

## **Circulaire DHOS/OPRC n° 2001-505 du 22 octobre 2001 relative au soutien financier exceptionnel de certains laboratoires hospitaliers pratiquant le diagnostic par biologie moléculaire de la mucoviscidose**

22/10/2001

Référence : circulaire DHOS-O-F 2/DGS/DSS-1 A/2000, n° 603, du 13 décembre 2000, relative à la campagne budgétaire pour 2001 des établissements sanitaires financés par dotation globale.

Le ministre délégué à la santé à Mesdames et Messieurs les directeurs des agences régionales de l'hospitalisation (pour mise en oeuvre) ; Mesdames et Messieurs les directeurs des directions régionales des affaires sanitaires et sociales (pour diffusion) ; Mesdames et Messieurs les directeurs des directions départementales des affaires sanitaires et sociales (pour information)

Atteignant un nouveau-né sur 2 500, la mucoviscidose est une maladie qui présente une grande variabilité dans son expression. On peut observer des formes qui se manifestent avant ou à la naissance, dès les premiers mois par des infections bronchiques graves, mais aussi parfois plus tardivement dans l'enfance, à l'adolescence ou même à l'âge adulte. En raison de cette variabilité, le diagnostic clinique et/ou biologique n'est pas toujours clair, d'où le nécessaire recours à des études génétiques permettant de déterminer les mutations du gène CFTR dont les altérations expliquent la maladie.

Les indications d'étude moléculaire du gène CFTR sont nombreuses et leurs prescriptions sont croissantes. En effet 35 % des cas de mucoviscidose classique, davantage pour les formes atypiques, s'expliquent par la présence d'au moins une mutation rare. Trois types d'indications d'étude moléculaire du gène CFTR peuvent être faites en vue :

- d'études familiales dans la perspective d'une demande de diagnostic prénatal ;
- du dépistage chez les apparentés d'un sujet atteint ;
- de l'aide au diagnostic. Cette aide concerne les formes atypiques de mucoviscidose où seule l'identification de deux mutations, héritées chacune d'un parent, confirme le diagnostic et permet de proposer un éventuel diagnostic prénatal aux parents.

Elle peut également s'appliquer à des patients adultes qui présentent de façon apparemment isolée une infertilité par absence de canal déférent, une dilatation des bronches d'origine inexplicée, ou une pancréatite chronique.

L'aide au diagnostic concerne enfin les cas de suspicion de mucoviscidose chez le fœtus d'un couple sans antécédent familial connu de mucoviscidose en présence d'un signe d'appel échographique à type de masse hyper-échogène. L'urgence du diagnostic est alors la plus aigüe, compte tenu du terme déjà avancé de la grossesse.

En France, une trentaine de laboratoires pratiquent le diagnostic moléculaire de la mucoviscidose.

### **I. - LES CARACTÉRISTIQUES DU RÉSEAU DES LABORATOIRES EFFECTUANT DES ANALYSES MOLÉCULAIRES EN VUE DU DIAGNOSTIC DE LA MUCOVISCIDOSE**

Deux types de laboratoire peuvent être distingués au sein d'un réseau déjà existant :

- les laboratoires qui pratiquent la recherche de mutations les plus fréquentes à l'aide de trousse commerciales et pour certains d'entre eux la recherche de quelques mutations rares ou spécifiques d'origine géographique ou l'analyse d'un certain nombre d'examen par balayage ;
- les laboratoires qui pratiquent l'analyse de la totalité des régions codantes du gène CFTR. Ce sont ces laboratoires qui, à l'origine de nombreuses recherches sur la mucoviscidose, ont développé des outils pour le diagnostic moléculaire et cela dès avant la découverte du gène en 1989. Ils ont ensemble investi dans la recherche des mutations selon des méthodes de biologie et sont naturellement devenus les laboratoires référents d'un réseau qui s'est spontanément constitué avec d'autres laboratoires recherchant un nombre limité de mutations. Ces derniers adressent aux laboratoires référents les échantillons pour recherche des mutations rares.

Dix laboratoires effectuent aujourd'hui de façon significative (plus de 30 examens annuels) une recherche exhaustive de mutations rares ou mutations « hors kit » du gène CFTR.

Vingt-cinq autres laboratoires français pratiquent la recherche des mutations fréquentes et occasionnellement de quelques mutations rares ou spécifiques d'origine géographique. La quasi-totalité d'entre eux participent au contrôle de qualité européen organisé dans le cadre des programmes de la communauté « European community concerted action for cystic

fibrosis » et « Cystic fibrosis network ». Un certificat de « participation avec succès » est adressé aux laboratoires n'ayant commis aucune erreur de génotypage au titre du contrôle qualité organisé à partir de six échantillons d'ADN portant des mutations du gène CFTR.

Par ailleurs, ces laboratoires organisent des ateliers, permettant de faire le point sur les méthodes utilisées, de discuter et de valider les recommandations européennes ainsi que de réfléchir aux actions du réseau.

## **II. - LES RAISONS D'UNE AIDE SPÉCIFIQUE À CERTAINS DE CES LABORATOIRES**

L'activité de recherche de mutations rares et/ou non détectées par kit est particulièrement onéreuse en matière de dépenses de fonctionnement, notamment en charge de personnel et au titre des dépenses d'équipement (séquenceur d'ADN, système de chromatographie liquide haute performance en milieu dénaturant).

Le transfert de ces activités souvent initiées grâce aux moyens affectés à la recherche vers le champ d'activités biologiques cliniques classiques conduit les pouvoirs publics à vouloir soutenir les laboratoires des établissements de santé sous dotation globale qui les effectuent.

Par ailleurs, il apparaît souhaitable d'encourager l'effort des professionnels qui se sont spontanément organisés dans le cadre d'une démarche de qualité.

Enfin la mise en oeuvre d'une activité qui concerne des examens adressés à quelques rares laboratoires au plan national, la dispersion de ces activités n'étant pas souhaitable, entraîne une charge mal prise en compte, l'activité justifiée par l'attraction régionale des établissements étant généralement la seule reconnue pour l'allocation des moyens. D'autre part les actes concernés ne sont pas valorisés par le PMSI.

## **III. - LES CARACTÉRISTIQUES DU SOUTIEN FINANCIER**

Elles concernent les établissements sous dotation globale qui, titulaires d'une autorisation d'effectuer le diagnostic prénatal, et de l'autorisation de pratiquer les examens des caractéristiques génétiques des personnes, effectuent des analyses de mutations rares sur l'ensemble des régions codantes du gène CFTR.

Ce soutien ne doit pas avoir pour effet de se substituer aux financements déjà existants des laboratoires concernés par la réalisation des analyses de génétique moléculaire de la mucoviscidose, mais vient renforcer leurs moyens de fonctionnement.

En raison d'une activité minimale justifiant la mobilisation de moyens importants et l'entretien d'un savoir-faire indispensable à l'assurance de qualité, seuls les laboratoires dont l'activité connue dépasse au moins 100 échantillons traités annuellement toutes indications confondues d'étude moléculaire du gène CFTR, dont au minimum 30 concernent des mutations rares, font l'objet d'un soutien financier spécifique.

Parmi ceux-ci, quatre laboratoires qui ont activement participé aux actions de recherche et qui réalisent un minimum de 250 examens par an, dont plus de 100 concernent des mutations rares, sont considérés comme laboratoires de référence et bénéficieront en conséquence d'une aide plus importante.

Ces laboratoires de référence devront poursuivre les tâches de coordination qu'ils ont initiées et à ce titre :

- auront en charge l'organisation de réunions régulières des laboratoires (1 à 2 par an) ;
- veilleront à susciter l'évolution des bonnes pratiques en fonction des évolutions technologiques ;
- aideront à l'organisation du contrôle de qualité en lien avec l'AFSSAPS ;
- recenseront annuellement l'activité des centres et équipes spécialisées en vue d'une évaluation ;
- transmettront aux laboratoires qui en ont besoin des échantillons biologiques de référence (pour mise au point ou diffusion).

Vous trouverez en annexe jointe la liste des établissements auxquels appartiennent ces laboratoires et le montant des notifications de crédits correspondant à l'aide financière qui leur est exceptionnellement accordée.

Les crédits notifiés concernent des dépenses d'exploitation : personnels, dépenses médicales, frais de mission, et si nécessaire amortissements des investissements requis.

Il s'agit de crédits reconductibles.

## **IV. - ÉVALUATION NATIONALE PAR LES CENTRES RÉFÉRENTS**

Un suivi régulier de l'activité des actes de biologie moléculaire sera organisé au plan national.

<http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/circulaire-dhosoprc-n-2001-505-du-22-octobre-2001-relative-au-soutien-financier-exceptio-nnel-de-certains-laboratoires-hospitaliers-pratiquant-le-diagnostic-par-biologie-moleculaire-de-la-mucovi/>

A cet effet les quatre laboratoires référents sont responsables de la coordination de l'ensemble des laboratoires participant au réseau pratiquant la détection des mutations du gène CFTR et une partie des crédits qui leur sont accordés doivent permettre de dégager les financements nécessaires à la réalisation de cette action de coordination (organisation de 1 à 2 réunions par an, prise en compte de frais de missions le cas échéant).

Un bilan annuel de l'activité de l'ensemble des laboratoires pour les douze derniers mois devra être adressé par les centres référents, qui se seront coordonnés à cet effet, au 1er octobre de chaque année à la mission de l'observation, de la prospective et de la recherche clinique de la direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. Le premier bilan est attendu pour le 1er octobre 2002.

Outre les données d'activité des laboratoires, ce bilan synthétique devra faire apparaître :

- les actions menées au titre de l'assurance de qualité (poursuite de la participation aux programmes européens, conférences de consensus, participation à l'élaboration de bonnes pratiques, de protocoles) ;
- les éventuels progrès des techniques d'analyse ;
- les autres actions de coordination pouvant paraître significatives et qui contribuent à la mise en place d'une action de veille scientifique et technologique portant à la fois sur le diagnostic mais aussi sur le dépistage de la mucoviscidose.

En l'absence d'un tel bilan les crédits alloués pourront être retirés aux établissements concernés.

Vous voudrez bien me tenir informé des difficultés que vous pourriez rencontrer dans la mise en oeuvre de ces dispositions.

Pour le ministre délégué et par délégation :  
le directeur de l'hospitalisation et de l'organisation des soins E. Couty

**ANNEXE I**  
**Notification de crédits**

Liste des établissements comprenant des laboratoires référents et spécialisés pour les actes de génétique moléculaire en vue du diagnostic de la mucoviscidose (analyses portant sur la totalité des régions codantes du gène CFTR)

ETABLISSEMENTS	ARH	CRÉDITS NOTIFIÉS (en KF)
1. Hébergement des laboratoires centres référents :	xx	xx
CHU de Brest	ARH Bretagne	1 000 KF
CHU de Montpellier (1)	ARH Languedoc-Roussillon	1 000 KF
AP-HP Hôpital Henri-Mondor à Créteil	ARH Ile-de-France	1 000 KF
AP-HP Hôpital Cochin	ARH Ile-de-France	1 000 KF
2. Hébergeant des laboratoires spécialisés :	xx	xx
CHU d'Angers	ARH Pays-de-Loire	650 KF
CHU de Bordeaux	ARH Aquitaine	650 KF
CHU de Lille	ARH Nord - Pas-de-Calais	650 KF
Hospices civils de Lyon (1)	ARH Rhône-Alpes	650 KF
CHU de Poitiers (2)	ARH Poitou-Charentes	650 KF
CHU de Toulouse (1)	ARH Midi-Pyrénées	650 KF

(1) Sous réserve de l'autorisation de pratiquer les examens des caractéristiques génétiques des personnes.

(2) Sous réserve du renouvellement de l'autorisation de diagnostic prénatal et de l'autorisation de pratiquer les examens des caractéristiques génétiques des personnes.