

11h15-12h45 : Session 3 - Progrès à venir pour le diagnostic et le dépistage ?

Quelle évolution du dépistage néonatal ?

Intervention Christian COTTET, AFM Téléthon

Je remercie les organisateurs du colloque de me donner ici l'opportunité d'exprimer le point de vue des malades. A double titre, en tant que directeur général de l'AFM-Téléthon, association de malades et de parents de malades, et à titre personnel, en tant que père d'une enfant atteinte d'amyotrophie spinale infantile (SMA).

Dans la suite de la présentation de Laurent Servais je vais beaucoup parler de l'amyotrophie spinale, mais je précise que mon topo a une portée beaucoup plus large car il concerne un très grand nombre de pathologies rares qui vont progressivement accéder au progrès thérapeutiques.

Nous vivons une révolution thérapeutique formidable. Comme Laurent l'a démontré, en moins de 30 ans, -- il faut en effet rappeler que le gène SMN1, dont la mutation homozygote est responsable de la maladie n'a été identifié qu'en 1995--, en moins de 30 ans disais-je, nous sommes passés d'une maladie dite incurable à une maladie que l'on sait prendre en charge et traiter.

Nous n'en avons pas encore mesuré toutes les conséquences car l'existence même de ces thérapeutiques innovantes requiert une profonde adaptation des pratiques médicales.

Il faut d'une part adapter la prise en charge en prenant en compte les nouveaux phénotypes des patients traités, mais aussi et surtout il faut positionner ces traitements dans leur meilleure fenêtre d'efficacité thérapeutique.

Ces nouvelles et puissantes thérapeutiques agissent sur le mécanisme causale de la maladie : soit en corrigeant l'expression du gène par un oligonucléotide ou une petite molécule, soit en remplaçant le gène muté par un « ADN médicament » correcteur. De fait ce sont des outils d'une médecine préventive qui agissent avec le maximum d'efficacité dans les premiers stades ou mieux, **avant que la maladie ne se soit déclarée.**

Cette vision, qui se fonde sur les mécanismes d'action, est maintenant corroborée par des résultats d'essais cliniques ou par le suivi de cohortes de bébés traités en pré-symptomatique. C'est ce que nous a démontré Laurent.

En effet, pour la SMA, c'est la mort précoce du motoneurone qui fait la maladie. C'est par conséquent ce qu'il faut empêcher en permettant à ces cellules de restaurer la fabrication de la protéine smn qui est nécessaire à leur survie, et ceci dès la naissance, afin de maintenir vivant le stock de motoneurones qui ne se renouvelle malheureusement pas.

C'est maintenant un acquis qui fait consensus, scientifique et médicale, et correspond aujourd'hui à l'attente des malades et des familles qui en ont compris tous les enjeux pour les générations futures.

Il faut dépister dès la naissance pour traiter au plus tôt, avant que les symptômes, non réversibles, apparaissent ; avant que la maladie ne dégrade le corps irréversiblement.

Comme cela a été rappelé par Frédéric Huet, même si notre pays fait ses meilleurs efforts pour rattraper le retard accumulé, il faut le dire, la France n'est pas bon élève... Des programmes pilotes de dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale sont déjà à l'œuvre aux Etats-Unis, à Taiwan, en Belgique on l'a vu (merci Laurent), en Allemagne, en Italie, d'autres sont en préparation en Espagne et dans d'autres états européens.

Je le répète, il faut rattraper le retard pris par la France dans le domaine du dépistage néonatal. Mais pas uniquement sur les maladies du métabolisme ou les déficits immunitaires pour lesquels il faut bien sûr déployer ces dépistages en urgence.

Pour l'amyotrophie spinale comme pour d'autres maladies, c'est aussi une urgence vitale. Cette maladie est aujourd'hui un candidat idéal pour le dépistage néonatal car elle satisfait parfaitement les 10 critères historiques de Wilson and Jungner. Ce sont en effet ces critères qui président, encore aujourd'hui, à l'encadrement du dépistage, même si une révision sérieuse de ceux-ci serait nécessaire. Mais c'est une autre histoire...

Avec la filière nationale de santé FILNEMUS, nous avons commencé à nous mettre en ordre de marche pour déployer en France des pilotes régionaux de dépistage néonatal de la SMA. Un groupe de travail rassemble des cliniciens, des généticiens, des psychologues, des représentants des malades et deux propositions ont maintenant émergé ; dans le Sud-Ouest, autour de Bordeaux, et dans le Nord-Est autour de Strasbourg, dont les périmètres géographiques doivent être encore précisés mais probablement en cohérence avec les périmètres des Centre Régionaux de Dépistage Néonatal de ces régions.

Dans ce domaine, l'amyotrophie spinale, comme d'autres maladies génétiques, présente une spécificité. Le traceur biologique pertinent permettant de la dépister à la naissance est la recherche de la double délétion de l'exon 7 du gène SM1. C'est donc par la recherche de la mutation causale que l'on peut dépister la maladie or cette pratique n'est pas aujourd'hui inscrite dans le programme français de dépistage néonatal, et pire, Madame la Ministre de la santé s'est opposée à l'ouverture de cette possibilité que nous avons proposé dans le cadre de la révision en cours des lois de bioéthique, renvoyant en cela aux experts de la HAS et de l'Agence de Biomédecine.

De quoi s'agit-il : aujourd'hui la recherche d'une caractéristique génétique d'une personne est très encadrée par le code de santé publique. Je cite : « *Préalablement à la réalisation d'un examen des caractéristiques génétiques d'une personne, le médecin prescripteur informe celle-ci des risques qu'un silence ferait courir aux membres de sa famille potentiellement concernés si une anomalie génétique grave dont les conséquences sont susceptibles de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins était diagnostiquée. Il prévoit avec elle, dans un document écrit qui peut, le cas échéant, être complété après le diagnostic, les modalités de l'information destinée aux membres de la famille potentiellement concernés afin d'en préparer l'éventuelle transmission...* »

Cet encadrement, prend tout son sens lorsqu'il s'agit de la recherche d'un diagnostic d'une maladie déclarée, mais il ne peut évidemment s'appliquer en situation de dépistage néonatal pour laquelle seule une infime proportion de bébés sera dépistée positive. Il n'est pas envisageable de rentrer dans une telle procédure qui créerait de l'anxiété chez les 740 000 jeunes couples qui chaque année donne naissance à un bébé heureusement en bonne santé dans l'immense majorité des cas. Il s'agissait donc bien, à travers les amendements

proposés, de faire évoluer les techniques du dépistage en simplifiant les conditions de mise en œuvre du dépistage génétique mais aussi de donner une définition actualisée du dépistage néonatal afin d'intégrer les révolutions de la génétique et la rapide multiplication prévisible d'arrivées de traitements efficace pour un nombre croissant de maladies rares. Pour autant il ne s'agit pas d'examiner l'ensemble du génome des personnes mais très simplement de rechercher certaines mutations génétiques spécifiques de maladies rares, mortelles à brève échéance.

Le refus de faire évoluer la loi ne remet pas en cause le déploiement des pilotes que nous envisageons pour l'amyotrophie spinale mais gardons à l'esprit que lorsque le moment sera venu de la généralisation de ce dépistage, la loi devra être adaptée pour simplifier les conditions de sa mise en œuvre.

Très concrètement des questions doivent être encore traitées :

- quelle méthode génétique pour rechercher la mutation ?
- la méthode doit permettre de rechercher la mutation homozygote et uniquement elle et ne pas identifier, ni communiquer le statut des hétérozygotes.
- quel traitement pré-symptomatique ? Aujourd'hui il y a déjà un choix possible entre le Spinraza et le Zolgensma sous ATU, demain, l'arsenal thérapeutique va s'étoffer.
- définir une attitude thérapeutique également en fonction du statut génétique du bébé dépisté. C'est une maladie dans laquelle des gènes modificateurs ont été identifiés qui modèrent la gravité de la maladie. En particulier un gène copie imparfaite du gène SMN1, le gène SMN2, peut exister en plusieurs exemplaires et la maladie est d'autant plus atténuée que le nombre de copies est important. Un consensus international a été obtenu pour que soit traité, en absence de symptôme, les bébés porteurs de deux ou trois copies du gène SMN2.
- la question reste entière pour les bébés qui n'ont qu'une copie de ce gène et plus globalement pour ceux qui sont déjà symptomatiques à la naissance, ce qu'on appelle les formes néonatales ou type 0.
- et il en est de même pour ceux qui ont 4 copies et plus, pour lesquelles la maladie, statistiquement, apparaîtra plus tardivement, mais il y a des exceptions de formes gravissimes malgré un nombre de copies SMN2 important.
- enfin, les pilotes devront démontrer la faisabilité d'un tel dépistage pour 740 000 bébés chaque année, dans un rapport coût / bénéfice acceptable. Exemple de question : faut-il orienter les 740 000 échantillons vers un laboratoire unique où les répartir ? Quels moyens technologiques et humains pour faire face à ce flux ?

Pour conclure, l'équation est simple :

Chaque année en France, naissent environ 120 bébés atteints de la maladie et parmi ceux-ci environ 70 d'entre eux sont atteints de la forme la plus grave qui, jusqu'à hier, tuait 95% d'entre eux avant l'âge de 24 mois.

Pour les 70 bébés SMA de type 1 qui vont naître en 2020, nous avons le choix d'attendre que la maladie soit déclarée après un parcours diagnostic classique avant de les traiter ou bien de les traiter préventivement, si on les dépiste à la naissance.

Dans tous les cas, ils seront traités et le prix en sera identique pour le système de santé.

Mais dans le premier cas la maladie aura fait des dégâts irréversibles et certains mourront quand même, dans le deuxième cas, traités préventivement leur vie en sera changée et on peut même dire que pour certains d'entre eux la maladie pourrait même ne pas apparaître.

Pour ma part je persiste à soutenir qu'il n'est éthiquement pas acceptable que lorsqu'existe un traitement efficace pour une maladie grave un enfant ne puisse pas y avoir accès dans les meilleures conditions d'efficacité (traitement préventif), faute d'avoir pu bénéficier d'un diagnostic précoce de sa maladie.

J'ajoute que si l'amyotrophie spinale infantile conjugue aujourd'hui toutes les conditions pour avancer vers le dépistage génétique, ne nous y trompons pas, dans les trois ans c'est plus de 40 thérapies géniques qui sont annoncées par les autorités de santé. Nous ne sommes qu'au début d'une révolution médicale et le dépistage génétique va s'imposer. La question c'est combien de souffrance encore que l'on pourrait, sinon éviter, a minima atténuer par une attitude préventive, dès la naissance et cela dès à présent.