

## 6

## Tests génétiques chez l'enfant

Outils de la génétique médicale, les tests génétiques ne sont pas des examens biologiques communs. Ils exigent, dans leurs indications comme dans l'analyse et la divulgation de leurs résultats, des principes relevant du domaine de l'éthique et du juridique.

Idéalement, la pratique d'un test génétique implique trois conditions préalables : une information précise du sujet, la garantie de son libre choix et le recueil de son consentement. Or, aucun de ces trois prérequis n'est possible chez l'enfant qui dépend, pour cela, totalement de ses parents. Les tests génétiques en pédiatrie, concernent non seulement l'enfant né mais aussi l'enfant à naître (McConkie-Rosell et Spiridigliozzi, 2004).

Les particularités des tests génétiques chez l'enfant seront abordées selon les différentes séquences de la vie, en remontant le temps pour aller du plus simple au plus compliqué quant aux questions qu'elles posent, actuellement ou dans un proche avenir, et aux réponses qu'on peut apporter.

Les tests génétiques effectués chez un enfant (nouveau-né, nourrisson, enfant ou adolescent) présentant des symptômes évocateurs d'une affection génétique sont des tests à visée diagnostique. Même s'ils font appel à une technologie de type génétique moléculaire ou cytogénétique, il est évident qu'ils ne posent pas de problème éthique particulier, puisqu'ils vont permettre de confirmer, affirmer ou affiner un diagnostic que la clinique évoquait.

Les tests génétiques peuvent être effectués en période néonatale dans le cadre d'un dépistage systématique chez un enfant a priori normal, mais qui peut devenir éventuellement malade s'il est porteur du gène de telle ou telle maladie en 1 ou 2 exemplaires selon qu'il s'agit d'une maladie dominante ou récessive. Ces tests de dépistage peuvent utiliser une technologie génétique (recherche directe de telle ou telle mutation du gène considéré) ou purement chimique, par exemple le dosage de la phénylalanine qui permet de dépister une maladie héréditaire, telle que la phénylcétonurie (PCU), mais aussi de repérer des hétérozygotes, avec par exemple l'électrophorèse de l'hémoglobine (drépanocytose). Un certain nombre de maladies héréditaires font déjà partie de divers programmes de dépistage néonatal (DNN) ; se pose alors la question de l'extension de ces programmes à d'autres maladies, plus rares, ou de révélation tardive (Ross, 2002), ou sans réel traitement

radical. La technologie actuelle, et a fortiori à venir, permet ou va permettre de réaliser une véritable cartographie des gènes dès la naissance, le « *genetic profiling* » des anglo-saxons (*Human Genetics Commission*, 2005). Ceci pose des questions économiques, juridiques mais surtout éthiques.

Les tests génétiques effectués avant la naissance seront abordés au chapitre suivant. Il est bien sûr impossible d'aborder dans ces deux chapitres toutes les maladies génétiques, que l'on peut dépister et diagnostiquer actuellement chez l'enfant (McLean, 1995 ; Burke, 2002 ; Grody, 2003 ; Khoury et coll., 2003). La liste deviendrait rapidement obsolète tant leur nombre ne cesse de croître à un rythme quasi-exponentiel (Delpech, 2003). La mucoviscidose servira de fil conducteur et permettra d'illustrer nos propos en termes de diagnostic, dépistage, prévention et même dans le domaine de la médecine prédictive (Bonham et coll., 2003). D'autres maladies serviront d'exemple spécifique pour chaque étape de la vie.

## Tests génétiques chez un enfant malade

Chez un enfant, lorsque le diagnostic d'une maladie génétique est évoqué sur des symptômes cliniques, il peut être confirmé par la mise en évidence de l'anomalie moléculaire ou cytogénétique en cause. Cette recherche s'intègre alors dans le bilan d'exploration de la maladie, au même titre que n'importe quel autre examen. Le test génétique est prescrit car il apporte des bénéfices à l'enfant et à sa famille.

Tout d'abord, il permet d'obtenir une certitude diagnostique qui évite le doute et l'errance des parents. Un résultat biologique, avec sa caution scientifique, est souvent considéré comme plus fiable qu'une impression clinique (Malzac, 2002). Dans certaines situations, il se substitue à des explorations invasives et douloureuses, par exemple une biopsie musculaire dans l'amyotrophie spinale infantile.

Le test génétique permet d'envisager la possibilité d'une prise en charge adaptée même s'il n'y a pas de traitement. Ainsi par exemple, dans le syndrome de Willi-Prader, les parents et les soignants seront informés du risque d'obésité majeure à partir de l'âge de 3 ans, donc de la nécessité de la prévenir par un régime alimentaire strict.

Une fois le diagnostic moléculaire posé avec précision, un conseil génétique peut être proposé aux apparentés, en particulier aux parents. Un diagnostic prénatal (DPN) sera alors possible pour une grossesse ultérieure.

Dans la mucoviscidose, la recherche des mutations du gène *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*) permet de confirmer un diagnostic qui avait été posé avec la positivité du test de la sueur (TS) et également de donner des renseignements sur une éventuelle corrélation

clinico-génétique (McKone et coll., 2003 ; Braun et coll., 2005). Plus de 1 100 mutations sont enregistrées en juillet 2006 par le *Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium*<sup>16</sup>. Leur mécanisme moléculaire est varié : substitution ou insertion de nucléotides, micro ou macro délétion aboutissant à des mutations faux-sens, non-sens, des décalages du cadre de lecture ou des modifications du site d'épissage. Pour tenter d'établir une corrélation génotype/phénotype, les mutations ont été regroupées en six classes selon l'anomalie engendrée sur la protéine CFTR. Ces classes sont définies sur la base de données obtenues par l'étude de mutants CFTR *in vitro* (Rowntree et Harris, 2003 ; Braun et coll., 2005). La mutation est dite sévère si aucune protéine CFTR fonctionnelle n'est produite (classes I, II, III), modérée ou « *mild* » le cas échéant (classes IV, V, VI). En cas d'hétérozygotie composite, les mutations modérées s'expriment de façon dominante par rapport aux mutations sévères (Kulczycki et coll., 2003).

La corrélation clinico-génétique n'est pas absolue et l'expression phénotypique de la maladie peut être différente chez des patients alors que leurs mutations sont identiques. Outre des facteurs environnementaux, interviennent des gènes dits modificateurs, principalement impliqués dans la réponse immunitaire et la réaction inflammatoire (Hull et Thomson, 1998 ; Acton et Wilmot, 2001 ; Braun et coll., 2005 ; Corvol et coll., 2006 ; Stanke et coll., 2006), et des gènes polyvariants. L'expression phénotypique de la mutation faux-sens R117H est associée au variant polythymidique de l'intron 8 (IVS8-nT) sur le même allèle (position *cis*) (Massie et coll., 1999). En présence de l'allèle 5T, l'expression phénotypique est typiquement une mucoviscidose suffisante pancréatique ; avec l'allèle 7T, elle est soit asymptomatique (notamment chez la femme), soit associée à une stérilité par agénésie bilatérale des canaux déférents (ABCD) chez l'homme. L'allèle 5T se comporte comme une véritable mutation délétère mais les porteurs de l'allèle 7T ne sont pas toujours indemnes de symptômes respiratoires.

La découverte du gène *CFTR* a ainsi permis de poser des diagnostics de mucoviscidose avec des symptômes modérés à révélation tardive chez l'adulte, certains ayant même des TS négatifs (Stewart et coll., 1995 ; Sermet-Gaudelus et coll., 2000). On avait déjà décrit des mucoviscidoses authentiques à TS négatif (Sarsfield et Davies, 1975), et la biologie moléculaire est venue conforter le diagnostic.

Il a fallu dès lors redéfinir le concept de mucoviscidose, d'autant qu'il est apparu que des patients porteurs de deux mutations CFTR n'avaient pas forcément cette maladie mais d'autres pathologies. Les critères utilisés à ce jour ont été définis lors d'une conférence de consensus américaine (Rosenstein et Cutting, 1998) : le diagnostic de mucoviscidose est retenu si le patient

16. *Cystic fibrosis mutation database* : [www3.genet.sickkids.on.ca/cftr](http://www3.genet.sickkids.on.ca/cftr)

présente un des signes cliniques évocateurs de la maladie ou un cas dans la fratrie ou un DNN positif, associé à la démonstration d'une anomalie liée au dysfonctionnement de la protéine CFTR (TS positif à au moins deux reprises ou présence de deux mutations du gène *CFTR* ou différence de potentiel nasal [DDPN] positive). Les patients sont classés en sujets « sains » ou « atteints » de façon plus ou moins sévère. Mais face au nombre sans cesse croissant de mucoviscidoses atypiques, plusieurs auteurs ont proposé une autre classification (Bush et Wallis, 2000 ; Boyle, 2003) :

- sujets sains ;
- sujets « *pre-Cystic Fibrosis* (CF) » : ces patients ont des marqueurs génétiques (deux mutations *CFTR*), électriques (DDPN anormale) ou biochimiques (TS anormal) compatibles avec le diagnostic de mucoviscidose, mais ils sont asymptomatiques ;
- sujets présentant une forme infraclinique, dite « *subclinical CF* », chez lesquels des examens complémentaires ne détectent qu'une atteinte très modérée de un ou plusieurs organes, dont le retentissement fonctionnel est nul. L'un de leurs marqueurs est également positif.

Pour ces deux groupes (*pre-Cystic Fibrosis* et *subclinical Cystic Fibrosis*), une surveillance rigoureuse s'impose car il existe un risque d'évolution vers « la mucoviscidose maladie » qui reste imprévisible.

- sujets atteints de mucoviscidose qui expriment des signes de la maladie, avec ou sans signe de dysfonctionnement de *CFTR* ; dans ce dernier cas, les principaux diagnostics différentiels doivent être écartés avant de retenir le diagnostic. Deux sous-groupes sont distingués en fonction de la clinique et du TS : la mucoviscidose classique où le TS est positif et la mucoviscidose atypique (2 % des cas) avec un TS normal ou intermédiaire ;
- sujets ayant une pathologie apparentée à la mucoviscidose ou « *CFTR-related disease* », par exemple l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA), la rhino-sinusite chronique et la dilatation des bronches (DDB) idiopathique (Noone et Knowles, 2001). Ces pathologies sont d'origine multifactorielle, mais les malades sont plus souvent porteurs d'une mutation *CFTR* que la population générale.

Avec l'exemple de la mucoviscidose, on voit que la biologie moléculaire a permis d'élargir le champ diagnostique de la maladie, mettant une étiquette sur des symptômes jusque-là mal compris, mais, elle complexifie les messages à transmettre aux familles.

## Dépistage néonatal

L'histoire du DNN systématique, à partir de taches de sang séché sur papier buvard, remonte à 1963 avec le test permettant de dépister la PCU, le test de Guthrie réalisé à trois jours de vie. Ce test permet de doser la phénylalanine

dans le sang et donc son élévation, particulièrement toxique pour le développement cérébral de l'enfant. La PCU, maladie héréditaire, de transmission autosomique récessive, devenait la première arriération mentale évitable grâce à l'établissement précoce d'un régime spécifique pauvre en phénylalanine à un stade présymptomatique, permettant ainsi à des enfants de rester normaux. Le DNN au moyen de gouttes de sang s'est généralisé à d'autres maladies (Farriaux, 2004).

Les programmes de DNN sont très variables selon les pays, les régions, provinces ou états américains (Hiller et coll., 1997 ; Farrell MH et coll., 2001 ; Kaye et coll., 2001 ; GAO, 2003 ; Saxena, 2003). Dès 1968, il est apparu nécessaire d'établir des critères auxquels devrait satisfaire tout dépistage systématique destiné à l'ensemble des nouveau-nés. Ce sont les dix critères de Wilson et Jungner (1968) qui définissent les conditions de dépistage d'une maladie :

- elle doit correspondre à un problème important de santé publique ;
- le dépistage doit conduire à un traitement efficace ;
- être validable par des tests spécifiques ;
- être effectué à un stade présymptomatique ;
- être réalisable par une méthode fiable comportant peu de faux-positifs et de faux-négatifs ;
- être accepté de la population ;
- la pathologie doit correspondre à une maladie connue et bien comprise ;
- le dépistage doit comporter un bon rapport coût-bénéfice ;
- être accompagné d'un protocole thérapeutique précis ;
- être pérenne.

En 1989, la conférence internationale de consensus de la Sapinière au Québec a repris, pour l'essentiel, ces critères en y associant la nécessité d'une information suffisante des familles, une confidentialité des résultats individuels et en insistant sur le fait que tout dépistage devait apporter un réel bénéfice pour le nouveau-né lui-même. En 1998, le *National Screening Committee* (NSC) britannique a affiné encore plus ces critères mais sans en modifier les principes fondamentaux originels (Farriaux, 2004). Il en est de même en 2004 lorsque Rhead et Irons indiquent que les principes majeurs gouvernant le DNN ont peu changé :

- exhaustivité ;
- pathologies non identifiables cliniquement et conduisant spontanément à des dommages irréversibles ;
- pathologies pour lesquelles on dispose de traitements efficaces.

À ces principes majeurs s'ajoutent cinq autres critères :

- prévalence suffisante ;
- recueil simple de l'échantillon biologique nécessaire ;
- test assez simple, reproductible, comportant peu de faux-positifs et de faux-négatifs ;

- rapport bénéfice/coût élevé ;
- suivi adéquat pour un diagnostic et un traitement efficaces.

En mars 2005, l'*Human Genetics Commission* (HGC) et le *National Screening Committee* (NSC) britanniques ont repris l'ensemble de ces principes pour la mise en route d'un programme de DNN, en les détaillant et en les regroupant en 20 critères (HGC, 2005).

Bien que le consentement parental explicite ne soit pas nécessaire pour le dépistage des nouveau-nés effectué dans le cadre d'une action de santé publique, les différents programmes mis en place soulignent toutefois la nécessité d'éduquer le public et d'avoir en place un système qui informe les parents sur les conséquences possibles de leur choix de ne pas participer au programme de DNN. En France, c'est pratiquement 100 % des nouveau-nés qui bénéficient d'un tel dépistage, alors que celui-ci n'est pas obligatoire (Farriaux, 2004).

La PCU et l'hypothyroïdie congénitale (HC) répondent bien à tous aux critères énoncés plus haut et sont inclus dans tous les programmes de DNN systématique des pays industrialisés. En France, plus de 27 millions de nouveau-nés ont bénéficié du DNN de la PCU depuis 1967 avec 1 573 diagnostics de PCU classiques ou atypiques, soit une fréquence de 1/17 292. Pour l'HC, dépistée depuis 1978, 5 786 diagnostics ont été portés pour 20,6 millions de nouveau-nés testés, soit une fréquence de 1/3 558 (AFDPHE, 2005).

Cependant, des entorses à ces critères de DNN sont apparues du fait des progrès technologiques (biologie moléculaire, spectrométrie de masse) et des acquisitions médicales (par exemple, amélioration de la prise en charge des enfants atteints de mucoviscidose), voire à la demande des populations. La liste des maladies pouvant être dès maintenant dépistées en période néonatale devient importante (McLean, 1995 ; Levy et Albers, 2000 ; Burke, 2002 ; Grody, 2003 ; Khoury et coll., 2003 ; Comeau et coll., 2004a) et doit être mise à jour (Therrell, 2001 ; Arnos, 2003 ; Huppke et coll., 2003 ; Sinsheimer et coll., 2003 ; Carlson, 2004 ; Chan et Puck, 2005 ; Gelb et coll., 2006).

Il importe dès lors de rappeler pour chaque maladie la finalité même du DNN, à savoir un bénéfice pour l'enfant lui-même.

D'autres critères se sont également ajoutés pour un dépistage en population (Grody, 2003) :

- maladie suffisamment fréquente ;
- suffisamment grave ;
- avec un nombre gérable de mutations prédominantes ;
- à pénétrance élevée ;
- avec une histoire naturelle bien connue ;

- pouvant bénéficier d'interventions préventives ou d'une surveillance effective ;
- avec une détection des mutations relativement peu onéreuse ;
- ayant un dépistage acceptable par la population ;
- avec une infrastructure en place pour les programmes d'éducation pré- et post-test.

Trois sujets vont servir d'exemple pour illustrer la problématique actuelle et future du DNN : l'extension du DNN à de nombreuses maladies grâce, notamment, à la spectrométrie de masse, le DNN de la mucoviscidose, qui pose encore le problème de son utilité, et le DNN de l'hémochromatose héréditaire, qui illustre la question de la médecine prédictive.

### Aspects techniques et éthiques de l'extension du DNN

Dans le programme français de DNN, ont été ajoutées la drépanocytose, l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) et en 2002 la mucoviscidose. Le dépistage de la drépanocytose a été mis en route d'abord en Guadeloupe et en Martinique dans les années 1980, puis en métropole en 1995 sur les seules populations à risque lorsque les deux parents étaient originaires des pays où le gène de la drépanocytose est particulièrement fréquent. Un million-huit-cent-quarante-mille nouveau-nés ont ainsi été testés, et 2 747 syndromes drépanocytaires majeurs dépistés soit 1/669 (AFDPHE, 2005). Le problème soulevé par ce dépistage est qu'il révélait pour la première fois des sujets hétérozygotes non malades. Pour l'HCS, sur 8,8 millions de nouveau-nés testés depuis 1995, 574 malades ont été diagnostiqués soit 1/15 306 (Association française de dépistage et de prévention des handicaps de l'enfant, 2005).

Certaines maladies métaboliques sont dépistées systématiquement dans certains pays. La galactosémie congénitale est dépistée dans les 50 états américains. Son dépistage a été écarté du programme français de DNN en raison de la précocité des signes cliniques évocateurs. La leucinosé a été rejetée en raison de signes caractéristiques (odeur pathognomonique) et de son extrême rareté (1/300 000 naissances).

En Nouvelle-Angleterre, on a augmenté le nombre de maladies dépistées, même rarissimes ; par exemple, la galactosémie (1/100 000), l'homocystinurie (1/500 000), le déficit en biotidase (1/42 000). Le nombre de maladies dépistées est passé de 9 à 30 entre 1999 et 2003 permettant ainsi d'augmenter de 31 % le nombre d'enfants malades dépistés. Si tous les États américains faisaient de même, on pourrait augmenter de 45 % le nombre de malades dépistés (Comeau et coll., 2004a).

Quelle conduite à tenir face au DNN de demain ? Faire tout ce qui est réalisable ? Faire ce qui est demandé par le patient ? Faire même ce qui est très



(trop) coûteux ? Faire sans réellement informer ? Faire sans réel bénéfice pour l'individu ? Il est bien évident que toutes ces questions doivent donner lieu à des réponses adaptées et qu'aucune position ne peut être dogmatique. Par exemple, dans certains pays et dans une région française, le DNN de la myopathie de Duchenne, maladie hors de portée d'un traitement efficace, a été initié dans le but de limiter le risque d'une nouvelle grossesse avec fœtus atteint, avant l'apparition des signes évocateurs chez l'aîné malade. Le DNN de cette maladie qui ne comporte aucun bénéfice pour le nouveau-né lui-même et dont l'effet préventif espéré ne s'est pas vérifié, a été abandonné dans la plupart des cas. Néanmoins, l'association des familles de malades fait remarquer qu'un diagnostic précoce présymptomatique permettrait de planifier leur mode de vie (par exemple éviter d'acheter une maison à étages).

L'avancée majeure récente correspond à la mise au point de la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS), technique permettant d'identifier, sur de très petits échantillons de liquide biologique (et donc le papier buvard dit de Guthrie du DNN), des quantités très faibles d'un grand nombre de métabolites. Les appareillages avec détecteur de type « *isospray ionization* », ESI-MS/MS, et les dosages par dilution isotopique ont permis une adaptation au DNN de masse et le dépistage de plus de 30 maladies différentes. Nul doute que, si les « inventeurs » du DNN avaient à se prononcer aujourd'hui, ils seraient favorables au dépistage par MS/MS. Ainsi, Guthrie cherchait à mettre au point un « multi-test » bactériologique en couplant inhibiteurs multiples et souches bactériennes différentes (1968) pour en élargir le champ à des aminoacidopathies autres que la PCU (Vidailhet, 2005). Lévy et Albers (2000) associaient au test sanguin la chromatographie des urines dans le même but, malgré les problèmes logistiques (deux opérations successives). Pour ces auteurs, l'apparition de la méthodologie MS/MS, qui fait passer de la situation « 1 test-1 maladie » à « 1 test-30 maladies » (sans compter les variantes) répond à l'objection « pourquoi le coût d'un test supplémentaire pour une maladie aussi rare », comme pour la leucinoïse ou les homocystinuries. Ils ajoutent à cet intérêt la diminution attendue des faux-positifs pour la PCU qui passerait de 1,5 % à 0,26 % (Lévy et Albers, 2000 ; Lukacs et Santer, 2006). On peut y ajouter le bénéfice dans l'HCS grâce à l'utilisation du rapport 17OHP/cortisol améliorant la spécificité du dépistage en diminuant la fréquence des faux-positifs, relativement nombreux chez les prématurés (3 pour 1 000) (Vidailhet, 2005). La spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) est recommandée et déjà utilisée dans différents États américains (*American College of Medical Genetics* et coll., 2000 ; *Centers for Disease Control and prevention*, 2001 ; Feuchtbaum et coll., 2006a et b ; Frazier et coll., 2006 ; Garg et Dasouki, 2006 ; Marsden et coll., 2006) ou en Australie (Wilcken et coll., 2000 et 2003 ; Wilcken et Wiley, 2001), avec quelques expériences locales européennes (Dionisi-Vici et coll., 2006 ; Lindner et coll., 2006). L'*American College of Medical Genetics* recommande en 2005 d'inclure 29 maladies dans les programmes de DNN (Natowicz, 2005) :



- erreurs du métabolisme des acides organiques (acidémie isovalérique, acidurie glutarique de type I, acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique, déficit en carboxylase multiple, acidémie méthylmalonique sous sa forme mutase déficiente, déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase, acidémie méthylmalonique formes Cbl A et Cbl B, acidémie propionique, déficit en bêta-cétothiolase) ;
- erreurs du métabolisme des acides gras (déficits de déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne, à très longue chaîne, en déshydrogénases des hydroxyl-CoA à longue chaîne, déficit en protéine trifonctionnelle, déficit en carnitine) ;
- erreurs du métabolisme des acides aminés (phénylcétonurie, maladie du sirop d'érable, homocystinurie, citrullinémie, acidémie argininosuccinique, tyrosinémie de type 1), hémoglobinopathies (drépanocytose, bêta-thalassémie, hémoglobine SC) ;
- autres anomalies (HC, déficit en biotidase, HCS, galactosémie, surdité congénitale, mucoviscidose).

Les américains estiment actuellement que les bénéfices attendus par la MS/MS dépassent le coût induit par cette technique (Feuchtbaum et Cunningham, 2006). Les Pays-Bas ont pris la décision d'étendre le DNN de 3 à 17 maladies au 1<sup>er</sup> janvier 2007 (*International Society of Neonatal Screening*, 2005).

En France où le DNN systématique concerne environ 800 000 nouveau-nés par an, la méthodologie MS/MS permettrait de dépister le déficit en MCAD (*medium-chain acyl-CoA deshydrogenase*) (1/17 000 à 1/20 000 en Europe du Nord), s'exprimant par des crises de décompensation sévères rapidement mortelles, parfois dans un tableau de syndrome de Reye, favorisées par une infection ou un jeûne prolongé (Nennstiel-Ratzel et coll., 2005). Son DNN permet de prévenir ou de traiter efficacement de tels accidents. Il a déjà été introduit dans divers programmes (Hannon et coll., 2003 ; Venditti et coll., 2003 ; Comeau et coll., 2004a ; Dott et coll., 2004 ; Maier et coll., 2005 ; Frazier et coll., 2006 ; Grosse et coll., 2006 ; Rhead, 2006).

La position anglaise est en faveur d'un dépistage du déficit en MCAD par la méthodologie MS/MS, mais pas pour les autres erreurs innées du métabolisme (Pollitt, 2006). Les études coût-efficacité montrent que cette technologie n'est pas justifiée pour la seule PCU, mais qu'elle devient économiquement rentable si on ajoute le déficit en MCAD. Bien que le coût supplémentaire pour dépister d'autres maladies par spectrométrie MS/MS soit relativement marginal, il n'y a pas de justification à étendre le DNN à ces autres maladies. Il est donc suggéré de faire des programmes de recherche sur l'efficacité à long terme des stratégies thérapeutiques (avec les effets adverses secondaires liés à un dépistage précoce) avant de généraliser le dépistage par spectrométrie MS/MS à toutes les erreurs innées du métabolisme (Pandor et coll., 2004).

À côté de ses avantages, le dépistage systématique par spectrométrie MS/MS comporte de nombreux aspects négatifs dont l'impact ne peut être mesuré quand on s'adresse à l'ensemble d'une population :

- défaut de dépistage des maladies les plus fréquentes du cycle de l'urée : ornithine carbamyl transférase (OCT), carbamoyl phosphate synthétase (CPS) ;
- dépistage de maladies sévères pour lesquelles n'existe aujourd'hui aucun traitement efficace, comme l'hyperglycinémie sans cétose, ou pour lesquelles les prises en charge les plus attentives et les plus lourdes ne mettent pas à l'abri de décompensations brutales souvent mortelles, comme dans l'acidémie méthylmalonique, l'acidémie propanique, dont le pronostic reste catastrophique ;
- dépistage de maladies métaboliques « bénignes » comme certaines acidémies méthylmaloniques, certaines bêta-méthylcrotonylglycinuries (Wilcken, 2003a), les déficits en déshydrogénases des acides gras à chaîne courte (Ribes et coll., 1998), certaines formes « modérées » asymptomatiques de déficits multiples en carboxylases (Rhead et Irons, 2004) ou de déficit en MCAD avec des mutations différentes de la mutation A985G habituellement observée dans les formes sévères symptomatiques (Andresen et coll., 2001).

Le dépistage par la spectrométrie MS/MS ne met pas à l'abri de l'identification de faux-positifs et il faudra gérer le stress parental consécutif (Gurian et coll., 2006) et de faux-négatifs (Frazier et coll., 2006). Ainsi, pour l'acidémie méthylmalonique, la valeur du seuil C3/C2 utilisé pour le dépistage est difficile à fixer : trop bas, il est source d'un grand nombre de faux-positifs, trop élevé, il est cause de faux-négatifs. Des délais trop longs, des conditions de transport ou de conservations défectueuses altèrent vite certaines molécules comme l'acétylcarnitine (C2) ou la méthionine, sources d'erreurs (Vidailhet, 2005).

De nouvelles technologies, dites multiplex, permettent de doser des enzymes lysosomiales de maladies de surcharge à partir des gouttes de sang séché du papier buvard utilisés pour la spectrométrie de masse. Certaines de ces maladies (Fabry, Gaucher, Hürler, Krabbe, Niemann-Pick A et B, Pompe) peuvent maintenant bénéficier de nouveaux traitements et pourraient ainsi bénéficier d'une prise en charge précoce (Fletcher, 2006 ; Gelb et coll., 2006). Tout ceci montre que la méthodologie MS/MS éloigne des critères de Wilson ou du consensus de la Sapinière, qui limitent le dépistage aux maladies bien connues, d'évolution sévère, accessibles à un traitement très efficace prévenant cette évolution et ayant une fréquence suffisante pour justifier l'effort financier nécessaire. Les problèmes éthiques et humains posés par le dépistage de nouveau-nés ayant une anomalie métabolique ne correspondant pas à une pathologie clinique ou de nouveau-nés pour lesquels le dépistage n'amène à aucune proposition thérapeutique satisfaisante doivent être soulignés.

À ces aspects médicaux et éthiques essentiels s'ajoutent des problèmes organisationnels majeurs. Le coût très élevé des spectromètres de masse en tandem, la nécessité de disposer de ce matériel en double pour être assuré d'un dépistage en continu, le personnel hautement qualifié indispensable (ingénieurs, biochimistes, spécialistes des pathologies métaboliques, techniciens) imposent d'en optimiser le rendement. On peut estimer à 4 ou 5 le nombre de centres nécessaires pour la France par exemple. Actuellement, le dépistage est réalisé dans 20 laboratoires correspondant à 20 régions. Ce dispositif, fédéré par l'Association française de dépistage et de prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE) et financé par la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts), permet d'être au plus près des maternités et donc des nouveau-nés qui bénéficient du DNN, des circuits d'aval qui prendront en charge le nouveau-né potentiellement malade, et ainsi d'être très réactif (une HCS doit être dépistée avant la déshydratation aiguë, souvent mortelle, survenant la deuxième semaine de vie). Il en sera de même pour plusieurs maladies du métabolisme repérées par la méthodologie MS/MS (Farriaux, 2004). Une organisation trop centralisée autour de 4 ou 5 laboratoires, qui devront également prendre en charge, avec les techniques actuelles (radio-immunologie, fluorimétrie) le dépistage de l'HC, de la mucoviscidose et de la drépanocytose non accessibles à la spectrométrie MS/MS, risque d'allonger les délais de prise en charge des nouveau-nés malades, ce qui ira à l'encontre du but initialement prévu. Un tel changement de cap, avec toutes les modifications qui s'en suivraient, mérite, en tout état de cause, d'être bien réfléchi (Vidailhet, 2005).

Dans tous les cas, l'extension du DNN à d'autres maladies doit obligatoirement être accompagnée d'une information claire, précise, compréhensible et approuvée par des professionnels de la santé, des associations de malades, des représentants de la société civile... (Hiller et coll., 1997 ; *Newborn Screening Task Force* et *American Academy of Pediatrics*, 2000 ; *American Academy of Pediatrics*, 2001 ; Farrell MH et coll., 2001 ; McCabe et coll., 2002 ; Twomey, 2002 ; Holtzman, 2003 ; Therrell, 2003a et b ; Wilcken, 2003a ; Laberge et coll., 2004 ; Roscam Abbing, 2004 ; Sewell et coll., 2004 ; Huang et coll., 2005 ; Arnold et coll., 2006 ; Davis et coll., 2006 ; Green et coll., 2006 ; Mann et coll., 2006). Les pédiatres américains, interrogés sur une éventuelle extension du DNN, sont favorables au dépistage pour les enfants à risque mais s'opposent à l'extension du dépistage si les maladies dépistées ne répondent pas aux critères de Wilson (Acharya et coll., 2005). Par ailleurs, d'autres dépistages sont réalisés et en voie de généralisation pour des affections fréquentes, sans utiliser une méthodologie biologique, tel le dépistage néonatal de la surdité (Declau et coll., 2005 ; Morton et Nance, 2006 ; Uus et Bamford, 2006).

Il convient de s'assurer que la prise en charge de maladies aussi rares et spécifiques soit confiée à des spécialistes en nombre suffisant (*American Academy of Pediatrics*, 2001 ; Waisbren et coll., 2003 ; Comeau et coll.,

2004a ; Frazier et coll., 2006). Enfin, il est nécessaire de faire des études randomisées pour évaluer le suivi d'un programme de DNM (Wilcken, 2003b).

### **Dépistage néonatal de la mucoviscidose (DNM)**

Le DNM constitue une entorse relative aux critères de Wilson et Jungner sur le point suivant, à savoir une pathologie pour laquelle le dépistage doit conduire à un traitement efficace, laissant sous-entendre que le traitement permettrait au nouveau-né d'être normal. Or s'il n'y a pas de traitement spécifique de la mucoviscidose, l'utilité d'un dépistage s'appuie de plus en plus sur de solides arguments médicaux (Farriaux, 2004).

Cela fait près de 40 ans que le DNM a débuté ; tout d'abord avec la possibilité d'un test de dépistage par dosage de l'albumine méconiale (BM test), puis le dosage de la trypsine immunoréactive (TIR) sanguine sur papier buvard, utilisé de façon courante (après sa mise au point par Crossley et ses collaborateurs en 1979) dans un dépistage en deux temps (contrôle du dosage de TIR 3 semaines après un premier dosage élevé). Depuis 1989, l'analyse du gène *CFTR* et de ses mutations est devenue réalisable. Lorsque le taux de la TIR dépasse un certain seuil, le dépistage associe une analyse des principales mutations du gène *CFTR*. Cette analyse du gène nécessite au préalable le consentement écrit et éclairé des parents comme le spécifie la loi (Décret n° 2000-570 du 23 Juin 2000) (Dhondt, 2005). Cette nouvelle procédure associant la biologie moléculaire a permis d'augmenter la spécificité du dépistage et de diminuer le nombre de faux-positifs ; seuls 0,5 % des nouveau-nés sont ainsi concernés. Le test couplé TIR-ADN s'est imposé dans tous les programmes de dépistage. La recherche des mutations du gène *CFTR* se limite parfois à la mutation F508, la plus fréquente, mais le plus souvent utilise des kits de 20, 30 voire 50 mutations recouvrant plus de 90 % des mutations les plus fréquemment représentées et variables selon les pays (Scotet et coll., 2000a ; Bobadilla 2002a et b ; Wilcken et Wiley, 2003 ; CDC et coll., 2004 ; Comeau et coll., 2004b ; Parad et Comeau, 2005 ; Rock et coll., 2005 ; Roussey et Deneuve, 2005 ; Sontag et coll., 2005).

Si la technique du DNM est bien au point, son principe fait encore l'objet de discussions. En effet, les meilleures courbes actuarielles de survie se trouvent dans des pays (Danemark, Suède, Canada) où le DNM n'est pas réalisé. Ces pays estiment en effet que la qualité de la prise en charge et la précocité du diagnostic, à compter des premières manifestations cliniques, sont les éléments primordiaux du pronostic. La Suède se pose néanmoins la question de l'introduction du DNM en raison de l'élévation de l'âge médian du diagnostic ces dernières années : il était de 10 mois de 1966-1995, il est passé à 24 mois entre 1996 et 1998 ; seulement 51 % des diagnostics sont effectués avant l'âge de 1 an (Roussey et Deneuve, 2005). Des provinces canadiennes viennent d'introduire le DNM (communication personnelle).

Le DNM a toujours fait l'objet de nombreux débats partagés entre les bénéfiques et les inconvénients (Bonham et coll., 2003 ; Farrell et Farrell, 2003 ; Wagener et coll., 2003 ; Wilfond et coll., 2005). La question s'oriente aujourd'hui sur comment faire ce dépistage (Dankert-Roelse et Meerman, 1997 ; Farrell, 2004 ; Campbell et White, 2005 ; Farrell et coll., 2005). Les *Centers for Disease Control and prevention* (CDC) viennent de prendre clairement position pour l'étendre à tous les États américains (CDC et coll., 2004 ; Green et coll., 2004 ; Therrell et coll., 2005 ; Wilfond et Gollust 2005).

Dès 2002, après quelques expériences régionales, notamment en Normandie (Brouard et coll., 2001) et en Bretagne (Scotet et coll., 2000b), la France est devenue le premier pays au monde à réaliser ce dépistage pour l'ensemble de sa population (Farriaux et coll., 2003). D'autres pays (Autriche, Belgique, Espagne, Italie, Pays-Bas, Pologne) recommande ce dépistage depuis plus ou moins longtemps, parfois dans une zone plus restreinte (régions, États, provinces voire villes) (Southern et Littlewood, 2003 ; Dankert-Roelse et Mérelle, 2005). L'Australie et la Nouvelle-Zélande dépistent 92 % de leurs nouveau-nés alors que le Royaume-Uni ne le fait que pour 22 % (Roussey et Deneuve, 2005).

De nombreuses études ont été réalisées pour montrer l'utilité du DNM. Il s'agit le plus souvent d'études observationnelles critiquables sur le plan méthodologique (Roussey et Deneuve, 2005) : soit parce que les comparaisons (avant et après dépistage) ont lieu à des périodes différentes, même si les années sont proches, les traitements pouvant évoluer ; soit parce que les enfants ne sont pas suivis dans le même centre, même si les protocoles de prise en charge sont communs. Elles sont généralement en faveur du DNM, certaines montrant un avantage nutritionnel et/ou respiratoire (Mastella et coll., 2001 ; Assael et coll., 2002 ; Siret et coll., 2003 ; McKay et coll., 2005). Seules deux études sont randomisées, notamment celle du Wisconsin qui fait référence (Farrell et coll., 1997, 2000, 2003a et b, 2005).

Depuis plusieurs années, les arguments en faveur d'un diagnostic précoce pour une intervention précoce sont avancés (Castellani, 2003).

En l'absence de DNM, le retard au diagnostic est important malgré la présence de symptômes précoces dans la majorité des cas : 70 à 85 % des enfants dépistés (Wilcken, 1999). En 2001, au Royaume-Uni, la médiane de l'âge du diagnostic est de 4 mois mais la moyenne est de 4,1 années (Roussey et Deneuve, 2005). Aux États-Unis, l'âge moyen au diagnostic est de 3 ans alors que 44 % des patients ont déjà une malnutrition sévère avec retard de croissance (Farrell et coll., 2003a ; Lai et coll., 2004) ; l'âge médian du diagnostic sur symptômes cliniques hors iléus méconial est de 14,5 mois comparé à 0,2 mois sur iléus méconial et à 0,5 mois sur DNM (CDC et coll., 2004 ; Accurso et coll., 2005). Il y a deux fois plus de risque de voir survenir des complications médicales avec un diagnostic sur symptômes qu'avec un DNM (Accurso et coll., 2005). En France, l'âge moyen des

164 nouveaux cas de mucoviscidose diagnostiqués en 2001 et recensés par l'Observatoire national de la mucoviscidose (ONM, 2004) était de 69,7 mois avec un âge médian de 8 mois alors que 18,6 % avaient déjà bénéficié d'un DNM. En 2004, après la généralisation du DNM l'âge moyen des 260 nouveaux cas était de 60,1 mois, l'âge médian de 2 mois, et 58 % des patients ont été dépistés en période néonatale (ONM, 2006). Il est maintenant bien établi que l'inflammation et l'infection des voies aériennes sont précocement retrouvées chez les enfants dépistés en période néonatale (Armstrong et coll., 1995 ; Khan et coll., 1995 ; Armstrong et coll., 1997 ; Armstrong, 2005), ce qui peut conduire à une mise en route plus précoce de thérapies adaptées.

Les troubles nutritionnels, très précoces, peuvent bénéficier d'une thérapeutique efficace, avec une normalisation du statut nutritionnel (Farrell et coll., 1997 ; Farrell PM et coll., 2001 ; Siret et coll., 2003). Des impacts nettement positifs sont constatés à moyen terme sur la pathologie pulmonaire, les deux paramètres étant fortement liés (Turck et coll., 1999 ; Farrell et coll., 2003b ; Konstan coll., 2003). En cas de diagnostic précoce, une amélioration des fonctions cognitives, corrélée à un meilleur statut nutritionnel et à un moindre déficit en vitamine E (au moment du diagnostic), a été mise en évidence récemment par l'équipe du Wisconsin (Koscik et coll., 2004 et 2005).

Le diagnostic précoce conduit à une diminution de la mortalité précoce et de la morbidité. Ainsi, la survenue de l'atteinte respiratoire peut être prévenue ou retardée (Feingold et coll., 1999 ; Doull et coll., 2001 ; Assael et coll., 2002 ; Lai et coll., 2005 ; Rosenfeld, 2005).

Lorsque le diagnostic est précoce, les familles peuvent bénéficier d'une prise en charge précoce par un centre de soins spécialisés et un conseil génétique (Kharrazi et Kharrazi, 2005). On peut également constater une meilleure compliance des familles et une plus grande confiance envers le milieu médical (Mérelle et coll., 2003).

La qualité et la durée de vie des patients sont dépendantes de la qualité de la structure médicale spécialisée (Nielsen et coll., 1988 ; Dankert-Roelse et Meerman, 1995 ; Mahadeva et coll., 1998 ; Collins et coll., 1999 ; Mérelle et coll., 1999 et 2001 ; Rault et coll., 2001 ; Schechter et Margolis, 2005). La décision d'étendre le DNM à l'ensemble de la France, prise par la Cnamts et l'AFDPHE, a été assortie de recommandations de prise en charge du patient dépisté dans des centres spécialisés de la mucoviscidose. Ces centres ont été dénommés et définis dans une circulaire n°502 du 22 octobre 2001 de la Direction hospitalière de l'organisation des soins (Dhos) du ministère de la Santé, comme « Centre de références et de compétences de la mucoviscidose (CRCM) ». Par un arrêté du 12 avril 2002, la mise en place du DNM dans une région a été associée à la définition d'au moins un CRCM dans cette région.



Des recommandations de prise en charge du patient atteint de mucoviscidose ont été émises en 2001 par le comité médical de l'association « Vaincre la mucoviscidose » (Association Vaincre la mucoviscidose, 2001) et lors d'une conférence de consensus de l'Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) organisée en 2002 (Anaes, 2003).

Des améliorations de l'espérance de vie et sa qualité sont encore possibles dans les prochaines années grâce à de nouvelles perspectives thérapeutiques (approche pharmacologique, thérapie génique...). Au Danemark, un nouveau-né dans les années 2000 aurait 80,4 % de chances d'atteindre 45 ans (Roussey et Deneuille, 2005). La comparaison des registres français, américain et allemand en 1999, montre que l'âge moyen des décès est plus jeune en France (20,5 ans) qu'aux États-Unis (23 ans) (CDC et coll., 2004) ; la proportion d'adultes est de 33 % en France, de 38 % aux États-Unis et de 42 % en Allemagne. Le paramètre fonctionnel respiratoire le plus prédictif du facteur pronostique, le VEMS (volume expiratoire maximum par seconde) moyen, est de 69 % en France, 74 % aux États-Unis et 75 % en Allemagne. En 2001, le pourcentage de patients âgés au moins de 18 ans est respectivement de 34 %, 39 % et 43 % en France, aux États-Unis et au Royaume-Uni (Roussey et Deneuille, 2005).

Il est primordial que les patients soient pris en charge précocement afin de ralentir l'évolution vers des lésions définitives, notamment respiratoires, et ainsi de pouvoir bénéficier des futurs traitements (Sims et coll., 2005a et b). On sait que la fonction respiratoire commence à se dégrader dès la naissance, l'atteinte pulmonaire étant déjà significative avant l'apparition des premiers symptômes (Khan et coll., 1995).

L'amélioration de l'espérance de vie et de sa qualité sont telles que le rapport bénéfice/coût devient également un paramètre important, notamment lorsque le diagnostic sur symptômes cliniques est retardé, ce qui est fréquemment le cas (Lee et coll., 2003 ; Mehta et coll., 2005 ; Rosenberg et Farrell, 2005 ; Sims et coll., 2005c ; Simpson et coll., 2005 ; Wilfond et coll., 2005). La prise en charge du patient atteint de mucoviscidose, telle que réalisée dans de nombreux pays et maintenant en France, constitue un modèle qui peut servir à d'autres maladies chroniques touchant l'enfance puis l'adulte (Schechter et Margolis, 2005).

## Difficultés diagnostiques

Des difficultés diagnostiques apparaissent lorsqu'une mutation dite modérée est mise en évidence lors de l'étude exhaustive du gène qui complète un TS intermédiaire, après un taux de TIR élevé (Comeau et coll., 2004b). S'agit-il d'une mucoviscidose, qui aura une évolution classique, ou bien d'une anomalie de CFTR, qui sera éventuellement pathogène plusieurs années plus tard. Le



premier cas s'inscrit en médecine préventive : éviter ou au moins retarder les complications classiques de la maladie grâce à une prise en charge précoce adaptée. Le second cas s'inscrit en médecine prédictive : est-il bien licite de faire ce diagnostic chez le nouveau-né ?

Cette situation n'est pas rare puisqu'elle a été retrouvée pour 8,9 % des mucoviscidoses diagnostiquées en Bretagne depuis la mise en place du DNM en 1989 (Roussey et coll., 2005). Le suivi de ces enfants montre qu'ils évoluent favorablement. Cependant, plusieurs observations concernant ces mutations modérées, rapportées dans la littérature, révèlent des évolutions classiques de mucoviscidose (Roussey et coll., 2005). Il faut donc rester très prudent quant aux messages délivrés aux parents. Il est recommandé de voir ces enfants régulièrement dans un CRCM, au moins une fois par mois et non par trimestre comme dans une mucoviscidose classique (Roussey et coll., 2005).

Le DNM n'est pas un dépistage d'hétérozygotes (Munck et coll., 2005), même si certains peuvent être repérés par une hypertrypsiniémie (Castellani et coll., 1999 et 2001).

La finalité du DNM est bien celle de dépister des nouveau-nés qui seront malades. L'introduction de l'étude du gène a certes amélioré la sensibilité du test de dépistage, mais a contraint à gérer également la prise en charge des familles chez lesquelles on découvre une hétérozygotie de leur enfant. L'utilisation d'un deuxième marqueur biochimique, la *Pancreatitis Associated Protein* (PAP), en cours d'étude, couplée au dosage de la TIR sur le même carton de prélèvement, pourrait éventuellement supprimer ou diminuer significativement la recherche des mutations CFTR. Les résultats sont encourageants, mais l'étude mérite d'être prolongée avant une validation définitive (Sarles et coll., 2005).

Que ce soit pour la mucoviscidose ou toute autre maladie, tout programme de DNM doit être accompagné d'une information éclairée de la population et des professionnels afin d'avoir leur assentiment (Twomey, 2002 ; Dillard et coll., 2004 ; Edgar, 2004). Cette information doit être délivrée à la famille lors de la réalisation du test (obligatoire en cas de test génétique) et doit être accompagnée lors de la restitution du résultat, bien évidemment si le nouveau-né est atteint, mais également en cas de découverte d'hétérozygotie, concept qui n'est pas toujours évident à expliquer à des familles (McLaughlin et coll., 1999 ; Roussey, 2001 ; Dillard et coll., 2004).

Même si les arguments en faveur du DNM sont devenus plus robustes, on arrivera difficilement à prouver son efficacité à long terme (Simpson et coll., 2005). Il a été ainsi calculé que pour un centre dépistant 100 000 nouveau-nés par an, en supposant une incidence de 1/3 500, il faudrait 35 ans de recrutement pour faire la preuve d'une réduction de 50 % de la mortalité à 10 ans (Khoury, 1997).

## Question du dépistage néonatal de l'hémochromatose ou le principe de médecine prédictive appliquée à l'enfant

Un éventuel DNN de l'hémochromatose héréditaire HFE (ou hémochromatose de type 1) peut être pris comme exemple pour illustrer la question de tests génétiques effectués chez l'enfant pour des maladies qui ne se révéleront que chez l'adulte. Il s'agit là de la question de la médecine prédictive (*American Academy of Pediatrics*, 2001 ; Robertson et Savulescu, 2001).

Ainsi, des parents ou des professionnels pourraient demander à ce que l'enfant subisse des tests génétiques afin de savoir s'il va développer une maladie à l'âge adulte. Cette demande est pour l'instant interdite par la législation française mais elle existe dans certains pays. Une enquête réalisée au Royaume-Uni en 1999 a montré que 165 professionnels de la santé ont fait subir ce type de test de dépistage à 955 enfants et 178 répondants en ont fait de même à 3 319 enfants pour connaître leur statut de porteur (Fryer, 2000). Une enquête, menée auprès de 105 laboratoires canadiens et américains effectuant des tests de dépistage génétique, révèle que la majorité de ces laboratoires ont reçu et accepté des demandes pour tester des enfants normaux afin de savoir s'ils étaient atteints d'une maladie génétique ou pour connaître leur statut de porteur (Société canadienne de pédiatrie, 2003). Une étude américaine plus récente révèle le désir des parents d'effectuer ces tests et les réticences des professionnels, en insistant sur le caractère confidentiel essentiel des données (Campbell et Ross, 2005). Pour un enfant, il est difficile de prévoir si le dépistage pendant l'enfance lui sera bénéfique à l'âge adulte (Evans et coll., 2001 ; Haut comité de la santé publique, 2001).

L'hémochromatose génétique est une maladie autosomique récessive dont le gène a été identifié en 1996 (*HFE1*) avec sa principale mutation, C282Y, en cause dans plus de 95 % des phénotypes hémochromatosiques. Cette maladie présente la particularité de pouvoir être traitée facilement pour autant que son diagnostic soit précoce, c'est-à-dire avant que les complications dues à la surcharge en fer ne surviennent (Rochette et Cadet, 2006). Trois stades évolutifs sont décrits (Deugnier et Le Gall, 2004) : stade 0 de prédisposition génétique au cours duquel l'affection est totalement quiescente, stade 1 d'expression biologique marqué par une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine à laquelle s'associe secondairement une élévation progressive du taux sérique de la ferritine, et stade 2 d'expression clinique engageant le pronostic fonctionnel (asthénie, ostéo-arthropathie, hypogonadisme...) puis le pronostic vital (cirrhose avec son risque de carcinome hépatocellulaire, diabète, cardiomyopathie...).

Plusieurs points méritent d'être rappelés au sujet de cette maladie (Anaes, 1999 et 2004 ; Deugnier et Le Gall, 2004) : premièrement, l'hémochromatose apparaît, avec une prévalence de 0,2 à 0,9 %, comme l'une des maladies héréditaires les plus fréquentes dans les populations d'origine européenne. Cependant, le nombre exact de cas d'hémochromatose HFE1 cliniquement

exprimés n'est pas connu en France avec exactitude, parce que les prévalences phénotypiques et génotypiques ne se recouvrent que partiellement ; en effet, un pourcentage important d'homozygotes C282Y, même âgés, ne développent pas de surcharge en fer cliniquement significative, au moment du dépistage (Coppin et coll., 2003).

Deuxièmement, l'hémochromatose présente une longue phase de latence ; elle demeure longtemps asymptomatique, l'âge moyen au moment du diagnostic est de  $50 \pm 13$  ans avec un délai diagnostique moyen de  $10 \pm 10$  ans (McDonnell et coll., 1999). Cette longue phase de latence est indiscutablement propice à la réalisation d'un dépistage systématique, mais l'histoire naturelle de la maladie demeure mal connue. Il existe en effet des formes d'expression précoce liées, soit à un génotype particulier, soit à l'intervention de facteurs de révélation et d'aggravation comme l'alcool, et à l'inverse, des formes qui demeurent inexprimées tout au long de la vie.

Troisièmement, l'hémochromatose est une affection potentiellement sévère car elle obère le pronostic fonctionnel par les manifestations générales (asthénie) et, surtout, ostéo-articulaires qu'elle induit et, au stade de ses complications viscérales, elle est responsable d'une surmortalité précoce. Mais on a vu que la fréquence des formes graves de la maladie demeure très en retrait de celle de l'homozygotie C282Y et on ne dispose pas d'études longitudinales permettant de savoir si un homozygote stade 0 ou 1 au moment du dépistage est ou non à risque de développer ultérieurement un stade 2 (Anaes, 2004).

Quatrièmement, le diagnostic de l'hémochromatose est aisé car il repose sur la mise en évidence d'une élévation de la saturation de la transferrine puis la démonstration d'une homozygotie C282Y. Mais en condition de dépistage systématique, il existe de nombreux faux positifs et faux négatifs de la saturation de la transferrine qui imposent, les premiers, d'effectuer le test génétique chez près de 10 % de la population et, les seconds, de répéter cette mesure à plusieurs reprises au cours de la vie.

Enfin, l'hémochromatose bénéficie d'un traitement simple et efficace (phlébotomies régulières permettant l'évacuation de la surcharge en fer) restaurant une espérance de vie normale lorsqu'il est mis en œuvre avant le stade des complications viscérales. Mais l'histoire naturelle de la maladie étant mal connue, il n'est pas démontré que le sujet dont la seule expression est biologique bénéficie réellement du traitement déplétif en termes de morbidité et de mortalité.

Si un dépistage systématique devait se faire dans la population, plusieurs stratégies pourraient être envisagées dont celle d'un DNN. En effet, il est difficile d'obtenir l'exhaustivité d'une population d'adultes pour réaliser un dépistage de masse, alors que les nouveau-nés constituent une population dite « captive », qui bénéficie déjà d'un DNN à la maternité. Le choix d'un DNN de l'hémochromatose par un test génétique pourrait paraître sans

fondement dans la mesure où les paramètres biochimiques, témoins d'une anomalie du métabolisme du fer ne s'élèvent pas dans la prime enfance et qu'aucune mesure thérapeutique n'est justifiée chez le nouveau-né homozygote. Cependant, lorsqu'un nouveau-né possède le génotype morbide, le risque relatif pour ses parents d'être eux-mêmes porteurs du même génotype est 17 fois plus grand que le risque dans la population générale (Rochette et coll., 2000). Cela signifie que, si le dépistage ne bénéficie pas immédiatement au nouveau-né, il peut bénéficier rapidement aux autres membres de sa famille, ce qui diminue considérablement le coût du dépistage. Cette stratégie, appelée « *reverse cascade screening* » (Krawczak et coll., 2001 ; Cadet et coll., 2005), est bien sûr techniquement possible et a été réalisée à titre expérimental (Rochette et Cadet, 2006). Elle s'éloigne des critères fondamentaux de DNN de Wilson et Jungner, puisque le nouveau-né devient un moyen de réaliser un dépistage familial alors qu'il n'en tire aucun bénéfice immédiat. Dans le cadre actuel du DNN, le dépistage de l'hémochromatose est rejeté (Anaes, 2004 ; Delatycki et coll., 2004 ; Rochette et Cadet, 2006). Si les juristes incluent dans la définition du DNN la notion des autres membres de la famille comme bénéficiaires (Therrell, 2005) cette décision va-t-elle évoluer ?

La question du dépistage de l'hémochromatose reste donc posée (Cogswell et coll., 1999 ; Barash, 2000 ; Beutler, 2000 ; Dooley et Walker, 2000 ; Gilbert, 2000 ; Worwood, 2000 ; Adams et coll., 2001 ; Byrnes et coll., 2001 ; Worwood, 2001 ; Adams, 2002 ; Burke et coll., 2002 ; Gertig et coll., 2002 ; Chalès et Guggenbuhl, 2003 ; Hicken et coll., 2003 ; Adams, 2005 ; Scotet et coll., 2005) et plusieurs stratégies sont proposées (Niederer et Strohmeyer, 2002 ; Anaes, 2004).

Les études économiques qui ont analysé le dépistage systématique de l'hémochromatose en population adulte, ont toutes conclu, malgré des hypothèses différentes, en faveur du dépistage par rapport à l'absence de dépistage et traitement des complications associées à la maladie (Anaes, 2004). Comparant les dépistages génétique et phénotypique, elles concluent que :

- pour les probants, l'association du dépistage phénotypique en première intention au dépistage génétique se traduit par plus de cas dépistés et une meilleure observance, et ce, à moindre coût pour le financeur du programme ;
- le test génétique en première intention est utile dans le dépistage familial pour identifier les personnes à risque de développer la maladie et débiter un suivi régulier des marqueurs biologiques. Le dépistage familial serait plus efficace que le dépistage en population générale car il concerne une population à plus haut risque d'être porteuse de la mutation C282Y. Les études permettent de conclure à la pertinence du dépistage génétique familial de l'hémochromatose HFE1 par rapport à une absence de dépistage ou au dépistage en population générale, du fait du moindre nombre de personnes à tester pour identifier un homozygote C282Y et donc de son moindre coût associé à une plus grande efficacité (El-Serag et coll., 2000 ; Krawczak et coll., 2001).

Le dépistage familial s'adresse en première intention aux apparentés du premier degré du probant (parents, frères et sœurs, enfants) et devrait être (Moirand et coll., 1999 ; Brissot et coll., 2001) :

- phénotypique chez les parents du probant (avec test génétique chez les sujets pour lesquels une anomalie a été découverte) ;
- phénotypique et génétique dans la fratrie du probant ;
- génétique chez l'autre parent naturel de l'enfant du probant afin d'estimer les risques d'homozygotie C282Y chez les enfants mineurs.

Actuellement en France, moins de 50 % des frères et sœurs de l'ensemble des probants bénéficient d'un test génétique. Les données mettent en évidence que la sous-population la plus directement susceptible de développer une hémochromatose HFE1 n'est pas celle qui est étudiée en priorité. En effet, les apparentés les plus à risque se trouvent parmi les frères et sœurs du probant et non chez leurs enfants (Anaes, 2004).

Pour l'ensemble de la population cible, c'est-à-dire les hommes âgés d'au moins 35 ans et les femmes de 55 ans et plus, c'est la stratégie de dépistage associant le coefficient de saturation de la transferrine et le test génétique qui a le coût par cas dépisté le moins élevé (Bassett et coll., 1997 ; Adams et Valberg, 1999).

L'ensemble des discussions et une revue exhaustive de la littérature sont disponibles auprès de la conférence de consensus, organisée par l'Anaes en 2004, intitulée « Évaluation clinique et économique du dépistage de l'hémochromatose HFE1 en 2004 ». La conclusion générale de cette conférence était que la question de l'opportunité du dépistage systématique de l'hémochromatose HFE1 en population générale française reste posée. Elle relève d'une décision politique, compte tenu du coût total des stratégies et de leur efficacité respective et de l'absence de données cliniques évaluant son efficacité à long terme. L'analyse coût/efficacité ne permet ni de décider de cette mise en place, ni même de trancher clairement en faveur de l'une ou l'autre des stratégies le cas échéant. Il existe toutefois des arguments cliniques en faveur de la mise en œuvre d'études pilotes de dépistage afin d'en évaluer la faisabilité dans les régions possédant déjà l'infrastructure adéquate. Ces études auraient notamment pour objectif de répondre aux questions en suspens concernant :

- l'âge auquel le dépistage devrait être fait ;
- la stratégie qu'il conviendrait d'adopter ;
- les seuils des tests biologiques ;
- la périodicité de la surveillance biologique ;
- la durée totale de cette surveillance ;
- l'adhésion des populations cibles aux stratégies de dépistage envisagées ;
- le coût total du dépistage.

**En conclusion**, les nouvelles technologies et les nouvelles forces économiques et sociales posent des challenges éthiques et cliniques au dépistage néonatal : adapter les standards cliniques et éthiques à la rapidité des développements technologiques et préparer les réponses des systèmes de santé publique face aux avancées médicales et aux forces sociales, professionnelles et du public, qui poussent à l'extension des programmes de dépistage néonatal (Alexander et Van Dyck, 2006 ; Howell, 2006 ; Llyod-Puryear et coll., 2006 ; Sweetman et coll., 2006 ; Van Dyck et Edwards, 2006). Les dépistages par MS/MS de la mucoviscidose et de l'hémochromatose illustrent ces challenges. Avant de lancer de nouveaux programmes de dépistage, il faut s'assurer que ceux-ci seront compris, acceptés et supportés par la collectivité (Botkin et coll., 2006 ; Carroll et Downs, 2006) afin qu'ils puissent être proposés de façon équitable à l'ensemble de la population et non réservés à certaines régions ou catégories de population, comme cela se passe actuellement aux États-Unis (Johnson et coll., 2006 ; Therrell, 2006), une harmonisation des programmes y étant d'ailleurs vivement souhaitée (*American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert Group*, 2006).

## BIBLIOGRAPHIE

ACCURSO FJ, SONTAG MK, WAGENER JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005, **147** (3 suppl) : S37-41

ACHARYA K, ACKERMAN PD, FRIEDMAN ROSS L. Pediatrician's attitudes toward expanding newborn screening. *Pediatrics* 2005, **116** : e476-84

ACTON JD, WILMOTT RW. Phenotype of CF and the effects of possible modifier genes. *Paediatr Respir Rev* 2001, **2** : 332-339

ADAMS PC. Population screening for hemochromatosis -- are we finding people with a disease or a biochemical curiosity? *Gastrointest Dis* 2002, **13** : 89-94

ADAMS PC. Screening for haemochromatosis -producing or preventing illness? *Lancet* 2005, **366** : 269-271

ADAMS PC, VALBERG LS. Screening blood donors for hereditary hemochromatosis: decision analysis model comparing genotyping to phenotyping. *Am J Gastroenterol* 1999, **94** : 1-9

ADAMS PC, WALKER AP, ACTON RT. A primer for predicting risk of disease in HFE-linked hemochromatosis. *Genet Test* 2001, **5** : 311-316

AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'ÉVALUATION EN SANTÉ (ANAES). Évaluation clinique et économique de l'intérêt du dépistage de l'hémochromatose génétique en France. Service évaluation technologique et économique. Juin 1999. [www.anaes.fr](http://www.anaes.fr) ou [has.fr](http://has.fr)

AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'ÉVALUATION EN SANTÉ (ANAES). Conférence de consensus. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose.

Recommandations. Paris 18-19 novembre 2003. *Rev Mal Respir* 2003, **20** : 149-157 et *Arch Pediatr* 2003, **10** : 280-294. [www.anaes.fr](http://www.anaes.fr) ou [has.fr](http://has.fr)

AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'ÉVALUATION EN SANTÉ (ANAES). Évaluation clinique et économique du dépistage de l'hémochromatose HFE1 en 2004. Service évaluation technologique et économique. Avril 2004. [www.anaes.fr](http://www.anaes.fr) ou [has.fr](http://has.fr)

ALEXANDER D, VAN DYCK PC. A vision of the future of newborn screening. *Pediatrics* 2006, **117** : 350-354

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Committee on Bioethics. Ethical Issues with genetic testing in pediatrics. *Pediatrics* 2001, **107** : 1451-1455

AMERICAN COLLEGE OF MEDICAL GENETICS NEWBORN SCREENING EXPERT GROUP. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system - executive summary. *Pediatrics* 2006, **117** : 296-307

AMERICAN COLLEGE OF MEDICAL GENETICS, AMERICAN SOCIETY OF HUMAN GENETICS TEST (ACMG/ASHG), TECHNOLOGY TRANSFER COMMITTEE. Tandem mass spectrometry in newborn screening. *Genet Med* 2000, **2** : 267-269

ANDRESEN BS, DOBROWOLSKI SF, O'REILLY L, MUENZER J, MCCANDLESS SE, et coll. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) mutations identified by MS/MS-based prospective screening of newborns differ from those observed in patients with clinical symptoms: identification and characterization of a new, prevalent mutation that results in mild MCAD deficiency. *Am J Hum Genet* 2001, **68** : 1408-1418

ARMSTRONG D. Evidence for pulmonary inflammation and infection in asymptomatic cystic fibrosis infants and children. *Pediatr Pulmonol* 2005, suppl **28** : 162-163

ARMSTRONG DS, GRIMWOOD K, CARZINO R, CARLIN JB, OLINSKY A, PHEAN P. Lower respiratory infection and inflammation in infants with newly diagnosed cystic fibrosis. *BMJ* 1995, **310** : 1571-1572

ARMSTRONG DS, GRIMWOOD K, CARLIN JB, CARZINO R, GUITTEREZ JP, et coll. Lower airway inflammation in infants and young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, **156** : 1197-1204

ARNOLD CL, DAVIS TC, FREMPONG JO, HUMISTON SG, BOCCHINI A, et coll. Assessment of newborn screening for cystic fibrosis in the United States. *Am J Hum Genet* 2002, **71** : 1002-1010



BASSETT ML, LEGGETT BA, HALLIDAY JW, WEBB S, POWELL LW. Analysis of the cost of population screening for haemochromatosis using biochemical and genetic markers. *J Hepatol* 1997, **27** : 517-524

BASSETT M, DUNN C, BATTESE K, PEEK M. Acceptance of neonatal genetic screening for hereditary hemochromatosis by informed parents. *Genet Test* 2001, **5** : 317-320

BEUTLER E. Hemochromatosis population screening: a current status report. Introduction. *Genet Test* 2000, **4** : 95-96

BOBADILLA JL, FARRELL MH, FARRELL PM. Applying CFTR molecular genetics to facilitate the diagnosis of cystic fibrosis through screening. *Adv Pediatr* 2002a, **49** : 131-190

BOBADILLA JL, MACEK M JR, FINE JP, FARRELL PM. Cystic fibrosis : a worldwide analysis of CFTR mutations-correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat* 2002b, **19** : 575-606

BONHAM JR, DOWNING M, DALTON A. Screening for cystic fibrosis : the practice and the debate. *Eur J Pediatr* 2003, **162** : S42-45

BOTKIN JR, CLAYTON EW, FOST NC, BURKE W, MURRAY TH, et coll. Newborn screening technology : proceed with caution. *Pediatrics* 2006, **117** : 1793-1799

BOYLE MP. Nonclassic cystic fibrosis and CFTR-related diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2003, **9** : 498-503

BRAUN AT, FARRELL PM, FÉREC C, AUDREZET MP, LAXOVA A, et coll. Cystic fibrosis mutations and genotype-pulmonary phenotype analysis. *J Cyst Fibros* on line 2005 nov 2

BRISOT P, GUYADER D, LAINÉ F, LORÉAL O, DEUGNIER Y, MOIRAND R. Hémochromatose génétique. *Med Nutr* 2001, **37** : 223-235

BROUARD J, LECOQ I, VIEL JF, GUILLOT M, LAURANS M, et coll. Évaluation du diagnostic et du suivi de la cohorte normande d'enfants dépistés atteints de mucoviscidose. *Arch Pediatr* 2001, **8** (Suppl 3) : 603-609

BURKE W. Genetic testing. *N Engl J Med* 2002, **347** : 1867-1875

BURKE W, REYES M, IMPERATORE G. Hereditary hemochromatosis: a realistic approach to prevention of iron overload disease in the population. *Best Pract Res Clin Haematol* 2002, **15** : 315-328

BUSH A, WALLIS C. Time to think again: cystic fibrosis is not an "all or none" disease. *Pediatr Pulmonol* 2000, **30** : 139-144

BYRNES V, RYAN E, BARRETT S, KENNY P, MAYNE P, CROWE J. Genetic hemochromatosis, a celtic disease: is it now time for population screening? *Genet Test* 2001, **5** : 127-130

CADET E, CAPRON D, GALLET M, OMANGA-LÉKÉ ML, BOUTIGNON H, et coll. Reverse cascade screening of newborns for hereditary haemochromatosis : a model for other late onset diseases? *J Med Genet* 2005, **42** : 390-395

CAMPBELL E, ROSS LF. Parental attitudes and beliefs regarding the genetic testing of children. *Community Genet* 2005, **8** : 94-102

CAMPBELL PW, WHITE TB. Newborn screening for cystic fibrosis : an opportunity to improve care and outcomes. *J Pediatr* 2005, **147** (3 suppl) : S2-5

CARLSON MD. Recent advances in newborn screening for neurometabolic disorders. *Curr Opin Neurol* 2004, **17** : 133-138

CARROLL AE, DOWNS SM. Comprehensive cost-utility analysis of newborn screening strategies. *Pediatrics* 2006, **117** : 287-295

CASTELLANI C. Evidence for newborn screening for cystic fibrosis. *Paediatr Resp Rev* 2003, **4** : 278-284

CASTELLANI C, BENETAZZO MG, BONIZZATO A, et coll. Cystic fibrosis mutations in heterozygous newborns with hypertrypsinemia and low sweat chloride. *Am J Hum Genet* 1999, **64** : 303-304

CASTELLANI C, BENETAZZO MG, TAMANINI A, BEGNINI A, MASTELLA G, PIGNATTI P. Analysis of the entire coding region of the cystic fibrosis transmembrane regulator gene in neonatal hypertrypsinemia with normal sweat test. *J Med Genet* 2001, **38** : 202-205

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Using tandem mass spectrometry for metabolic disease screening among newborns: a report of a work group. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001, **50** (RR-3) : 1-36

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC), GROSSE SD, BOYLE CA, BOTKIN JR, COMEAU AM, et coll. Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004, **53** (RR-13) : 1-37

CHALÈS G, GUGGENBUHL P. When and how should we screen for hereditary hemochromatosis ? *Joint Bone Spine* 2003, **70** : 263-270

CHAN KMS, PUCK JM. Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2005, **115** : 391-398

COGSWELL ME, BURKE W, MCDONNELL SM, FRANKS AL. Screening for hemochromatosis. A public health perspective. *Am J Prev Med* 1999, **16** : 134-140

COLLINS CE, MC DONALD-WICKS L, ROWE S, O'LOUGHLIN EV, HENRY RL. Normal growth in cystic fibrosis associated with a specialised centre. *Arch Dis Child* 1999, **81** : 241-246

COMEAU AM, LARSON C, EATON RB. Integration of new genetic diseases into statewide newborn screening: New England experience. *Am J Med Genet Part C (Semin Med Genet)* 2004a, **125C** : 35-41

COMEAU AM, PARAD RB, DORKIN HL, DOVEY M, GERSTLE R, et coll. Population-based newborn screening for genetics disorders when multiple mutation DNA testing is incorporated : a cystic fibrosis newborn screening model demonstrating increased sensitivity but more carrier detections. *Pediatrics* 2004b, **113** : 1573-1581

COPPIN H, BENSALD M, FRUCHON S, BOROT N, BLANCHE H, ROTH MP. Longevity and carrying the C282Y mutation for haemochromatosis on the HFE gene, case control study of 492 French centenarians. *BMJ* 2003, **327** : 132-133

CORVOL H, FLAMANT C, VALLET C, CLEMENT A, BROUARD J. Gènes modificateurs et mucoviscidose. *Arch Pediatr* 2006, **13** : 57-63

CROSSLEY JR, ELLIOT RB, SMITH PA. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet* 1979, **i** : 472-474

DANKERT-ROELSE JE, MEERMAN GJ. Long term prognosis of patients with cystic fibrosis in relation to early detection by neonatal screening and treatment in a cystic fibrosis centre. *Thorax* 1995, **50** : 712-718

DANKERT-ROELSE JE, MEERMAN GJ. Screening for cystic fibrosis-Time to change our position? *N Eng J Med* 1997, **337** : 997-998

DANKERT-ROELSE JE, MÉRELLE ME. Review of outcomes of neonatal screening for cystic fibrosis versus non-screening in Europe. *J Pediatr* 2005, **147** (suppl 3) : S15-20

DAVIS TC, HUMISTON SG, ARNOLD CL, BOCCHINI JA, BASS PF 3<sup>rd</sup>, et coll. Recommendations for effective newborn screening communication: results of focus groups with parents, providers, and experts. *Pediatrics* 2006, **117** : 326-340

DECLAU F, DOYEN A, ROBILLARD T, DE VAREBEKE SJ. Universal newborn hearing screening. *B-ENT* 2005, Suppl 1 : 16-21

DELATYCKI MB, POWELL LW, ALLEN KJ. Hereditary hemochromatosis genetic testing of at-risk children : what is the appropriate age ? *Genet Test* 2004, **8** : 98-103

DELPECH M. Les tests génétiques. *Arch Mal Cœur* 2003, **96** : 1030-1032

DEUGNIER Y, LE GALL JY. Faut-il promouvoir le dépistage systématique de l'hémochromatose génétique en France ? *Bull Acad Natl Med* 2004, **188** : 265-273

DHONDT JL. Implementation of informed consent for a cystic fibrosis newborn screening program in France : low refusal rates for optional testing. *J Pediatr* 2005, **147** (suppl 3) : S106-S108

DILLARD JP, CARSON CL, BERNARD CJ, LAXOVA A, FARRELL PM. An analysis of communication following newborn screening for cystic fibrosis. *Health Commun* 2004, **16** : 197-205

DIONISI-VICI C, DEODATO F, ROSCHINGER W, RHEAD W, WILCKEN B. "Classical" organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 2006, **29** : 383-389

DOOLEY JS, WALKER AP. Genetic hemochromatosis: detection, management, and population screening. *Genet Test* 2000, **4** : 97-101

DOTT M, WINES RCM, ADAM B, GROSSE S. Newborn screening for MCAD deficiency. In : Genomic and population health. United States 2003. GWINN M, BEDROSIAN S, OTTMANN D, KHOURY MJ (eds). CDC, 2004 : 31-38

DOULL IJM, RYLEY HC, WELLER P, GOODCHILD MC. Cystic fibrosis-related deaths and the effect of newborn screening. *Pediatr Pulmonol* 2001, **31** : 363-366

EDGAR DA. Advances in genetics: implications for children, families and nurses. *Paediatr Nurs* 2004, **16** : 26-29

EL-SERAG HB, INADOMI JM, KOWDLEY KV. Screening for hereditary hemochromatosis in siblings and children of affected patients. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2000, **132** : 261-269

EVANS JP, SKRZY尼亚 C, BURKE W. The complexities of predictive genetic testing. *BMJ* 2001, **322** : 1052-1056

FARRELL MH, FARRELL PM. Newborn screening for cystic fibrosis: ensuring more good than harm. *J Pediatr* 2003, **143** : 707-712

FARRELL MH, CERTAIN LK, FARRELL PM. Genetic counseling and risk communication services of newborn screening programs. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001, **155** : 120-126

FARRELL PM. Cystic fibrosis newborn screening: shifting the key question from "Should we screen" to "how should we screen?". *Pediatrics* 2004, **113** : 1811-1812

FARRELL PM, KOSOROK MR, LAXOVA A, SHEN G, KOSCIK RE, et coll. Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. *N Eng J Med* 1997, **337** : 963-969

FARRELL PM, THE WISCONSIN CYSTIC FIBROSIS NEONATAL SCREENING STUDY GROUP. Improving the health of patients with cystic fibrosis through newborn screening. *Adv Pediatr* 2000, **47** : 79-115

FARRELL PM, KOSOROK MR, ROCK MJ, LAXOVA A, ZENG L, et coll. Early diagnosis of cystic fibrosis through neoanatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Study Group. *Pediatrics* 2001, **107** : 1-13

FARRELL PM, LI Z, KOSOROK MR, LAXOVA A, GREEN CG, et coll. Bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis after early or delayed diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003a, **168** : 1100-1108

FARRELL PM, LI Z, KOSOROK MR, LAXOVA A, GREEN CG, et coll. Longitudinal evaluation of bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2003b, **36** : 230-240

FARRELL PM, LAI HJ, LI Z, KOSOROCK MR, LAXOVA A, et coll. Evidence on improved outcomes with early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening: enough is enough! *J Pediatr* 2005, **147** (3 suppl) : S30-S36

FARRIAUX JP, VIDAILHET M, BRIARD ML, BELOT V, DHONDT JL. Neonatal screening for cystic fibrosis : France rises to the challenge. *J Inherit Dis* 2003, **26** : 729-744

FARRIAUX JP. Trente cinq ans de dépistage néonatal en France. Bilan et Perspectives. In : Progrès en Pédiatrie sociale ou l'enfant dans son environnement. ROUSSEY M, KREMP O (eds). Doin éditeur, Rueil Malmaison, 2004 : 23-39

FEINGOLD J, GUILLOUD-BATAILLE M, DE CROZES D. Neonatal screening for cystic fibrosis in France : possible reduced morbidity in detected patients. In : Neonatal screening for cystic fibrosis. Travert G (ed). Presses Universitaires, Caen, 1999 : 275-278

FEUCHTBAUM L, CUNNINGHAM G. Economic evaluation of tandem spectrometry screening in California. *Pediatrics* 2006, **117** : 280-286

FEUCHTBAUM L, FAULKNER L, VERGHESE S. Tandem mass spectrometry program implementation challenges for state newborn screening programs : national survey of barriers and issues. *Pediatrics* 2006a, **117** : 253-260

FEUCHTBAUM L, LOREY F, FAULKNER L, SHERWIN J, CURRIER R, et coll. California's experience implementing a pilot newborn supplemental screening program using tandem mass spectrometry. *Pediatrics* 2006b, **117** : 261-269

FLETCHER JM. Screening for lysosomal storage disorders. A clinical perspective. *J Inherit Metab Dis* 2006, **29** : 405-408

FRAZIER DM, MILLINGTON DS, MCCANDLESS DE, KOEBERT DD, WEAVIL SD, et coll. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005. *J Inherit Metab Dis* 2006, **29** : 76-85

FRYER A. Inappropriate genetic testing of children. *Arch Dis Child* 2000, **83** : 283-285

GAO, UNITED STATES GENERAL ACCOUNTING. Newborn screening. Characteristics of state programs. 2003 : 43p

GARG U, DASOUKI M. Expanded newborn screening of inherited metabolic disorders by tandem mass spectrometry : clinical and laboratory aspects. *Clin Biochem* 2006, **39** : 315-332

GELB MH, TURECEK F, SCOTT CR, CHAMOLES NA. Direct multiplex assay of enzymes in dried spots by tandem mass spectrometry for the newborn screening of lysosomal storage disorders. *J Inherit Metab Dis* 2006, **29** : 397-404

GERTIG DM, FLETCHER A, HOPPER JL. Public health aspects of genetic screening for hereditary haemochromatosis in Australia. *Aust N Z J Public Health* 2002, **26** : 518-524

GILBERT F. Postscript: a status report on hemochromatosis population screening. *Genet Test* 2000, **4** : 229-231

GREEN NS, DOLAN SM, OINUMA M. Implementation of newborn screening for cystic fibrosis varies widely between states. *Pediatrics* 2004, **114** : 515-516

GREEN NS, DOLAN SM, MURRAY TH. Newborn screening: complexities in universal genetic testing. *Am J Public Health* on line 2006, Mar 29

GRODY WW. Molecular genetic risk screening. *Annu Rev Med* 2003, **54** : 473-490

GROSSE SD, KHOURY MJ, GREENE CL, CRIDER KS, POLLITT RJ. The epidemiology of medium chain acyl-CoA deshydrogenase deficiency : an update. *Genet Med* 2006, **8** : 205-212

GURIAN EA, KINNAMON DD, WAISBREN SE. Expanded newborn screening for biochemical disorders: the effect of a false-positive result. *Pediatrics* 2006, **117** : 1915-1921

HANNON H, LIM T, ADAM B, THERRELL B. Outcomes from tandem mass spectrometry (MS/MS) workshops in the United States and the performance evaluation of MS/MS laboratories. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003, **34** (Suppl 3) : 121-126

HAUT COMITÉ DE LA SANTÉ PUBLIQUE (HCP). Médecine prédictive. Mythe et réalité. Dossier coordonné par Aymé S. *Adsp* 2001, **34** : 17-68

HICKEN BL, CALHOUN DC, TUCKER DC. Genetic testing for hemochromatosis : attitudes and acceptability among young and older adults. *Genet Test* 2003, **7** : 235-239

HILLER EH, LANDENBURGER G, NATOWICZ MR. Public participation in medical policy-making and the status of consumer autonomy: the example of newborn-screening programs in the United States. *Am J Public Health* 1997, **87** : 1280-1288

HOLTZMAN NA. Expanding newborn screening: how good is the evidence ? *JAMA* 2003, **290** : 2606-2608

HOWELL RR. We need expanded newborn screening. *Pediatrics* 2006, **117** : 1800-1805

HUANG MC, LEE CK, LIN SJ, LU IC. Parental consent for newborn screening in southern Taiwan. *J Med Ethics* 2005, **31** : 621-624

HULL J, THOMSON AH. Contribution of genetic factors other than CFTR to disease severity in cystic fibrosis. *Thorax* 1998, **53** : 1018-1021

HUMAN GENETICS COMMISSION (HGC). Profiling the newborn: a prospective gene technology? A report from a Joint Working Group of the Human Genetics Commission and the UK National Screening Committee. [www.hgc.gov.uk](http://www.hgc.gov.uk). March 2005, 41p

HUPPKE P, KÖHLER K, LACCONE F, HANEFELD F. Indication for genetic testing : a checklist for Rett syndrome. *J Pediatr* 2003, **142** : 332-335

INTERNATIONAL SOCIETY OF NEONATAL SCREENING (ISNS). Neonatal screening programme in The Netherlands expanded. Newsletter 2005. [www.isns-neoscreening.org](http://www.isns-neoscreening.org)

JOHNSON K, LLYOD-PURYEAR MA, MANN MY, RAMOS LR, THERRELL BL. Financing state newborn screening programs : sources and uses of funds. *Pediatrics* 2006, **117** : 270-279

KAYE CI, LAXOVA R, LIVINGSTON JE, LLOYD-PURYEAR MA, MANN M, et coll. Integrating genetic services into public health – Guidance for State and territorial programs from the National Newborn Screening and Genetics Resource Center (NNSGRC). *Community Genet* 2001, **4** : 175-196

KHAN ZT, WAGENER JS, BOST T, MARTINEZ J, ACCURSO FJ, RICHES DW. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, **151** : 1075-1082

KHARRAZI M, KHARRAZI LD. Delayed diagnosis of cystic fibrosis and the family perspective. *J Pediatr* 2005, **147** (Suppl 3) : S21-S25

KHOURY MJ. Newborn screening for cystic fibrosis: a paradigm for public health genetics policy development. *Pediatr Pulmonol* 1997, Suppl **14** : 194

KHOURY MJ, MCCABE LL, MCCABE ERB. Population screening in the age of genomic medicine. *N Engl J Med* 2003, **348** : 50-58

KONSTAN MW, BUTLER SM, WOHL ME, STODDARD M, MATOUSEK R, et coll. Investigators and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis.

Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003, **142** : 624-630

KOSCIK RL, FARRELL PM, KOSOROK MR, ZAREMBA KM, LAXOVA A, et coll. Cognitive function of children with cystic fibrosis : deleterious effect of early malnutrition. *Pediatrics* 2004, **113** : 1549-1558

KOSCIK RL, LAI HJ, LAXOVA A, ZAREMBA KM, KOSOROK MR, et coll. Preventing early, prolonged vitamin E deficiency: an opportunity for better cognitive outcomes via early diagnosis through neonatal screening. *J Pediatr* 2005, **147** (Suppl 3) : S51-S56

KRAWCZAK M, COOPER DN, SCHMIDTKE J. Estimating the efficacy and deficiency of cascade genetic screening. *Am J Hum Genet* 2001, **69** : 361-370

KULCZYCKI LL, KOSTUCH M, BELLANTI JA. A clinical perspective of cystic fibrosis and new genetic findings: relationship of CFTR mutations to genotype-phenotype manifestations. *Am J Med Genet* 2003, **116A** : 262-267

LABERGE C, KHARABOYAN L, AVARD D. Le dépistage des nouveau-nés, le consentement et la mise en banque. [www.humgen.unmontreal.ca/int/GE/fr/2004-3Fr.pdf](http://www.humgen.unmontreal.ca/int/GE/fr/2004-3Fr.pdf)

LAI HJ, CHENG Y, CHO H, KOSOROK MR, FARRELL PM. Association between initial disease presentation, lung disease presentation, lung disease outcomes, and survival in patients with cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2004, **159** : 537-546

LAI HJ, CHENG Y, FARRELL PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening : evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation registry data. *J Pediatr* 2005, **147** (Suppl 3) : S57-S63

LEE DS, ROSENBERG MA, PETERSON A, MAKHOLM L, HOFFMAN G, et coll. Analysis of the costs of diagnosing cystic fibrosis with a newborn screening program. *J Pediatr* 2003, **142** : 617-623

LEVY HL, ALBERS S. Genetic screening of newborns. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2000, **1** : 139-177

LINDNER M, HO S, FANG-HOFFMANN J, HOFFMANN GF, KOLKER S. Neonatal screening for glutaric aciduria type I : strategies to proceed. *J Inherit Metab Dis* 2006, **29** : 378-382

LLYOD-PURYEAR MA, TONNIGES T, VAN DYCK PC, MANN MY, BRIN A, et coll. American Academy of Pediatrics Newborn Screening Task Force recommendations : how far have we come ? *Pediatrics* 2006, **117** : 194-211

LUKACS Z, SANTER R. Evaluation of electrospray-tandem mass spectrometry for the detection of phenylketonuria and other rare disorders. *Mol Nutr Food Res* 2006, **50** : 443-450

MAHADEVA R, WEBB K, WESTERBEEK RC, CARROLL NR, DODD ME, et coll. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis : cross sectional study. *BMJ* 1998, **316** : 1771-1775

MAIER EM, LIEBL B, RÖSCHINGER W, NENNSTIEL-RATZEL U, FINGERHUT R, et coll. Population spectrum of ACADM genotypes correlated to biochemical phenotypes



in newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Hum Mutat* 2005, **25** : 443-452

MALZAC P. Les tests génétiques en pédiatrie. *soins Pédiatrie-Puériculture* 2002, **208** : 20-22

MANN MY, LLYOD-PURYEAR MA, LINZER D. Enhancing communication in the 21<sup>st</sup> century. *Pediatrics* 2006, **117** : 315-319

MARSDEN D, LARSON C, LEVY HL. Newborn screening for metabolic disorders. *J Pediatr* 2006, **148** : 577-584

MASSIE J, POPLAWSKI N, GOLDBLATT J, BYRNES C, WILCKEN B, ROBERTSON C. Genotype-phenotype correlation in individuals with the R117H or R117C mutations: influence of the intron 8 polythymidine sequence. *Pediatr Pulmonol* 1999, Suppl **19** : 207

MASTELLA G, ZANOLLA L, CASTELLANI C, ALTIERI S, BALLARIN S, et coll. Neonatal screening for cystic fibrosis : long-term clinical balance. *Pancreatology* 2001, **1** : 531-537

MCCABE LL, THERRELL BL JR, MCCABE ER. Newborn screening rationale for a comprehensive, fully integrated public health system. *Mol Genet Metab* 2002, **77** : 267-273

MCCONKIE-ROSELL A, SPIRIDIGLIOZZI GA. "Family matters" : a conceptual framework for genetic testing in children. *J Genet Counsel* 2004, **13** : 9-29

MCDONNELL SM, PRESTON BL, JEWELL SA, BARTON JC, EDWARDS CQ, et coll. A survey of 2851 patients with haemochromatosis : symptoms and response to treatment. *Am J Med* 1999, **106** : 619-624

MCKAY KO, WATERS DL, GASKIN KJ. The influence of newborn screening for cystic fibrosis on pulmonary outcomes in New South Wales. *J Pediatr* 2005, **147** (Suppl 3) : S47-S50

MCKONE EF, EMERSON SS, EDWARDS KL, AITKEN ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis : a retrospective cohort study. *Lancet* 2003, **361** : 1671-1676

MCLAUGHLIN S, LITTLEWOOD JM, SHAPIRO L, ELLIS L, BROWNLIEE KG, CONWAY SP. Neonatal cystic fibrosis screening – co-ordination and communication in neonatal screening for cystic fibrosis. In : Neonatal Screening for Cystic Fibrosis. TRAVERS G (ed). Presses Universitaires de Caen, 1999 : 367-369

MCLEAN SAM. Genetic screening of children : the UK position. *J Contemporary Health and Policy* 1995, **12** : 113-130

MEHTA A, MUGFORD M, MCCORMICK J, MEHTA G, SIMS EJ. Is the treatment of newborn-screened CF patients less costly than their clinically diagnosed counterparts ? *Pediatr Pulmonol* 2005, Suppl **28** : 329-330

MÉRELLE ME, MEERMAN GS TE, DANKERT-ROELSE JE. The influence of treatment at a specialized center on the course of the disease of patients with cystic fibrosis. In :

Neonatal screening for cystic fibrosis. TRAVERT G (ed). Presses Universitaires de Caen, 1999 : 301-308

MÉRELLE ME, SCHOUTEN JP, GERRITSEN J, DANKERT-ROELSE JE. Influence of neonatal screening and centralized treatment on long-term clinical outcome and survival of CF patients. *Eur Resp J* 2001, **18** : 306-315

MÉRELLE ME, HUISMAN J, ALDERDEN-VAN DER VECHT A, TAAT F, BEZEMER D, et coll. Early versus late diagnosis: psychological impact on parents of children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2003, **111** : 346-350

MOIRAND R, JOUANOLLE AM, BRISSOT P, DEUGNIER Y. Le dépistage de l'hémochromatose génétique. *Hépatogastro* 1999, **6** : 351-356

MORTON CC, NANCE WE. Newborn hearing screening- a silent revolution. *N Engl J Med* 2006, **354** : 2151-2164

MUNCK A, SAHLER C, BRIARD ML, VIDAILHET M, FARRIAUX JP. Mucoviscidose : organisation du dépistage néonatal français, premiers résultats enregistrés. *Arch Pediatr* 2005, **12** : 646-649

NATOWICZ M. Newborn screening. Setting evidence-based policy for protection. *N Engl J Med* 2005, **353** : 867-870

NENNSTIEL-RATZEL U, ARENZ S, MAIER EM, KNERR I, BAUMKOTTER J, et coll. Reduced incidence of severe metabolic crisis or death in children with medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency homozygous for c.985A>G identified by neonatal screening. *Mol Genet Metab* 2005, **85** : 157-159

NEWBORN SCREENING TASK FORCE, AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Serving the family from birth to the medical home – newborn screening: a blueprint for the future executive summary. *Pediatrics* 2000, **106** (Suppl 2) : 386-388

NIEDERAU C, STROHMEYER G. Strategies for early diagnosis of haemochromatosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002, **14** : 217-221

NIELSEN OH, THOMSEN BL, GREEN A, ANDERSEN PK, HAUGE M, SCHIOTZ PO. Cystic fibrosis in Denmark 1945 to 1985. An analysis of incidence, mortality and influence of centralized treatment on survival. *Acta Paediatr Scand* 1988, **77** : 836-841

NOONE PG, KNOWLES MR. « CFTR-opathies » : disease phenotypes associated with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations. *Respir Res* 2001, **2** : 328-332

OBSERVATOIRE NATIONAL DE LA MUCOVISCIDOSE (ONM). Rapport sur la situation de la mucoviscidose en France en 2001. Vaincre la mucoviscidose et Institut national d'études démographiques, Paris, 2004 : 102 p

OBSERVATOIRE NATIONAL DE LA MUCOVISCIDOSE (ONM). Bilan des données 2004. Vaincre la mucoviscidose et Institut national d'études démographiques, Paris, 2006 : 14 p

PANDOR A, EASTHAM J, BEVERLEY C, CHILCOTT J, PAISLEY S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. *Health Technol Assess* 2004, **8** : 1-312

PARAD RB, COMEAU AM. Diagnostic dilemmas resulting from the immunoreactive trypsinogen/DNA cystic fibrosis newborn screening algorithm. *J Pediatr* 2005, **147** (Suppl 3) : S78-S82

POLLITT RJ. International perspectives on newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2006, **29** : 390-396

RAULT G, ROUSSEY M, DESRUES B, TURCK D, PEREZ T, et coll. Organisation du centre de soins. *Arch Pediatr* 2001, **8** (Suppl 5) : 802-817

RHEAD WJ. Newborn screening for medium-chain acyl-CoA deshydrogenase deficiency: a global perspective. *J Inherit Metab Dis* 2006, **29** : 370-377

RHEAD WH, IRONS M. The call from the newborn screening laboratory: frustration in the afternoon. *Pediatr Clin North Am* 2004, **51** : 803-818

RIBES A, RIUDOR E, GARAVAGLIA B, MARTINEZ G, ARRANZ A, et coll. Mild or absent clinical signs in twin sisters with short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Europ J Pediatr* 1998, **157** : 317-320

ROBERTSON S, SAVULESCU J. Is there a case in favour of predictive genetic testing in young children ? *Bioethics* 2001, **15** : 26-49

ROCHETTE J, CADET E. Faut-il dépister l'hémochromatose à la naissance ? *Rev Med Int* 2006, **27** : 1-4

ROCHETTE J, CAPRON D, CAPRON JP, JULIER C. Screening for hereditary haemochromatosis. *Am J Gastro* 2000, **95** : 1368-1369

ROCK MJ, HOFFMAN G, LAESSIG RH, KOPISH GJ, LITSHEIM TJ, FARRELL PM. Newborn screening for cystic fibrosis in Wisconsin: nine-year experience with routine trypsinogen/DNA testing. *J Pediatr* 2005, **147** (Suppl 3) : S73-S77

ROSCAM ABBING HDC. Neonatal screening, new technologies, old and new legal concerns. *Eur J Health Law* 2004, **11** : 129-137

ROSENBERG MA, FARRELL PM. Assessing the cost of cystic fibrosis diagnosis and treatment. *J Pediatr* 2005, **147** (3 Suppl) : S101-S105

ROSENFELD M. Overview of published evidence on outcomes with early diagnosis from large US observational studies. *J Pediatr* 2005, **147** (3 suppl) : S11-S14

ROSENSTEIN BJ, CUTTING GR. The diagnosis of cystic fibrosis : a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr* 1998, **132** : 589-595

ROSS LF. Predictive genetic testing for conditions that present in childhood. *Kennedy Inst Ethics J* 2002, **12** : 225-244

ROUSSEY M. Dépistage néonatal de la mucoviscidose : l'information des parents. La Lettre de la mucoviscidose, Septembre 2001, 50 : 2 p

ROUSSEY M, DENEUVILLE E. Mise au point sur le dépistage néonatal de la mucoviscidose. *MT Pédiatrie* 2005, **8** : 156-165

ROUSSEY M, LE BIHANNIC A, MP AUDREZET MP, BLAYAU M, DAGORNE M, et coll. Dépistage néonatal de la mucoviscidose : problèmes diagnostiques et aspects éthiques des formes frontières. *Arch Pediatr* 2005, **12** : 650-653

ROWNTREE RK, HARRIS A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. *Ann Hum Genet* 2003, **67** : 471-485

SARLES J, BERTHEZENE P, LE LOUARN C, SOMMA C, PERINI JM, et coll. Combining immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein assays, a method of newborn screening for cystic fibrosis that avoids DNA analysis. *J Pediatr* 2005, **147** : 302-305

SARFIELD JK, DAVIES JM. Negative sweat tests and cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1975, **50** : 463-466

SAXENA A. Issues in newborn screening. *Genet Test* 2003, **7** : 131-134

SCHECHTER MS, MARGOLIS P. Improving subspecialty healthcare: lessons from cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005, **147** : 295-301

SCOTET V, VERLINGUE C, AUDREZET MP, CODET JP, CATHELIN M, et coll. Apport de la biologie moléculaire au dépistage néonatal de la mucoviscidose. *Immunoanal Biol* 2000a, **15** : 7-13

SCOTET V, DE BRAEKELEER M, ROUSSEY M, RAULT G, PARENT P, et coll. Neonatal screening for cystic fibrosis in Brittany, France: assessment of 10 years' experience and impact on prenatal diagnosis. *Lancet* 2000b, **356** : 789-794

SCOTET V, LE GAC G, MEROUR MC, MERCIER AY, CHANU B, et coll. Impact of HFE genetic testing on clinical presentation of hereditary hemochromatosis : new epidemiological data. *BMC Med Genet* 2005, **6** : 24

SERMET-GAUDELUS I, BONNEFONT JP, NGUYEN KHOA AT, LENOIR G. Un test de la sueur normal n'exclut pas le diagnostic de mucoviscidose. *Arch Pediatr* 2000, **7** : 594-596

SEWELL AC, GEBHARDT B, HERWIG J, RAUTERBERG EW. Acceptance of extended newborn screening: the problem of parental non-compliance. *Eur J Pediatr* 2004, **163** : 755-756

SIMPSON N, ANDERSON R, SASSI F, PITMAN A, LEWIS P, et coll. The cost-effectiveness of neonatal screening for cystic fibrosis: an analysis of alternative scenarios using a decision model. *Cost Eff Resour Alloc* 2005, **9** : 8

SIMS EJ, MCCORMICK J, MEHTA G, MEHTA A. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. *J Pediatr* 2005a, **147** (3 suppl) : S42-S46

SIMS EJ, MCCORMICK J, MEHTA G, MEHTA A. Newborn screening for cystic fibrosis is associated with reduced treatment intensity. *J Pediatr* 2005b, **147** : 306-11

SIMS EJ, MIRANDA M, MCCORMICK J, MEHTA G, MEHTA A. Cost consequences of not implementing a newborn screening program. *Pediatr Pulmonol* 2005c, suppl **28** : 329

SINSHEIMER JS, PALMER CGS, WOODWARD A. Detecting genotype combinations that increase risk for disease: the maternal-fetal genotype incompatibility test. *Genet Epidemiol* 2003, **24** : 1-13

SIRET D, BRETAUDEAU G, BRANGER B, DABADIE A, DAGORNE M, et coll. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). *Pediatr Pulmonol* 2003, **35** : 342-349

SOCIÉTÉ CANADIENNE DE PÉDIATRIE. Des directives sur le dépistage génétique des enfants en santé. *Paediatr Child Health* 2003, **8** : 48-52

SONTAG MK, HAMMOND KB, ZIELENSKI J, WAGENER JS, ACCURSO FJ. Two-tiered immunoreactive trypsinogen-based newborn screening for cystic fibrosis in Colorado: screening efficacy and diagnostic outcomes. *J Pediatr* 2005, **147** (3 suppl) : S83-S88

SOUTHERN KW, LITTLEWOOD JM. Newborn screening programmes for cystic fibrosis. *Paediatr Res Rev* 2003, **4** : 299-305

STANKE F, TUMMLER B, BECKER T. Genetic modifiers in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006, **354** : 88-90, author reply 88-90

STEWART B, ZABNER J, SHUBER AP, WELSH MJ, MCCRAY PB. Normal sweat chloride values do not exclude the diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, **151** : 899-903

SWEETMAN L, MILLINGTON DS, THERRELL BL, HANNON WH, POPOVICH B, et coll. Naming and counting disorders (conditions) included in newborn screening panels. *Pediatrics* 2006, **117** : 308-314

THERRELL BL. US newborn screening policy dilemmas for the twenty-first century. *Mol Genet Metab* 2001, **74** : 64-74

THERRELL BL. Data integration and warehousing: coordination between newborn screening and related public health programs. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003a, **34** (Suppl 3) : 63-68

THERRELL BL. Ethical, legal and social issues in newborn screening in the United States. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003b, **34** (Suppl 3) : 52-58

THERRELL BL. National Conference of State Legislatures. In : Newborn Screening Conference for Legislators and Legislative Staff. Austin, Texas, USA, 28 septembre 2005

THERRELL BL, LLOYD-PURYEAR MA, MANN MY. Understanding newborn screening system issues with emphasis on cystic fibrosis screening. *J Pediatr* 2005, **147** (3 suppl) : S6-S10

THERRELL BL, JOHNSON A, WILLIAMS D. Status of newborn screening programs in the United States. *Pediatrics* 2006, **117** : 212-252

158 TURCK D, GROSSKOPF C, MOUTERDE O, RAINISIO M, GOEHRNS JM, NAVARRO J. Current health status of the CF patients identified by neonatal screening in France. Data

from the European registry of cystic fibrosis (ERCF). In : Neonatal screening for cystic fibrosis. TRAVERT G (ed). Presses Universitaires de Caen, 1999 : 263-266

TWOMEY JG. Genetic testing of children : confluence or collision between parents and professionals? *AACN Clin Issues* 2002, **13** : 557-566

UUS K, BAMFORD J. Effectiveness of population-based newborn hearing screening in England : ages of interventions and profile of cases. *Pediatrics* 2006, **117** : 887-93

VAN DYCK PC, EDWARDS ES. A look at newborn screening : today and tomorrow. *Pediatrics* 2006, **117** : 193

VENDITTI LN, VENDITTI CP, BERRY GT, KAPLAN PB, KAYE EM, et coll. Newborn screening by tandem mass spectrometry for medium-chain acyl-coA deshydrogenase deficiency: a cost-effectiveness analysis. *Pediatrics* 2003, **112** : 1005-1015

VIDAILHET M. État actuel et perspectives du dépistage néonatal des maladies héréditaires du métabolisme (MHM) : problèmes techniques et éthiques. Communication au Groupe d'Étude Néonatal d'Ile-de-France, 22 mars 2005

WAGENER JS, SONTAG MK, ACCURSO FJ. Newborn screening for cystic fibrosis. *Curr Opin Pediatr* 2003, **15** : 309-315

WAISBREN SE, ALBERS S, AMATO S, AMPOLA M, BREWSTER TG, et coll. Effect of expanded newborn screening for biochemical genetic disorders on child outcomes and parental stress. *JAMA* 2003, **290** : 2564-2572

WILCKEN B. World wide experience and current issues in neonatal screening for CF. In : Neonatal screening for cystic fibrosis. TRAVERT G (ed). Presses Universitaires de Caen, 1999 : 301-308

WILCKEN B. Ethical issues in newborn screening and the impact of new technologies. *Eur J Pediatr* 2003a, **162** (Suppl 1) : S62-S66

WILCKEN B. Evaluating outcomes of newborn screening programs. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003b, **34** (Suppl 3) : 13-18

WILCKEN B, WILEY V. Tandem mass spectrometry in the New South Wales newborn screening program. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001, **50** (RR-3) : 33

WILCKEN B, WILEY V. Newborn screening methods for cystic fibrosis. *Paediatr Resp Rev* 2003, **4** : 272-277

WILCKEN B, WILEY V, CARPENTER K. Two years of routine newborn screening by tandem mass spectrometry (MSMS) in New South Wales, Australia. *J Inherit Metab Dis* 2000, **23** (Suppl 1) : 4

WILCKEN B, WILEY V, HAMMOND J, CARPENTER K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* 2003, **348** : 2304-2312

WILFOND BS, GOLLUST SE. Policy issues for expanding newborn screening programs: the cystic fibrosis newborn screening experience in the United States. *J Pediatr* 2005, **146** : 668-674

WILFOND BS, PARAD RB, FOST N. Balancing benefits and risks for cystic fibrosis newborn screening : implications for policy decisions. *J Pediatr* 2005, **147** (3 suppl) : S109-S113

WILSON JMG, JUNGNER F. Principles and Practice of Screening for Disease (Public Health Papers No.34). World Health Organization, Geneva, 1968

WORWOOD M. Early detection of genetic hereditary hemochromatosis: should all young adults be offered the genetic test? *Genet Test* 2000, **4** : 219-228

WORWOOD M. What is the role of genetic testing in diagnosis of haemochromatosis? *Ann Clin Biochem* 2001, **38** : 3-19