



# Dépistage néonatal des Maladies Rares : comment rattraper le retard français ?

Pr Frédéric Huet

Société Française de Dépistage Néonatal  
(SFDN)



Aucun lien d'intérêt dans ce champ d'activité

# Objectifs du Dépistage Néonatal

Repérer dans la cohorte nationale de nouveau-nés les enfants **asymptomatiques** mais **porteurs d'une maladie rare** selon les critères médicaux suivants :

- Gravité
- Traitement efficace ou protocole de soins validé
- Marqueur fiable

**Ce dépistage doit être réalisé dans l'intérêt supérieur du patient**

# Le programme français



1972 : Phénylcétonurie (PCU)

1978

1985

Coût total : 8 600 000 €

Soit 11 € / NN

1995

Coût réel : 14-15 € / NN

2002

2012 : Surdiite Profonde Congénitale

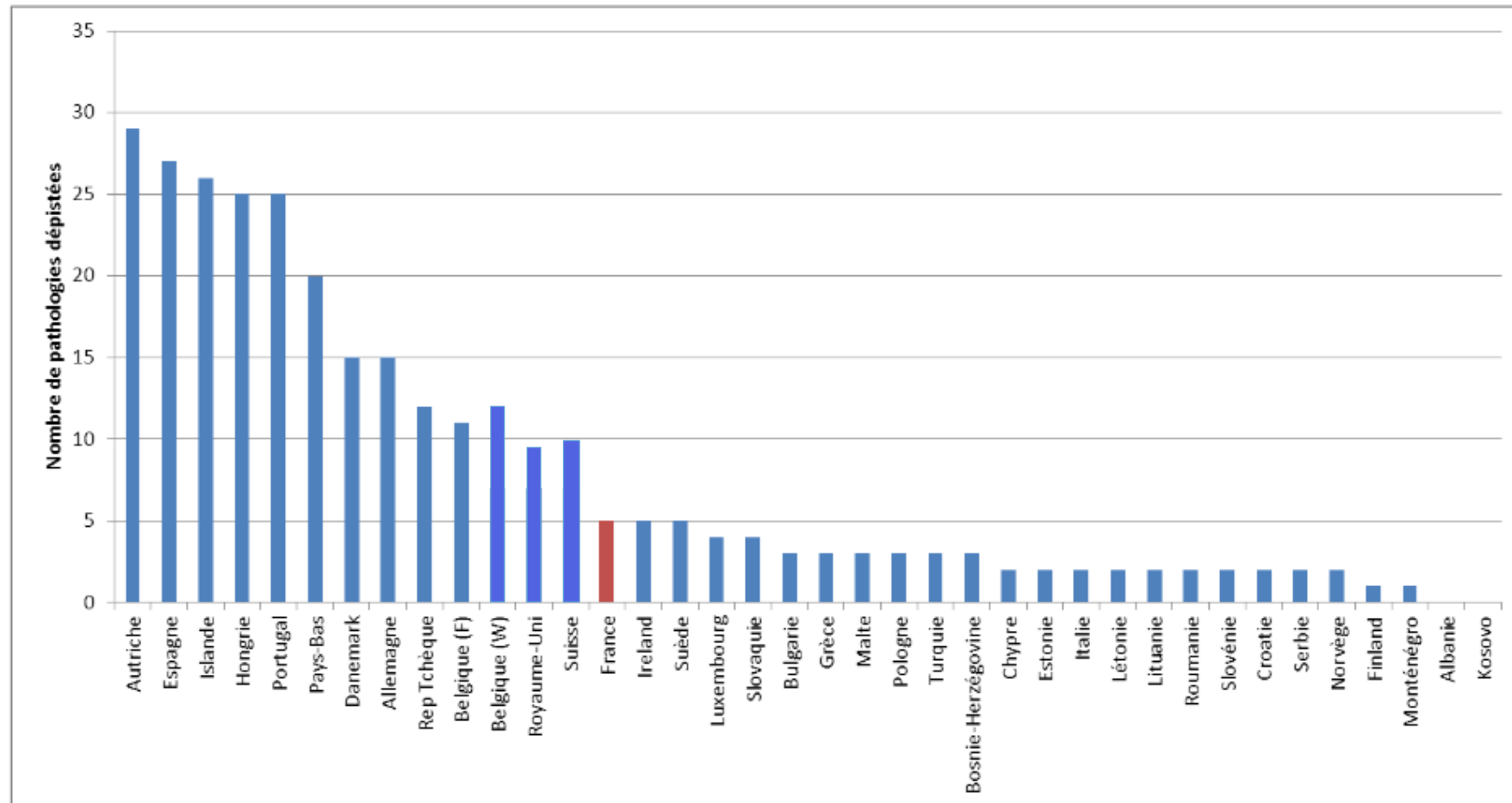


**Depuis 1972, 23 724 enfants malades ont été repérés, soit 1/1348**

# Le retard français

Adapté d'après *JG Loeber et al*

Nombre de pathologies dépistées par pays



# Dépistage aux USA

## 39 maladies métaboliques

Primary	Secondary
<i>Organic acidemias</i>	
Propionic academia	Methylmalonic academia with homocystinuria
Methylmalonic academia	Malonic academia
Isovaleric academia (IVA)	Isobutyrylglycinuria
Glutaric academia type I (GA-I)	2-Methylbutyrylglycinuria
3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency (3-MCC)	3-Methylglutaconic aciduria
3-Hydroxy-3-methylglutaric aciduria	2-Methyl-3-hydroxybutyric aciduria
Holocarboxylase deficiency	
$\beta$ -Ketothiolase deficiency	
<i>Fatty acid oxidation disorders</i>	
Carnitine uptake defect/carnitine transport defect (CUD/CTD)	Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (SCAD)
Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency	Medium/short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency (M/SCHAD)
Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency	Glutaric academia type II (GA-II)
Long-chain L-3 hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency	Medium-chain ketoacyl-CoA thiolase deficiency
	2,4-Dienoyl-CoA reductase deficiency
	Camitine palmitoyltransferase type I (CPT-I) deficiency
	Camitine palmitoyltransferase type II (CPT-II) deficiency
	Camitine acylcamitine translocase (CACT) deficiency
<i>Amino acid disorders</i>	
Argininosuccinic aciduria	Argininemia
Citrullinemia type I	Citrullinemia, type II
Maple syrup urine disease	Hypermethioninemia
Homocystinuria	Benign hyperphenylalaninemia
Classic phenylketonuria	Biopterin defect in cofactor biosynthesis
Tyrosinemia type I	Biopterin defect in cofactor regeneration
	Tyrosinemia type II
	Tyrosinemia, type III

# Dépistage aux USA

- 4 hémoglobinopathies
- 11 pathologies diverses

## Hemoglobinopathies

Sickle cell disease

Sickle beta thalassemia

Sickle cell–hemoglobin C disease

Various other hemoglobinopathies

## Other disorders

Biotinidase deficiency

Cystic fibrosis

Classic galactosemia

Glycogen storage disease type II (Pompe)

Severe combined immunodeficiencies

Mucopolysaccharidosis type I (MPS-I)

X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD)

Spinal muscular atrophy (SMA)

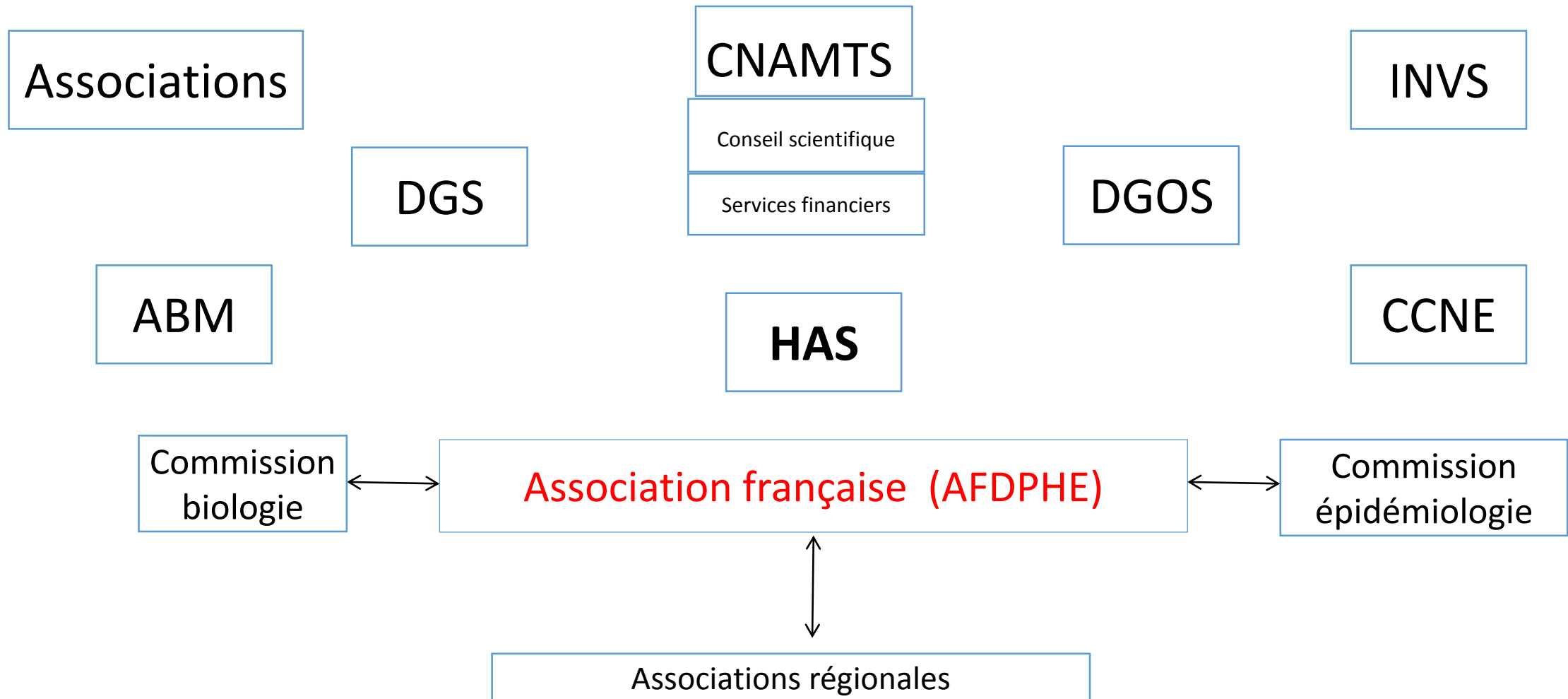
Galactoepimerase deficiency

Galactokinase deficiency

T-cell–related lymphocyte deficiencies

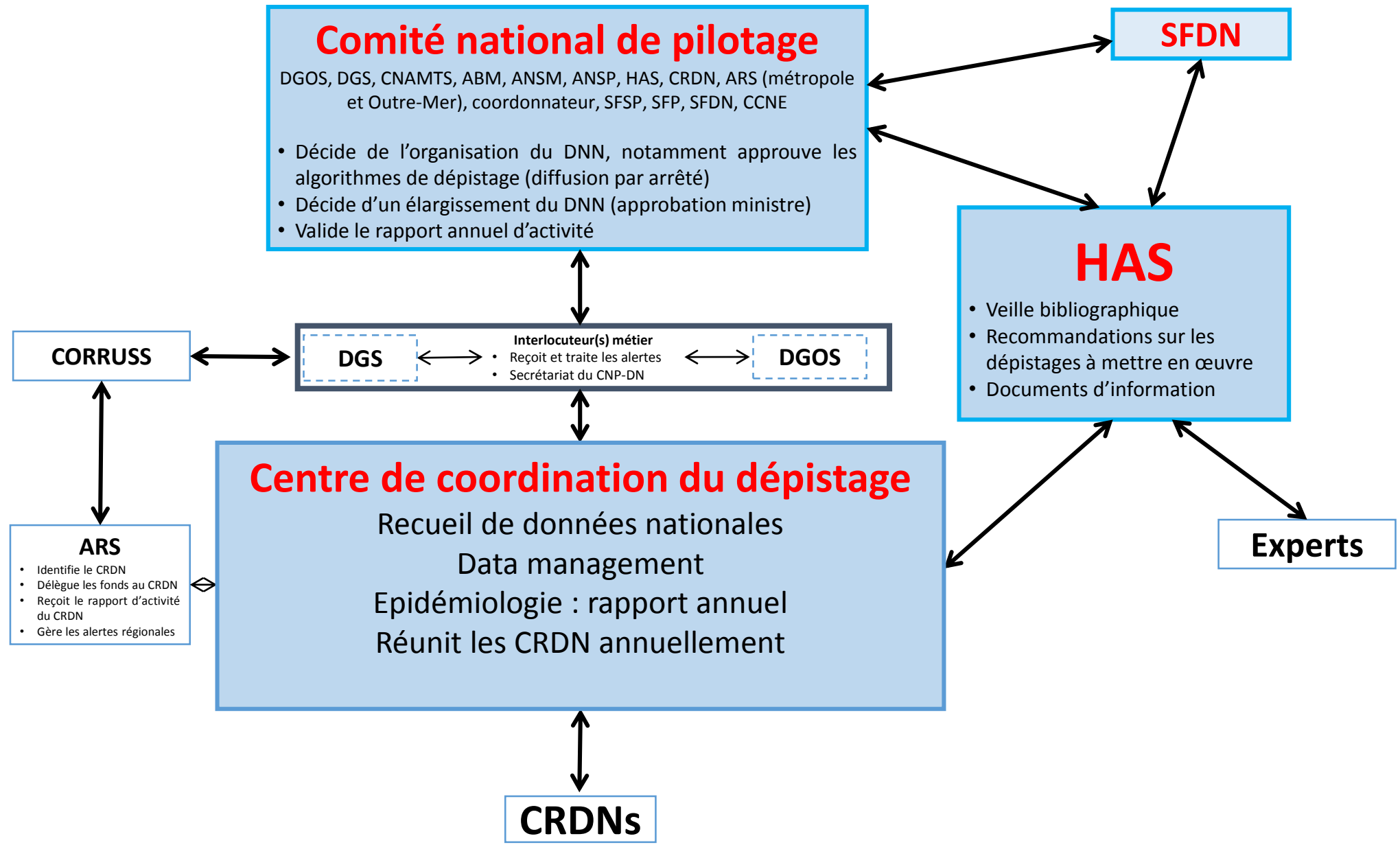
# Pourquoi ce retard ?

## Processus de décision jusqu'en 2018





# Nouveau dispositif (2018)



# Où en sommes-nous ?

- Extension MCAD validée
- Achat des spectromètres de masse en tandem en cours (3,3 M€)
- MCAD et phénylcétonurie sur MS-MS : mars 2020
  
- HAS : étude de l'extension à d'autres maladies métaboliques depuis 6 mois. Finalisation par un panel d'experts
  - => **réponse attendue début 2020**
  - => **environ 10 maladies du métabolisme intermédiaire en 2020 (?)**  
(amino-acidémies, aciduries organiques)

# Et ensuite ?

- Interpellations par des associations, des sociétés savantes, des laboratoires pharmaceutiques ...  
ex : généralisation Drépanocytose, Amyotrophie Spinale Infantile, Myopathie de Duchenne, Pompe, Galactosémie, Maladies Lysosomiales ....  
=> sollicitation de la HAS pour pertinence scientifique, analyse médico-économique
- Evolution des technologies :
  - utilisation de panel de gènes
  - séquençage haut débit



# Programme ultérieur

- Déficit Immunitaire Combiné Sévère par dosage des TRECs : analyse de l'étude pilote en cours
- Cardiopathies Congénitales Complexes par mesure de la SaO<sup>2</sup>

Pour les dépistages effectués sur les nouveau-nés après 24 à 48 heures de vie ou avant la sortie de l'hôpital :

<p>SpO<sub>2</sub> ≥ 95 % dans la main OU le pied ET différence main-pied ≤ 3 %</p>	<p>SpO<sub>2</sub> comprise entre 90 et 94 % dans la main ET le pied OU différence absolue main-pied &gt; 3 %. Répétez la mesure au bout d'une heure.</p>	<p>SpO<sub>2</sub> &lt; 90 % à la main OU au pied OU 3 résultats positifs successifs. Transférez le nouveau-né pour une échographie cardiaque et réalisez un bilan complémentaire.</p>
<p><b>Test négatif (Succès)</b></p>	<p><b>Test positif (Répétez 3 fois pour confirmer)</b></p>	<p><b>Test positif de dépistage de la CCC</b></p>

# Qu'en pense le grand public ?



- Aucune étude en France. Latins  $\neq$  anglo-saxons.
- Critères de l'OMS abandonnés (incidence, traitement efficace, enfants asymptomatiques ...)
- Aspects éthiques (repérage des hétérozygotes, facteurs de risque de maladies, maladies à expression tardive ...) parfois oubliés
- Analyse médico-économique nécessaire

# Conclusion

- Architecture de l'organisation propice à un développement rapide
- Évolution attendue du programme dans les 12 mois à venir
- Pilotage des décisions désormais plus fluide

**Le dépistage doit être réalisé dans l'intérêt supérieur de l'enfant**