

Mises au point interactives – Dépistages



F. HUET
Service de Pédiatrie 1,
CHU de DIJON,
Président de la Société
Française du Dépistage
Néonatal.

Nouvelle organisation du dépistage

Après plus de 45 ans de bons et loyaux services, l'AFDPHE (Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant) a clos en 2018 son activité d'organisateur et de gestionnaire du dépistage néonatal. Elle a transmis le flambeau à une nouvelle organisation articulée autour d'un comité de pilotage national, qui regroupe l'ensemble des structures participant à la mission de dépistage néonatal¹, et d'un Centre national de coordination du dépistage néonatal (CNCNDN), basé au CHU de Tours sous la direction du Pr E. Rusch.

Les objectifs premiers de cette transformation, essentiellement administrative, étaient de poser les bases d'une reconstruction du dispositif national afin de préparer la mise en place de l'extension à d'autres maladies et de renforcer la qualité et la sécurité du dépistage néonatal. En effet, après une période avant-gardiste dans l'organisation du dépistage néonatal, le dispositif français, qui reposait sur un système associatif régional peu ou pas intégré dans les structures hospitalières et aux nombreuses tutelles administratives sans véritable guidance décisionnaire, était décrit par les autorités de santé. Il nécessitait une refonte complète avec le transfert de ses ressources et de ses missions vers des structures s'adossant aux agences régionales de santé (ARS)

¹ DGS, DGOS, HAS, SFDN, ABM, ANSM, ANSP, CRDN, les ARS, SFSP, SFP, CCNE, CNCNDN, Alliance maladies rares.

Nouvelle organisation du dépistage néonatal : quels enjeux ?

et aux CHU : les centres régionaux de dépistage néonatal (CRDN). Ces évolutions avaient pour but à court terme d'investir dans l'achat de matériel coûteux (spectromètre de masse en tandem), avec la perspective de l'extension de l'activité à de nouvelles maladies.

La liste des maladies du programme national de dépistage néonatal est fixée par un arrêté du 22 février 2018 publié au Journal officiel. Actuellement, 5 maladies sont dépistées grâce au prélèvement à J3 de quelques gouttes de sang déposées sur un carton buvard. Il s'agit de la phénylcétonurie, de l'hypothyroïdie congénitale, de l'hyperplasie congénitale des surrénales, de la drépanocytose (dépistage ciblé aux populations à risque) et de la mucoviscidose. La surdité congénitale profonde est dépistée grâce à des tests fonctionnels réalisés dans toutes les maternités (potentiels évoqués auditifs [PEA] ou otoémissions acoustiques [OEA]). Cette liste, que des observateurs étrangers au dispositif jugent insuffisante lorsqu'elle est comparée à celle nos voisins, est amenée à évoluer très prochainement avec l'intégration de plusieurs maladies métaboliques.

La France s'est longtemps illustrée à l'échelon mondial par la qualité d'organisation et l'exhaustivité de ce programme. Cependant, au fil du temps, de nouvelles techniques biochimiques et plus récemment d'analyses moléculaires se sont développées, permettant d'imaginer et d'instaurer l'extension du dépistage à de nombreuses autres maladies métaboliques, hématologiques, dysimmunitaires ou neurologiques. Ainsi, les États-Unis proposent, en fonction des états, jusqu'à 54 maladies à dépister. En Europe, l'Autriche propose

29 maladies, l'Islande 26, le Portugal 25, les Pays-Bas 20 et l'Allemagne 15. Même si cette course en avant peut prêter à discussion, la France est désormais regardée comme un parent pauvre du dépistage néonatal.

Extension du dépistage à certaines maladies métaboliques

La conjonction de la création de 12 CRDN en métropole et 5 en outre-mer (se substituant aux 23 associations régionales depuis 2018), permettant de centraliser un grand nombre de prélèvements par laboratoire, et du financement par l'état de spectromètres de masse en tandem implantés dans les laboratoires des CRDN rend désormais possible l'évolution attendue du dépistage à certaines maladies métaboliques. La recommandation de la Haute Autorité de santé (HAS) pour l'extension du dépistage au déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (déficit en MCAD) date de juin 2011 [1]... Son intégration dans le programme est officiellement actée pour le 1^{er} décembre 2020. Les laboratoires profiteront de la mise en place de la technique MS-MS pour moderniser et sécuriser le dépistage de la phénylcétonurie. En ce qui concerne l'extension à d'autres maladies métaboliques, la HAS a initié en 2019 une étude s'appuyant sur un groupe d'experts et sur la filière maladies rares G2M. Ses conclusions, rendues publiques en février 2020, ouvrent la perspective d'une inclusion de **7 nouvelles maladies à court terme** et d'une **réévaluation de 5 autres maladies dans 3 ans**. 12 autres maladies n'ont pas été considérées comme éligibles car ne répondant pas aux critères retenus dans la démarche (**tableau I**).

Maladies	Aminoacidopathies	Aciduries organiques	Déficits de bêta-oxydation
Proposées	HCY Homocystinurie MSUD Leucinose TYR1 Tyrosinémie type 1	GA-1 Acidurie glutarique de type 1 IVA Acidurie isovalérique	LCHAD Déficit en déshydrogénase des hydroxyacyl-CoA de chaîne longue CUD Déficit en captation de carnitine
Non proposées à réévaluer	CIT1 Citrullinémie type 1 OTC Ornithine transcarbamylase	PA Acidurie propionique MMA Acidurie méthylmalonique	VLCAD Déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à très longue chaîne
Non proposées	ASA Acidurie argininosuccinique ARG Argininémie	3MCC Méthylcrotonyl glycinurie HMG Acidurie hydroxyméthylglutarique MCD Holocarboxylase synthétase BKT β -cétothiolase	SCAD Déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne courte CPT1 Déficit en carnitine palmitoyl transférase I CPT2 Déficit en carnitine palmitoyl transférase II CACT Déficit en carnitine-acylcarnitine translocase MTP Déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale MADD Déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénases

Tableau I : Conclusions de l'analyse de la HAS sur l'intégration à venir de maladies héréditaires du métabolisme dans le programme national de dépistage néonatal [3].

Extension du dépistage à certaines maladies congénitales à expression post-natale différée ?

La nouvelle organisation du dépistage néonatal doit également répondre à un autre défi, celui de déterminer, en dehors du champ des maladies métaboliques, les maladies congénitales à expression post-natale différée mais justifiant une prise en charge précoce qui pourraient intégrer le programme de dépistage français. Jusqu'ici, les critères classiques de Wilson et Jungner, qui datent de 1968, étaient considérés comme incontournables. Ils apparaissent désormais dépassés sur un certain nombre de points comme l'incidence de la maladie, sa sévérité ou l'efficacité d'un traitement. De nombreux pays occidentaux se sont affranchis de ces préceptes au nom du progrès médical, soulevant des

questions éthiques que la France ne contournera pas. Par ailleurs, les tests biologiques s'étoffent, en particulier dans le domaine de la biologie moléculaire, et deviennent accessibles sur le plan financier. Ces nouveaux éléments méritent une réflexion profonde du fait des implications qu'ils entraînent :

>>> Certaines maladies présentent des phénotypes extrêmement variables, allant du simple variant biochimique jusqu'à la pathologie très grave. Le risque de dépister des patients qui n'auraient jamais fait parler d'eux sans dépistage est donc réel. Ce risque est médicalement et éthiquement inacceptable.

>>> Malgré des techniques biochimiques extrêmement fiables permettant une spécificité optimale, le nombre de faux positifs va croître de façon rapide en même temps que le nombre de maladies dépis-

tées. Le stress engendré pour rien et les conséquences psychologiques pour la famille sont connus mais malheureusement mal maîtrisés.

>>> Les informations données aux parents en amont du dépistage sont complexes car elles doivent être à la fois comprises par tout un chacun et suffisamment explicites pour répondre à l'ensemble des questions que peut se poser le grand public. L'extension du dépistage à un grand nombre de maladies peut conduire à une dilution de l'information avec le risque d'aboutir à un discours incompréhensible.

>>> Le nombre de familles refusant actuellement le dépistage est modeste (257/751 000 en 2018 [2]) mais en croissance constante. L'utilisation de nouveaux outils, en particulier de génétique, pourrait avoir des conséquences

I Mises au point interactives – Dépistages

négatives sur l'exhaustivité du dépistage, surtout dans les milieux "opposants" par principe.

>>> Le dépistage de maladies ne disposant pas encore de traitement spécifique validé crée une ressource potentielle d'enfants à inclure dans des protocoles d'évaluation, intention certes louable dans la volonté de trouver une solution thérapeutique mais discutable en matière éthique (nouveau-nés "cobayes").

>>> Certaines techniques d'exploration génétique aboutissent à des diagnostics d'hétérozygotie donc sans expression clinique chez l'enfant et sans intérêt direct pour le patient. La gestion de cette information est délicate car elle doit être maîtrisée dans le temps (jusqu'à la majorité de l'enfant au minimum). Ce dépistage des hétérozygotes est de principe refusé par le Comité national d'éthique et devra donc justifier un débat.

>>> Même si l'utilisation du *Whole Genome Sequencing* (WGS) n'est pas d'actualité, l'utilisation de la biologie moléculaire en 1^{re} intention pour certains dépistages (par exemple pour l'amyotrophie spinale infantile) donne une nouvelle dimension au dépistage néonatal, avec des éléments technologiques et économiques non encore maîtrisés à grande échelle en France.

Le dépistage de la mucoviscidose utilise déjà les outils moléculaires mais en 2nde intention et pour une cible de 3 000 suspects/an. La généralisation à d'autres maladies impliquerait la gestion complexe de 750 000 prélèvements par an.

■ Conclusion

Tous ces éléments (et probablement d'autres encore) méritent une réflexion profonde qui dépasse les "techniciens" du dépistage néonatal, et ce, avant l'agrégation de nouvelles maladies actionnables dans le programme français. Il n'est évidemment pas question de freiner le progrès médical (les enfants malades nous le rappellent tous les jours!), mais il convient de l'intégrer à bon escient. Cette réflexion doit également prendre en compte l'avis de la population générale du fait de sa dimension de santé publique. La population française a des spécificités et des comportements différents des populations anglo-saxonnes ou nordiques et doit être impliquée dans ce débat.

La HAS, chargée de la détermination des maladies à dépister, réclame des études de faisabilité françaises avant de publier ses décisions. Il ne serait pas logique qu'elles n'intègrent pas une dimension "sciences humaines" s'appuyant sur des

études françaises. Chacune de ces études devra prendre en compte un dogme intangible : **toute démarche de dépistage néonatal est une pratique de santé publique mais ne peut se concevoir que dans l'intérêt supérieur de l'enfant.**

BIBLIOGRAPHIE

1. Haute Autorité de Santé. Recommandations du l'extension du dépistage néonatal au déficit en MCAD - Recommandations en santé publique. Juin 2011. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-07/fs_depistage_neonatal-fr-v3.pdf
2. Centre National de Coordination du Dépistage Néonatal. Programme national du dépistage néonatal - Rapport d'activité 2018. depistage-neonatal.org/wp-content/uploads/2019/12/Rapport-Activite-2018.pdf
3. Haute autorité de Santé. Évaluation *a priori* de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France – recommandations en santé publique. Janvier 2020. www.has-sante.fr/jcms/c_2866458/fr/evaluation-a-priori-de-l-extension-du-depistage-neonatal-a-une-ou-plusieurs-erreurs-innees-du-metabolisme-par-spectrometrie-de-masse-en-tandem-volet-2

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.