts. L'accent a par contre été mis sur certains aspects organisationnels du système de santé en général qui contribuent à l'errance diagnostique, dont l'absence de suivi régulier des jeunes enfants. Les participants ont souligné l'importance, pour la prise de décision, de prendre en compte à la fois les éléments contextuels et les nouveaux développements en matière de recherche. Le fait que des approches thérapeutiques corrigeant le défaut de base seraient envisageables dans un avenir assez rapproché, fait totalement inimaginable il y a une dizaine d'années, change considérablement la donne.

Plusieurs préoccupations importantes ont été exprimées à l'égard de l'offre de services actuelle. Les plus pressantes concernent les TS, pour lesquels des efforts devront être consentis, indépendamment de toute autre décision, sur le plan de la standardisation et de l'encadrement des pratiques. Des pistes de solution ont été discutées à cet effet. Certains choix techniques devront également être réévalués. La couverture de certains traitements et

services entraîne des contraintes pour les patients et les prescripteurs, en plus d'imposer un fardeau financier parfois très important aux familles. Certaines situations peuvent avoir des effets pervers et des conséquences indirectes sur le système de santé. Enfin, même si des besoins non comblés ont été recensés en ce qui a trait aux professionnels œuvrant dans les cliniques multidisciplinaires pédiatriques, les participants s'entendaient pour dire qu'au cours des prochaines années les services aux adultes vont requérir davantage d'investissements et de mobilisation en vue d'améliorer la qualité de vie pour les patients atteints de FK tout au long de leur vie.

En ce qui a trait à l'option du DN, l'organisation efficiente des services offerts aux jeunes enfants a été mentionnée comme une condition favorable à l'actualisation des bénéfices potentiels du DN. Par contre, l'enjeu de la divulgation du statut de porteur a suscité plusieurs questionnements, entre autres en raison d'incertitudes concernant les considérations éthiques et légales, mais aussi des préoccupations importantes concernant la capacité du réseau à fournir les informations et un conseil génétique appropriés. Dans cette optique, il a été suggéré de voir dans un premier temps si des preuves concluantes sur la performance du protocole biochimique TIR/PAP vont devenir disponibles. Si tel n'est pas le cas, il y aurait lieu de tirer les leçons des programmes ayant recours au protocole TIR/ADN, qui détecte nettement plus de porteurs, et de voir quelles conditions de mise en œuvre sont les plus propices et si celles-ci sont réalisables dans le contexte québécois. De manière plus large, les participants ont reconnu l'importance de considérer non seulement l'utilité potentielle d'un dépistage pour les familles des enfants atteints, mais aussi les questions de faisabilité et d'acceptabilité sous l'angle de la population invitée à participer au dépistage. À cet égard, la présentation des processus et des contraintes décisionnelles a ouvert la voie à la discussion de plusieurs critères. Si la perception de l'échéancier décisionnel a évolué et que les participants ont évoqué eux-mêmes la possibilité d'attendre des données probantes pour le protocole TIR/PAP, il n'en demeure pas moins que plusieurs ont rappelé que les changements thérapeutiques attendus d'ici cinq ou dix ans devraient considérablement accroître les bénéfices escomptés. Le développement de ces médicaments est d'ailleurs vu comme le seul élément susceptible de modifier notablement la qualité de la preuve en faveur des bénéfices du DN.

Comme en témoigne un participant, « la position dominante au début du Forum était qu'il fallait avoir le courage de décider en présence d'incertitude. À la fin, une position plus prudente reconnaissant le besoin d'examiner toutes les données pertinentes à une décision éclairée semblait dominer ». Au terme des discussions, le DN demeurerait clairement attendu autant de la part des familles de patients⁹⁰ que de la part des professionnels concernés par l'offre de services pour la FK. Toutefois, les discussions ont fait émerger une série de propositions concrètes concernant des actions pouvant être entreprises à court ou moyen terme et auxquelles divers acteurs peuvent contribuer. Ainsi a-t-on surtout insisté sur

⁹⁰ Il est à noter que FKC appuie depuis quelques années l'ajout de la FK aux programmes provinciaux de DN. Cette prise de position est d'ailleurs clairement exprimée dans un document publié en 2011 par la fondation (www.cysticfibrosis.ca/assets/files/pdf/Newborn_Screening_for_cystic_fibrosisF.pdf). On y mentionne, sans faire de références aux preuves scientifiques, que les bénéfices du DN sur la croissance et la fonction pulmonaire ainsi que les retombées favorables d'un diagnostic et d'un traitement précoces sur la fréquence des hospitalisations et sur la survie sont prouvés. FKC considère donc que le DN favorise un « meilleur départ dans la vie » pour les enfants atteints.

l'importance d'analyser de manière plus exhaustive les paramètres et les résultats des programmes mis en place ailleurs pour documenter la performance des protocoles, les coûts ainsi que les répercussions cliniques et organisationnelles. Un tel effort devrait permettre de mieux apprécier la faisabilité d'implanter un DN au Québec et de faire reposer le choix du protocole sur des bases plus solides. La clarification d'un certain nombre d'enjeux éthiques et légaux s'avère également une nécessité pour mieux apprécier l'acceptabilité des diverses modalités de dépistage, éclairer le choix du protocole et faciliter l'établissement de balises visant à maximiser les bénéfices et minimiser les risques du DN.

ANNEXE 1

LISTE DES PARTICIPANTS, PRÉSENTATEURS INVITÉS ET OBSERVATEURS

LISTE DES PARTICIPANTS, PRÉSENTATEURS INVITÉS ET OBSERVATEURS

Participants

Donald Aubin

Directeur de santé publique du Saguenay–Lac-Saint-Jean

Valérie Borde

Journaliste scientifique

Joe T. R. Clarke, M.D., Ph. D., FRCPC, FCCMG

Professeur d'enseignement clinique, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Professeur Emeritus (pédiatrie), Université de Toronto

Jocelyne Cousineau, Ph. D., FCACB

Biochimiste clinique, Laboratoire central, Centre de prélèvements et épreuves fonctionnelles

Département de biochimie, CHU Sainte-Justine

Patrick Daigneault, M.D., FRCPC

Pneumologue pédiatre, chercheur clinicien

Professeur de clinique, chef du service de pneumologie pédiatrique, codirecteur de la clinique de fibrose kystique, Centre mère-enfant du CHUQ, Université Laval

Yves Giguère, M.D., Ph. D., FRCPC

Directeur, Programme québécois du dépistage néonatal – volet sanguin

Service de biochimie, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Professeur agrégé, Département de biologie moléculaire, de biochimie médicale et de pathologie, Faculté de médecine, Université Laval

Robert Jacob

Expert en évaluation et analyse des politiques

Rachel Laframboise, M.D.

Médecin-généticien, Centre mère-enfant du CHUQ

Larry Lands, M.D., Ph. D.

Directeur de la médecine respiratoire pédiatrique, directeur de la clinique de fibrose kystique pédiatrique

Hôpital de Montréal pour enfants

Valérie Marchand, M.D., FRCPC

Pédiatre-gastroentérologue, CHU Sainte-Justine

Professeure adjointe de pédiatrie, Université de Montréal

Jacques-Édouard Marcotte, M.D., FRCPC

Professeur agrégé de clinique, chef du service de pneumologie

Directeur de la clinique de fibrose kystique pédiatrique, CHU Sainte-Justine

Clara Popa, M.D.

Directrice de la clinique de fibrose kystique pédiatrique d'Abitibi-Témiscamingue

Andréa F. Ruchon, M.D., Ph. D., FABMG, FCCMG

Laboratoire de génétique moléculaire, Hôpital de Montréal pour enfants

Julie Saucier

Présidente du conseil d'administration, Fibrose kystique Québec

Karine Sénécal, LL.M.

Attachée, Affaires universitaires

Centre de génomique et de politiques (CGP), Université McGill

David Simard

Agence de la santé et des services sociaux du Saguenay–Lac-Saint-Jean

Pierre-Alexandre Tremblay

Président, Comité provincial des adultes fibro-kystiques (CPAFK)

Présentateurs invités

André Cantin, M.D., LCMC, C.S.P.Q., FRCPC

Directeur et chercheur, Axe physiopathologie pulmonaire

Centre de recherche clinique Étienne-Le Bel du CHUS

Professeur titulaire, Service de pneumologie, Département de médecine

Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

Daniel Lefebvre

Parent d'enfants atteints de fibrose kystique

Marie Rochette, M.D.

Directrice, Direction de la prévention des maladies chroniques et des traumatismes

Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec

Observateurs

Sabrina Fortin, B. Sc., LL. M., Ph. D.

Unité de prévention clinique, Direction générale de la santé publique

Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec

Guy Roy, M.D.

Médecin responsable du dépistage, Direction de la prévention des maladies chroniques et des traumatismes

Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec

Sophie Pouliot, M. Sc.

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

Direction de l'analyse et de l'évaluation des systèmes de soins et services

Institut national de santé publique du Québec

ANNEXE 2

DÉCLARATION DE CONFLITS D'INTÉRÊTS POTENTIELS

DÉCLARATIONS DES PARTICIPANTS ET DES PRÉSENTATEURS

- Valérie Marchand déclare avoir participé au Bureau des conférenciers pour Nestlé et pour Mead Johnson. Elle a également siégé au comité aviseur de Ross et Mead Johnson.
- Jacques-Édouard Marcotte déclare avoir siégé une journée au comité aviseur de Novartis en octobre 2010.
- André Cantin déclare avoir siégé au comité aviseur de Novartis et Gilead entre 2010 et 2011 et avoir reçu des honoraires. Il déclare également avoir reçu des subventions de recherche de Fibrose kystique Canada entre 1986 et 2011.

Les autres participants, présentateurs et observateurs présents au Forum, ainsi que tous les membres du CO déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts ou relation pouvant influencer sur leur contribution.

ANNEXE 3

OUTIL D'ENTREVUE INITIALE AVEC LES INFORMATEURS CLÉS

Enjeux liés au diagnostic et à la prise en charge initiale des enfants atteints de la fibrose kystique au Québec

Nom du participant : _____

Perspective représentée : _____

Date (jj/mm/aaaa) : _____

Lieu de pratique : _____

Type d'entrevue : Face-à-face Téléphone

Disponible pour le Forum : Oui Non Incertain

DESCRIPTION DU MANDAT À L'ÉTUDE

Présenter le mandat aux participants

INTÉRÊTS ET EXPÉRIENCES

Documenter les intérêts et expériences des participants.

- Q.1 En quelques mots, pouvez-vous nous décrire votre **parcours professionnel** et vos **expériences**?
- Q.2 Selon vous, quels sont les principaux **enjeux ou problèmes** associés au diagnostic et à la prise en charge initiale des enfants atteints de la fibrose kystique au Québec?
- Q.3 Selon vous, quelles sont les **avenues possibles pour répondre à ces enjeux**? Expliquez en quoi ces options sont avantageuses. Quels sont leurs inconvénients et coûts d'opportunité (investir à cet endroit au lieu d'un autre endroit)?

AUTRES PARTICIPANTS ET INFORMATEURS CLÉS

Identifier d'autres participants et informateurs clés pour représenter les perspectives.

Huit perspectives seront représentées lors de la délibération (à lire) :

- i. **Santé publique**
 - a. Directeurs de santé publique (rural, urbain)
 - b. Épidémiologiste
- ii. **Patient et citoyen**
 - a. Représentants de patients ou de parents
 - b. Journaliste ou juge à la retraite
- iii. **Clinique**
 - a. Gastro-entérologue pédiatre
 - b. Pneumo-pédiatre
 - c. Généticien
- iv. **Gestion et laboratoire**
 - a. Responsables de programmes
 - b. Responsables de cliniques (rural, urbain)

- v. **Éthique légale**
 - a. Éthicien-juriste
- vi. **Méthodologique**
 - a. Méthodologiste – intégrateur des évidences
- vii. **Économique et politique**
 - a. Économiste de la santé
 - b. Député, ministre, sous-ministre
- viii. **Organisationnelle**
 - a. Agence de la santé et des services sociaux
 - b. Direction générale de la santé publique

Q.4 À partir de cette liste, êtes-vous en mesure de nous dire si une **perspective a été omise**?

Q.5 Quelle perspective croyez-vous être en mesure de **mieux représenter** lors du Forum délibératif?

Q.6 Pour chacune des perspectives, pouvez-vous nous dire qui serait le ou la **mieux placé pour la représenter**?

Q.7 Connaissez-vous d'autres participants potentiels avec un **point de vue différent** du vôtre qui pourrait contribuer à la délibération?

Q.8 Les régions rurales sont souvent mal représentées dans ce type de délibération. Êtes-vous en mesure de nous aider à identifier des **participants potentiels pratiquant en région rurale**?

Q.9 Quelles sont vos **attentes** envers le Forum délibératif?

CONCLUSIONS ET REMERCIEMENTS

Examiner la possibilité de reprendre contact avec eux pour agir comme informateurs clés une fois la Synthèse des connaissances plus avancée (si jugé nécessaire)

Vérifier les disponibilités des participants (si jugé nécessaire)

Q.10 Si le besoin se présente, pouvons-nous entrer en contact avec vous dans le but de **clarifier ou documenter certaines des dimensions** de la Synthèse des connaissances?

Q.11 Serez-vous en mesure de vous **libérer les 1^{er} et 2 novembre** prochain pour assister au Forum délibératif sur la fibrose kystique?

Q.12 Acceptez-vous de participer à l'évaluation du Forum délibératif planifiée pour apprécier l'impact de cette approche? Si oui, nous entrerons en contact avec vous approximativement six mois suivant la tenue Forum (mai 2012).

ANNEXE 4
LA PROGRAMMATION

Programme des deux journées de délibération du FORUM

MARDI 1^{er} NOVEMBRE 2011

Enregistrement des participants	8 h 00
Mot de bienvenue, déroulement du FORUM et de la journée	8 h 30
Tour de table	8 h 40
<i>Présentation, « Évolution de la fibrose kystique au Québec »</i>	9 h 00
<i>Période de questions</i>	9 h 15
État des connaissances et contexte actuel : diagnostic et prise en charge	9 h 30
Pause	10 h 45
État des connaissances et contexte actuel : dépistage néonatal	11 h 00
Lunch	12 h 00
<i>Table ronde, « Parcours du patient et des parents, services, soins de santé et qualité de vie »</i>	13 h 00
<i>Période de questions</i>	13 h 15
Enjeux et délibérations : diagnostic et prise en charge	13 h 30
Pause	15 h 15
Enjeux et délibérations : diagnostic et prise en charge	15 h 30
Fin de la 1 ^{re} journée de délibération	17 h 15
Prise de photo	17 h 15 – 17 h 30
<i>* Pour les intéressés, des réservations seront faites pour dîner à l'extérieur.</i>	
Départ du hall de l'hôtel	19 h 00

MERCREDI 2 NOVEMBRE 2011

Déroulement de la journée	8 h 30
Retour sur la journée précédente et synthèse	8 h 35
Enjeux et délibérations : dépistage néonatal	9 h 05
Pause	10 h 30
Enjeux et délibérations : dépistage néonatal	10 h 45
<i>Présentation, « Programmes de dépistage, contraintes gouvernementales et considérations décisionnelles »</i>	12 h 00
<i>Période de questions</i>	12 h 15
Lunch	12 h 30
Options, enjeux et défis	13 h 30
Mot de la fin	16 h 00
Fin du Forum délibératif	16 h 15

** Un service de limousine sera offert à ceux qui devront partir aussitôt le Forum délibératif terminé.*

*Institut national
de santé publique*

Québec

