

**UNIVERSITE DE NANTES**

**UFR DE MEDECINE**

**ECOLE DE SAGES-FEMMES**

Diplôme d'Etat de Sage-femme



**LE DÉPISTAGE NÉONATAL  
EN FRANCE ET EN EUROPE**

Évaluation de l'extension du dépistage néonatal français  
à d'autres maladies métaboliques.

**Elena SAUVÉ LE GAL**

Née le 11 mars 1989

Directrice de mémoire : Dr Sophie MIRALLIE

2007-2011

**« [...] chaque enfant, celui qui porte un handicap et celui qui n'en a pas,  
trouve sa place et enrichit l'autre par son existence même. »**

Extrait de la préface de Stanislas Tomkiewicz (1925-2003),  
Mon enfant est différent de Marielle Lachenal. Ed.Fayard, Les enfants du fleuve, Paris, 2000.

# TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	6
ABREVIATIONS ET ACRONYMES.....	7
GLOSSAIRE.....	8
1. LE DEPISTAGE NEONATAL EN FRANCE.....	9
1.1. Historique.....	9
1.2. Une politique de Santé Publique.....	10
1.3. La prise en charge des Erreurs Innée du Métabolisme en France.....	12
1.3.1. Plan National des Maladies Rares 2005-2008.....	12
1.3.2. Plan National des Maladies Rares 2010-2014.....	13
1.4. Contexte législatif.....	13
1.4.1. Information et consentement.....	14
1.4.2. Résultats : annonce et conservation.....	14
1.5. Maladies dépistées.....	15
1.5.1. La phénylcétonurie.....	15
1.5.2. L’hypothyroïdie congénitale.....	16
1.5.3. L’hyperplasie congénitale des surrénales.....	17
1.5.4. La mucoviscidose.....	19
1.5.5. La drépanocytose.....	21
1.6. La pratique du dépistage.....	23
1.7. Les résultats du dépistage.....	24
2. ANALYSE.....	25
2.1. Méthodologie.....	25
2.2. Recherche documentaire.....	25
2.3. Limites de l’étude.....	26
2.4. Données globales.....	26
2.5. Données par pays.....	31
2.5.1. Autriche.....	31
2.5.2. Espagne.....	32
2.5.3. Allemagne.....	34
2.5.4. Pays-Bas.....	34
2.5.5. Portugal.....	35
2.5.6. Italie.....	36

2.5.7.	Suède .....	36
2.5.8.	Royaume-Uni .....	36
2.5.9.	Finlande .....	38
2.6.	Résultats .....	39
3.	DISCUSSION .....	41
3.1.	Enjeux multiples.....	41
3.1.1.	Enjeux de santé publique et politiques. ....	41
3.1.2.	Enjeux économiques et organisationnels.....	43
3.1.3.	Enjeux techniques et cliniques .....	45
3.1.4.	Enjeux pour les professionnels .....	46
3.2.	Enjeux éthiques .....	48
3.2.1.	Revendication parentale du « droit de savoir ». ....	48
3.2.2.	Stigmatisation, discrimination .....	50
3.2.3.	Médicalisation de la vie de l'enfant, life planning. ....	51
3.2.4.	Conservation et possible réutilisation des échantillons .....	53
3.3.	Préconisations. ....	54
3.3.1.	Les Etats-Unis... ..	54
3.3.2.	La Communauté Européenne .....	56
4.	CONCLUSION.....	59
	REFERENCES .....	60
	ANNEXES .....	64

ANNEXE I - CRITERES POUR UN DEPISTAGE NEONATAL SYSTEMATIQUE.....	65
ANNEXE II - EPIDEMIOLOGIE DU DEPISTAGE NEONATAL FRANÇAIS EN 2008. ....	66
ANNEXE III - ASSOCIATIONS. ....	67
ANNEXE IV - FEUILLETS D'INFORMATION. ....	69
ANNEXE V - CARTES DE PRELEVEMENT. ....	70
ANNEXE VI -DEFICIT EN MCAD. ....	73
ANNEXE VII - GALACTOSEMIE.....	74
ANNEXE VIII - LEUCINOSE. ....	75
ANNEXE IX - DEFICIT EN VLCAD ET LCHAD. ....	76
ANNEXE X - ACIDEMIE ISOVALERIQUE.....	77
ANNEXE XI - DEFICIT EN GLUTARYL CoA- DESHYDROGENASE.....	78
ANNEXE XII - ACIDURIE HYDROXYMETHYL-GLUTARIQUE ET TYROSINEMIE DE TYPE I.....	79
ANNEXE XIII - ACIDEMIE PROPIONIQUE ET CITRULLINEMIE.....	80
ANNEXE XIV - HOMOCYSTINURIE CLASSIQUE. ....	81
ANNEXE XV- TABLEAUX DES SCORES DE L'ACMG. ....	82

#### LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Données épidémiologiques sur le dépistage néonatal par pays européen. ....	27
---	----

#### LISTE DES FIGURES

Figure 1. Organisation du dépistage néonatal en France.....	11
Figure 2. Comparaison du nombre de maladies dépistées dans chaque pays membre de l'UE entre 2004, 2007 et 2010. ....	28
Figure 3. Nombre de pays dépistant les différentes EIM de notre étude en 2007.....	31

# INTRODUCTION

Certaines maladies ne sont pas visibles à la naissance, mais peuvent avoir des conséquences sérieuses chez les enfants atteints et retarder leur développement s'ils ne sont pas traités très rapidement. Le dépistage néonatal consiste à identifier parmi tous les nouveau-nés ceux qui sont susceptibles d'être atteints d'une maladie d'une particulière gravité. La finalité du dépistage est, par le biais d'un diagnostic et d'un traitement précoces, d'apporter à l'enfant un bénéfice direct individuel, en évitant les symptômes souvent graves, voire mortels, de sa maladie.

Des sociétés savantes, telle que l'Organisation Mondiale de la Santé, ont établi des critères de référence pour orienter les tests de dépistage néonatal <sup>[1]</sup>. L'affection dépistée doit être grave, d'apparition précoce et d'une fréquence suffisante <sup>[Annexe 1]</sup>. Cependant à l'heure actuelle, en Europe, les programmes de dépistage néonatal varient considérablement d'un pays à l'autre car ce sont les autorités nationales et régionales, ou les hôpitaux eux-mêmes, qui décident des maladies à tester. L'Union européenne souhaite qu'une coopération soit établie entre les pays afin d'évaluer et d'optimiser des programmes de dépistage des maladies rares. Si certaines de ces maladies sont potentiellement curables par une intervention précoce, pour d'autres, la signification clinique et le pronostic sont mal connus et pour d'autres encore, il n'existe pas de traitement.

En France, l'évaluation du Plan National Maladies Rares 2005-2008 souligne que « l'axe dépistage est freiné à divers niveaux et un certain retard s'installe en France, malgré l'avancée globale du dispositif français dans le domaine des maladies rares. » Il recommande de « revoir radicalement la politique du dépistage des maladies rares sous tous ses aspects ». <sup>[2]</sup> Le Plan National Maladies Rares 2010-2014 est alors élaboré et des initiatives régionales de dépistage d'autres maladies sont mises en place.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la pertinence de l'extension du dépistage néonatal français à d'autres maladies rares. Dans un premier temps, nous reviendrons sur la mise en place du dépistage néonatal français, son évolution et son état actuel. Dans un second temps, nous analyserons l'organisation du dépistage néonatal dans l'Union Européenne, de manière globale, puis plus spécifiquement dans quelques pays de l'Union. Nous chercherons à identifier les critères d'éligibilité des maladies à dépister. Pour finir, nous discuterons d'un possible élargissement du dépistage néonatal français à d'autres maladies.

## ABREVIATIONS ET ACRONYMES

ACMG	<i>American College of Medical Genetics</i>
AFFPHE	Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant
ASLD	Acidurie argininosuccinique
BD	Déficit en biotinidase
CAH	Hyperplasie des surrénales
CBL A	Acidémie méthylmalonique isolée, vitamine B12 sensible
CF	Mucoviscidose
CH	Hypothyroïdie congénitale
CIT	Citrullinémie
CNAMTS	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CRCM	Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose
CTD	Déficit en carnitine-acylcarnitine translocase
EIM	Erreur Innée du Métabolisme
GA I	Déficit en glutaryl CoA-déshydrogénase
GAL	Galactosémie
GAMTD	Déficit en guanidinoacetate méthyltransferase
G6PD	Déficit en G6PD
HCY	Homocystinurie
HMG	Acidurie 3-hydroxy-3- méthylglutarique
ISNS	<i>International Society for Neonatal Screening</i>
IVA	Acidémie isovalérique
KTD	Acidocétose par déficit en bêta-cétothiolase
LCHAD	Déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue
MA	Acidurie malonique
MCAD	Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne
MCD	Déficit multiple en carboxylases
MSUD	Leucinose
MS/MS	Spectrométrie de masse en tandem
MTP	Déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale
MUT	Acidémie méthylmalonique isolée, vitamine B12 résistante
PCU	Phénylcétonurie
PROP	Acidémie propionique
SCD	Drépanocytose
Tyr I	Tyrosémie type I
VLCAD	Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue
3MC	3-méthylcrotonyl glycinurie

# GLOSSAIRE

## **Erreur Innée du Métabolisme (EIM)**

Les EIM sont des maladies héréditaires rares causées par des mutations de gènes codant pour des enzymes impliqués dans des voies métaboliques importantes.

## **Evaluation *a priori***

Analyse détaillée de toutes les questions qui doivent a priori présider la mise en œuvre d'un programme et de son évaluation.

## **Prévalence**

Mesure du nombre de cas d'une maladie existant à un moment donné dans une population donnée, sans distinction entre les anciens et les nouveaux cas.

## **Sensibilité**

Critère de performance d'un test diagnostique ou de dépistage qui mesure sa capacité à détecter correctement les personnes réellement atteintes d'une maladie. La sensibilité d'un test se mesure par la proportion de personnes réellement atteintes qui ont un résultat positif.

## **Spécificité**

Critère de performance d'un test diagnostique ou de dépistage qui mesure sa capacité à détecter correctement les personnes qui n'ont pas la maladie ciblée. La spécificité d'un test se mesure par la proportion de personnes qui n'ont pas la maladie et qui ont un résultat négatif.

## **Spectrométrie de masse en tandem (MS/MS)**

La spectrométrie de masse est une technique physique d'analyse qui est utilisée pour analyser qualitativement et quantitativement différents types de mélanges complexes de métabolites biologiques.

## **Valeur seuil**

Valeur qui sert de limite pour la classification des résultats d'un test en valeurs considérées comme normales et anormales.

# 1. LE DEPISTAGE NEONATAL EN FRANCE

## 1.1. Historique <sup>[3]</sup>

En 1957, le Dr Willard Centerwall développe le test de dépistage de la phénylcétonurie (PCU) par « l'urine de la couche ». Ce test consiste à verser du chlorure de fer sur des couches mouillées et si l'urine devient verte, le diagnostic de PCU est posé. Le Dr Centerwall a été inspiré par son propre enfant, né avec plusieurs anomalies congénitales et atteint de déficience intellectuelle. Voici un extrait d'un article rédigé avec son épouse, Siegfried A. Centerwall, elle aussi médecin :

« Pourquoi, nous les auteurs, avons-nous concentré notre attention et notre énergie sur la déficience intellectuelle, les anomalies congénitales, les troubles génétiques et maintenant la phénylcétonurie? Il faut admettre que nous avons été influencés par des événements de nos vies privées et professionnelles, particulièrement la perte en bas âge de notre deuxième enfant atteint de plusieurs anomalies congénitales et d'une profonde déficience intellectuelle. » <sup>[4]</sup>

Ce test réduisait la nécessité d'envoyer des échantillons d'urine au laboratoire pour obtenir un diagnostic et permettait aux médecins de famille de réaliser les tests dans leur bureau ou durant leurs visites à domicile. Aux États-Unis, à la fin des années 1950, on assiste au début du dépistage systématique de la PCU. Les programmes de dépistage systématique des maladies métaboliques de l'enfant doivent leur développement au bactériologiste américain, Robert Guthrie, père d'un garçon handicapé et oncle d'une fille atteinte de phénylcétonurie mais dont le diagnostic n'avait été fait qu'après l'âge de 15 mois. Informé des travaux de Horst Bickel, pédiatre allemand qui montrait l'utilité d'un régime appauvri en phénylalanine dans la phénylcétonurie, Robert Guthrie œuvra de 1957 à 1961 à la mise au point de son test. Si la publication initiale de la méthode et des premiers résultats fut difficile à obtenir, sa parution dans *Pediatrics* en 1963 retint très rapidement l'attention des pédiatres qui mirent en place les premières actions de dépistage de la phénylcétonurie. Par la suite, les programmes de dépistage se sont mis en place progressivement dans la majeure partie des pays développés. Un test simple, fiable et bon marché et un mode de prélèvement de sang capillaire recueilli sur papier filtre étaient les clés du succès. Le test de Guthrie fut longtemps la plus universelle des méthodes de dépistage. Robert Philips développa, en collaboration avec Robert Guthrie, une machine capable de perforer quatre tâches à partir d'un prélèvement et de les déposer sur quatre géloses différentes : le multi dépistage était devenu

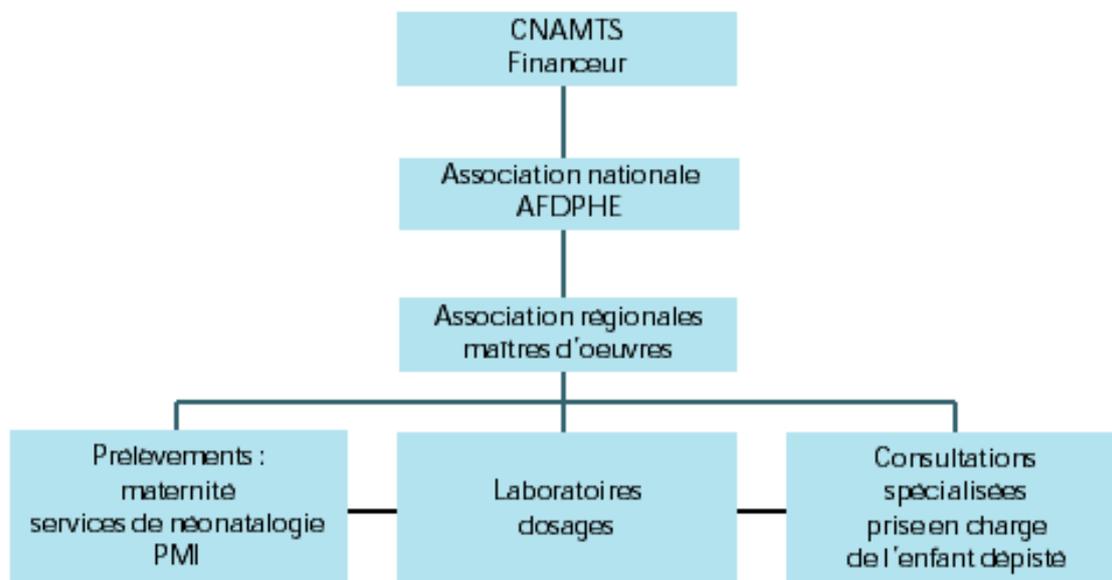
possible. Ces dernières années, les progrès technologiques ont offert aux dépisteurs de nouveaux outils, permettant de passer de méthodes semi-quantitatives à des méthodes quantitatives pour les acides aminés, les hormones.

## **1.2. Une politique de Santé Publique <sup>[5]</sup> <sup>[6]</sup>**

Une triple mission a été confiée depuis plus de 30 ans, par le Ministère de la Santé et la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), à l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE) :

- ✓ organiser et coordonner le dépistage néonatal en France ;
- ✓ suivre la réalisation des prélèvements chez tous les nouveau-nés ;
- ✓ s'assurer de la prise en charge des enfants chez lesquels une des maladies dépistées est suspectée et de la mise en route du traitement chez ceux reconnus atteints.

Introduit en France en 1966 par des initiatives privées (Lille, Lyon, Paris) puis bénéficiant d'une promotion par la Société EVIAN, le programme de dépistage néonatal fut repris en 1972 par l'Association Française pour le Dépistage des Handicaps de l'Enfant (AFPDHE) avant d'être généralisé à toutes les naissances en France en 1978. Le financement du programme de dépistage néonatal est assuré par la CNAMTS. Le programme national implique la participation de nombreux professionnels de santé. Ceux-ci interviennent dès la naissance à la maternité ou à domicile jusqu'à la prise en charge et au suivi médical à long terme des enfants malades. L'AFDPHE intervient à chaque étape du programme. Garantie d'une prise en charge efficace des malades repérés, elle organise le dépistage, du recueil du prélèvement à l'annonce du résultat. Dans chaque région, une association régionale assure sur le plan local la réalisation du programme. Le but du dépistage néonatal n'est pas uniquement de faire un diagnostic précoce mais bien de traiter l'enfant atteint, en privilégiant toujours le service rendu à l'enfant et à sa famille.



**Figure 1. Organisation du dépistage néonatal en France**

AFDPHE : Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant

CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

PMI : Protection Maternelle et Infantile

Le dépistage néonatal couvre tout le territoire national :

- ✓ la métropole,
- ✓ les collectivités d'outre-mer (COM) : Mayotte, Wallis et Futuna, Saint Pierre et Miquelon),
- ✓ les départements et régions d'outre-mer (DROM) : Réunion, Martinique, Guadeloupe et Guyane,
- ✓ les pays d'outre mer (POM) : Polynésie Française, Nouvelle-Calédonie.

Le dépistage concerne 5 maladies : la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie des surrénales, la drépanocytose et la mucoviscidose. Le dépistage en 2008 est systématique chez tous les nouveau-nés pour les trois premières maladies. Pour la mucoviscidose, il est systématique en métropole et à la Réunion. Il a débuté à titre expérimental en Guadeloupe au

1<sup>er</sup> janvier 2008. Le dépistage de la drépanocytose est ciblé chez les enfants à risque nés en métropole et systématique dans les DROM et à Mayotte. Le coût moyen du multi-dépistage est de 9,06 euros par nouveau-né soit 7,69 millions d'euros pour 849 127 nouveau-nés dépistés en 2008 [annexe II]. En 2008, il est noté une quasi exhaustivité du dépistage puisqu'il n'est recensé que 70 refus sur l'ensemble du dépistage. L'âge médian du dépistage est de 3 jours, ce qui correspond aux recommandations nationales.

### **1.3. La prise en charge des EIM en France**

#### **1.3.1. Plan National des Maladies Rares 2005-2008 [2]**

Un Plan National Maladies rares 2004-2008 a été mis en place pour assurer l'équité de l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge. Il fait partie de l'un des cinq plans stratégiques prévus par la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004. Ce plan est articulé autour de dix axes stratégiques pour mieux répondre aux enjeux de santé publique. Ces axes concernent l'épidémiologie, l'histoire naturelle et la spécificité des maladies rares ainsi que l'information et la formation des professionnels. Ce plan vise à améliorer l'accès aux soins et la qualité de prise en charge et d'accompagnement. Il veut promouvoir la recherche et l'innovation. A noter que de nombreuses initiatives ont été développées en France, en lien avec les associations de malades [annexe III] (création d'une base de données « Orphanet », d'un Institut de recherche sur les maladies rares, de centres d'information téléphonique grand public).

Un des axes du Plan concerne l'organisation du dépistage et l'accès aux tests diagnostiques. Il vise à améliorer l'organisation des programmes de dépistage en population générale par la mise en place d'évaluations systématiques des programmes et d'un Comité consultatif indépendant chargé de donner l'avis de la société. De plus, il tend à organiser avec les instances européennes une concertation sur le dépistage des maladies rares. Ce plan cherche à améliorer la disponibilité des tests diagnostiques de certaines maladies rares. Il souhaite sensibiliser les professionnels et le grand public aux enjeux des dépistages et développer les partenariats nationaux et européens.

131 centres de références ont été labélisés pour une période de 5 ans. Ces centres d'expertise et de recours structurent des compétences spécialisées pluridisciplinaires pour une maladie ou un groupe de maladies. Ces centres ont la charge d'établir, avec la Haute Autorité de Santé, des

protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS). Ces protocoles permettent, notamment à l'Assurance maladie, de définir les prises en charge et les traitements spécifiques des maladies rares. Les centres de références organisent des filières de soins, en proposant une liste de Centres de compétence régionaux, et structurent la prise en charge de proximité.

Le décret N° 2008-211 du 3 mars 2008 d'application de l'article 56 de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) 2007 permet la prise en charge de produits à titre dérogatoire pour les maladies rares. Certaines maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé font partie de l'« affection de longue durée » (ALD) n°17. En France, une trentaine d'entreprises s'est engagée dans le développement de médicaments orphelins. Parallèlement, l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris a créé en son sein l'Etablissement Pharmaceutique des Hôpitaux de Paris pour mettre sur le marché des médicaments orphelins.

### **1.3.2. Plan National des Maladies Rares 2010-2014**

Un nouveau Plan National Maladies Rares est en cours d'élaboration et sera mis en œuvre pour la période 2010-2014. Conformément aux recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique, le pilotage interministériel a été réaffirmé et renforcé pour la préparation et le suivi futur du Plan National Maladies Rares 2010-2014.

## **1.4. Contexte législatif**

Selon l'article 1 de l'Arrêté du 22 janvier 2010 fixant la liste des maladies donnant lieu à un dépistage néonatal, la liste des maladies devant faire l'objet d'un dépistage néonatal en application de l'article R. 1131-21 du code de la santé publique est fixée comme suit :

Pour l'ensemble des nouveau-nés :

- ✓ la phénylcétonurie ;
- ✓ l'hyperplasie congénitale des surrénales ;
- ✓ l'hypothyroïdie ;
- ✓ la mucoviscidose.

Pour les nouveau-nés présentant un risque particulier de développer la maladie

✓ la drépanocytose.

#### **1.4.1. Information et consentement**

Selon l'article R1131-4, modifié par Décret n°2008-321 du 4 avril 2008 - art. 1, préalablement à l'expression écrite de son consentement, la personne est informée des caractéristiques de la maladie recherchée, des moyens de la détecter, du degré de fiabilité des analyses ainsi que des possibilités de prévention et de traitement. En outre, elle est informée des modalités de transmission génétique de la maladie recherchée et de leurs possibles conséquences chez d'autres membres de sa famille.

Le consentement de la personne qui bénéficie de l'étude d'une caractéristique génétique, ou des personnes ayant l'autorité parentale, doit être recueilli par écrit.

#### **1.4.2. Résultats : annonce et conservation**

Le médecin prescripteur ne doit communiquer les résultats de l'examen des caractéristiques génétiques qu'à la personne concernée, ou à celle titulaire de l'autorité parentale s'il s'agit d'un mineur et à son représentant légal s'il s'agit d'un majeur sous tutelle. La communication des résultats doit se faire, dans le cadre d'une consultation médicale individuelle, sous une forme claire et appropriée.

La personne concernée peut refuser que les résultats de l'examen lui soient communiqués : dans ce cas, le refus doit être consigné par écrit dans le dossier du malade.

Selon l'article R145-15-15 créé par Décret n°2000-570 du 23 juin 2000 - art. 1 JORF 27 juin 2000, le consentement écrit et les doubles de la prescription de l'examen des caractéristiques génétiques et des comptes rendus d'analyses de biologie médicale commentés et signés sont conservés par le médecin prescripteur dans le dossier médical de la personne concernée pendant une durée de trente ans, dans le respect du secret professionnel. Les comptes rendus d'analyses de biologie médicale et leur commentaire explicatif sont conservés par les laboratoires d'analyses de biologie médicale mentionnés à l'article R. 145-15-11 pendant une durée de trente ans. Dans tous les cas, l'archivage de ces résultats doit être effectué dans les conditions de sécurité et de confidentialité.

## 1.5. Maladies dépistées <sup>[31]</sup>

### 1.5.1. La phénylcétonurie

Introduit dès 1970 dans quelques régions, le dépistage de la phénylcétonurie se met en place progressivement et concerne à partir de 1972, un grand nombre des nouveau-nés français. Il est coordonné au dépistage de l'hypothyroïdie congénitale en 1978. Ces deux dépistages sont systématiques depuis plus de 30 ans en France.

La PCU est une maladie autosomique récessive rare qui touche en moyenne un nouveau-né sur 16 500 en France, avec quelques variations régionales. La phénylcétonurie est liée à une incapacité, partielle ou totale, de l'organisme à transformer un des constituants des aliments, la phénylalanine, en ses produits dérivés. L'absence de cette transformation entraîne une accumulation de phénylalanine dans le sang à l'origine d'un trouble du développement mental. A la naissance, l'enfant ayant une phénylcétonurie ne présente aucun signe clinique décelable. Le test de dépistage consiste à doser la phénylalanine dans le sang du nouveau-né.

L'enfant doit suivre dès les premières semaines de vie et jusqu'à l'âge de 10 ans, un régime alimentaire strict, pauvre en aliments naturellement riches en phénylalanine (viandes, poissons, œufs, lait ...) et équilibré. Il est nécessaire d'équilibrer son alimentation en lui donnant des aliments spéciaux qui sont appauvris industriellement en phénylalanine. L'Assurance Maladie prend en charge à 100% ces aliments-médicaments. La prescription du régime doit impérativement être faite par un pédiatre spécialiste de la PCU et un diététicien. Des examens de contrôle fréquents permettent de s'assurer que le régime est bien équilibré. En moyenne, le dosage de phénylalanine est réalisé une fois par semaine au début, puis une fois tous les quinze jours jusqu'à 5 ans, puis une fois par mois entre 5 et 10 ans, et enfin tous les trimestres pendant toute la durée du régime.

Les parents doivent apprendre à prélever eux-mêmes une gouttelette de sang par piqûre au talon ou au bout du doigt à l'aide d'un stylo auto-piqueur. Le prélèvement est adressé par voie postale à l'Association régionale, au médecin ou directement au laboratoire selon les recommandations de l'équipe qui s'occupe de l'enfant.

Concernant la femme enceinte, la phénylalanine en excès dans le sang est un puissant toxique pour le fœtus. L'enfant de mère PCU peut avoir des troubles importants réalisant une embryopathie sévère : retard de croissance intra-utérin (RCIU), microcéphalie, retard mental et

malformations diverses (principalement cardiaques). On sait que l'embryofoetopathie est quasi systématique en cas de phénylalanine maternelle élevée et que le tableau clinique est d'autant plus sévère que le taux de phénylalanine est plus élevé. Le nouveau-né peut être normal si la phénylalanine maternelle a été normalisée pendant toute la grossesse. L'allaitement maternel peut être envisagé avec un strict contrôle médical.

### **1.5.2. L'hypothyroïdie congénitale**

La fréquence est en moyenne de 1 pour 3 500 enfants testés. Elle varie selon le sexe (les filles sont plus souvent atteintes), les régions (de 1 / 2 500 à 1 / 5 600 en métropole ; fréquence moindre dans les DOM TOM).

L'hypothyroïdie est une maladie liée à la sécrétion insuffisante d'hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde. Elle peut être présente dès la naissance, l'enfant ne présente alors habituellement pas de signes cliniques. Le marqueur utilisé comme test de dépistage est la TSH (Thyroid Stimulating Hormone) qui est fabriquée par l'hypophyse. En cas d'insuffisance de sécrétion d'hormones thyroïdiennes, la commande hypophysaire va "s'emballer" et produire une quantité exagérée de TSH. Son taux est alors augmenté dans le sang.

Si le taux de TSH est très élevé, les parents sont convoqués immédiatement avec leur enfant par le médecin spécialiste. Il examine l'enfant à la recherche de signes cliniques discrets d'une insuffisance thyroïdienne. Des examens (dosage sanguin de TSH, d'hormones thyroïdiennes, scintigraphie) sont réalisés pour confirmer ou infirmer le diagnostic suspecté. Si les dosages réalisés confirment le taux élevé de TSH et montrent un taux très bas d'hormone thyroïdienne (thyroxine), le diagnostic d'hypothyroïdie congénitale est alors retenu. La scintigraphie qui a été faite pour visualiser la glande thyroïde peut ne pas la retrouver chez certains enfants hypothyroïdiens (athyréose) ou la retrouver en position anormale (ectopie).

Si le taux de TSH est peu élevé, un nouveau prélèvement de sang recueilli sur papier filtre est demandé. Si l'hyperTSHémie persiste, l'enfant peut être convoqué par le spécialiste. Les hyperTSHémies modérées sont souvent transitoires. Il existe des formes transitoires d'hypothyroïdie congénitale liées à la prise de médicaments par la mère (notamment d'iode), ou secondaire à des anticorps maternels transmis pendant la grossesse à son bébé.

Le traitement, prescrit à vie, repose sur la prescription quotidienne de L-thyroxine par voie orale (gouttes, comprimés). Les besoins substitutifs en L-thyroxine varient selon les enfants et en fonction de l'étiologie, du poids, de l'âge. Les doses sont ajustées selon les résultats des dosages hormonaux de contrôle qui sont pratiqués régulièrement : plus fréquemment chez le bébé (un tous les 15 jours puis tous les mois) que chez l'enfant (un par trimestre).

### **1.5.3. L'hyperplasie congénitale des surrénales**

Depuis le début du programme en 1995, on observe que la fréquence de cette maladie est en moyenne de 1 pour 18 444 enfants testés. Elle varie selon les régions de 1 / 11 000 à 1 / 50 300 en métropole. Par ailleurs, elle est plus fréquente à l'île de la Réunion (1/ 5 700). Cette maladie génétique récessive autosomique touche aussi bien les garçons que les filles mais la virilisation anténatale ne frappe que les organes génitaux externes des petites filles. En l'absence de traitement précoce, on peut observer plusieurs tableaux cliniques.

Dans la forme classique "virilisante pure", la sécrétion excessive de testostérone a pu, pendant la grossesse, entraîner une virilisation des organes génitaux externes (OGE) chez la petite fille. Le clitoris est souvent de taille excessive mais les organes génitaux internes (utérus et ovaires) sont normaux. En revanche, les OGE sont normaux à la naissance chez le petit garçon. Plus tard, quel que soit son sexe, en l'absence de traitement hormonal, la croissance osseuse et staturale s'accélère franchement. Grands dans l'enfance, les enfants atteints seront finalement des adultes petits, en raison de la soudure prématurée des cartilages de conjugaison. Les premiers signes de la puberté apparaissent précocement.

La forme classique "avec perte de sel" est à l'origine d'accidents de déshydratation qui peuvent se produire à tout âge. Ils peuvent être très graves, surtout dans le premier mois de vie. Vers 10-15 jours, l'enfant grossit mal et commence à maigrir en raison d'une déshydratation avec baisse du sodium dans le sang (hyponatrémie) et rétention de potassium (hyperkaliémie). Il faut intervenir très vite. Il existe un traitement préventif et curatif efficace du syndrome de perte de sel. Comme dans la forme précédente, la sécrétion excessive de testostérone peut entraîner des malformations des OGE chez la petite fille avant la naissance mais n'a aucun retentissement sur les OGE du petit garçon. De même, en l'absence de traitement, il y a une accélération de la croissance osseuse et staturale, ainsi qu'une puberté précoce.

La forme dite "cryptique" n'entraîne que peu de signes chez l'enfant. Elle se révèle souvent à l'âge adulte, notamment chez la femme par un hirsutisme, des troubles des règles voire une stérilité.

Le test de dépistage consiste à doser la 17OH progestérone. Il peut être fait à partir d'une goutte de sang séché. Une élévation du taux de 17OHP permet de suspecter le diagnostic. Faire le diagnostic d'hyperplasie congénitale des surrénales est une urgence car une déshydratation peut s'installer très rapidement. Les examens spécifiques doivent être faits dans les 24 à 48 heures qui suivent le résultat d'un test positif. Chez l'enfant prématuré, un taux élevé de 17 OHP est fréquemment retrouvé. Cette élévation physiologique disparaît dans les semaines qui suivent la naissance. Il est conseillé de vérifier le taux de 17OHP chez l'enfant avant la sortie du service.

Quand une fille a des anomalies génitales à la naissance, un traitement chirurgical correcteur est souvent nécessaire. Il peut être réalisé dans la première année de vie. L'orientation sera féminine puisque le sexe génétique est féminin et les organes génitaux internes normaux. Arrivée à l'âge adulte, elle pourra avoir des enfants.

Habituellement, il est prescrit à l'enfant deux hormones : l'hydrocortisone® (glucocorticoïde) et la fludrocortisone® (minéralocorticoïde) sous forme de comprimés auxquelles on ajoute du sel (chlorure de sodium) prescrit sous forme de gélules ou de sachets. L'ensemble des soins liés à la maladie est pris en charge à 100% par la Sécurité Sociale (ALD). Les parents doivent connaître les facteurs susceptibles de déclencher un accident aigu : la chaleur excessive, une fièvre, des vomissements... Il est alors prudent d'augmenter temporairement les doses de médicaments et au besoin il faut faire une injection intra-musculaire de Syncortil®.

#### 1.5.4. La mucoviscidose

Les dépistages de la phénylcétonurie, de l'hypothyroïdie congénitale et de l'hyperplasie congénitale des surrénales, qui ne sont pas des dépistages génétiques mais biochimiques, trouvent leur justification absolue dans la correction du trouble par un traitement spécifique. Ce n'est pas le cas pour la mucoviscidose. Son dépistage biochimique puis génétique a pour intérêt la prise en charge précoce des manifestations pulmonaires et digestives dans des centres spécialisés. Mais il n'y a pas jusqu'à présent de possibilité de correction médicale spécifique du trouble constaté.

Depuis le début du programme en 2002 en métropole et à l'île de la Réunion, on observe une fréquence moyenne de 1 / 4 409 qui varie selon les régions allant de 1 / 2 464 à 1 / 6 763. La mucoviscidose est une maladie génétique autosomique récessive dont l'élément dominant est la production de sécrétions muqueuses anormales. Cette maladie est liée à une anomalie de la protéine CFTR qui assure le transport du chlore à travers la membrane des cellules épithéliales. Elle peut toucher différents organes, notamment les poumons et le pancréas exocrine. Au niveau du pancréas, il existe une gêne à l'excrétion des enzymes pancréatiques (lipase et trypsine) qui n'arrivent plus à l'intestin avec comme conséquence un syndrome de mal digestion. L'enfant peut avoir la diarrhée et sa prise de poids est insuffisante. La dénutrition peut être rapidement très sévère. Le parenchyme pancréatique peut être secondairement détruit (d'où le nom de fibrose kystique du pancréas donné aussi à cette maladie), avec installation plus tardive d'un diabète. Au niveau du poumon, les sécrétions bronchiques ont tendance à être épaisses et visqueuses. On parle de syndrome obstructif pulmonaire chronique, générateur d'infections pulmonaires récidivantes et d'insuffisance respiratoire importante. Des infections bronchiques sont fréquentes.

Dans les deux cas, le processus physiopathologique est identique : il existe une viscosité excessive des sécrétions épithéliales liée à une réabsorption exagérée de l'eau, secondaire à la rétention cellulaire de l'ion chlore. La sueur est trop riche en chlore. Le test développé à partir de ce signe spécifique permet de confirmer le diagnostic de mucoviscidose ("le test de la sueur"). Les patients transpirent excessivement et cela peut conduire à une déshydratation. D'autres manifestations peuvent être observées. Parmi elles, on peut retenir l'ileus méconial (en rapport avec l'hyperviscosité du méconium, il apparaît au cours de la vie intra-utérine), la polypose nasale et l'infécondité masculine (en rapport avec une agénésie des canaux déférents). Elle épargne le système nerveux. Le plus souvent l'enfant n'a aucun signe à la naissance (à l'exception de l'occlusion intestinale pour certains). Les premiers signes de la maladie apparaissent

habituellement dès les premières semaines de vie, mais ne sont pas spécifiques de la maladie. Le diagnostic est donc souvent retardé d'où l'intérêt du dépistage néonatal.

Le dépistage repose sur une technique en deux temps. Dans un premier temps, on dose la TIR (trypsine immunoréactive) sur le sang prélevé au 3<sup>ème</sup> jour de vie. Si la TIR est considérée comme augmentée, il est recherché sur le même échantillon de sang séché une trentaine de mutations du gène CF. Si deux mutations sont identifiées, l'enfant est atteint de mucoviscidose : il doit être vu dans un centre spécialisé "le Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose" (CRCM) le plus proche de son domicile. Toutefois, il faut savoir que la présence de certaines mutations n'entraîne pas l'apparition de la maladie sous sa forme classique mais engendre des formes très modérées. Si une seule mutation est découverte, l'enfant peut être atteint, mais la seconde mutation dont il est porteur n'a pas été retrouvée car elle n'était pas parmi celles recherchées par le test génétique. Il faut faire des investigations complémentaires pour savoir si l'enfant est simplement hétérozygote porteur sain ou s'il a une mucoviscidose. Il doit donc lui aussi être vu dans un centre spécialisé. Si aucune mutation n'est présente, l'enfant n'a pas de mucoviscidose a priori.

Le CRCM est une structure hospitalière multidisciplinaire qui a la responsabilité d'organiser la prise en charge globale du malade. Dans le cadre du dépistage, ce centre a la mission d'informer les parents sur la maladie, de préciser et d'organiser la prise en charge qui va être instaurée au domicile en lien avec l'hôpital. Les CRCM œuvrent au sein d'un réseau régional incluant tous les professionnels (médecins, infirmiers coordinateurs, kinésithérapeutes, diététiciens, assistantes sociales, psychologues, structures de soins à domicile...) qui interviennent dans la prise en charge du malade. Le médecin traitant de l'enfant joue lui aussi un rôle très important. Le kinésithérapeute sera le plus présent auprès de l'enfant. La fréquence des séances de kinésithérapie sera adaptée à l'importance des sécrétions. Une séance quotidienne est habituellement préconisée mais, à certains moments, deux séances par jour peuvent s'avérer utiles. La prise en charge vise à limiter et à retarder les conséquences de la maladie, en mettant en place les procédures pour assurer un bon état nutritionnel de l'enfant. Le but est de faciliter l'évacuation des sécrétions bronchiques, prévenir les infections et les traiter. La surveillance et la prise en charge des enfants dépistés font l'objet d'un protocole national.

Il faut encourager l'enfant à bien se nourrir et à manger correctement car il a des besoins nutritionnels plus importants que les autres enfants. Une diététicienne du CRCM conseillera l'enrichissement calorique à réaliser selon l'âge et la croissance de l'enfant. En fonction du résultat

des bilans réalisés, des médicaments seront prescrits à l'enfant pour limiter l'inflammation, faciliter le drainage des sécrétions, lutter contre la surinfection des bronches, améliorer la digestion des aliments. Le choix des antibiotiques pouvant être prescrits dépend de l'analyse de l'expectoration recueillie en consultation. Il est indispensable que l'enfant soit bien vacciné. Tous les soins sont gratuits. La mucoviscidose est une maladie qui donne droit à une exonération du ticket modérateur (remboursement à 100%).

L'enfant sera vu par l'équipe du CRCM, au moins tous les trois mois, beaucoup plus souvent au cours de la première année. Celle-ci assurera la surveillance du poids, de la taille, de l'état respiratoire, digestif et nutritionnel, recherchera une infection pulmonaire ou d'autres complications. Elle s'assurera de la pratique de la kinésithérapie respiratoire, du régime alimentaire, des mesures d'hygiène à domicile et du traitement suivi. Elle analysera le cas échéant les problèmes pratiques posés par l'utilisation des aérosols y compris les conditions d'entretien et de désinfection du matériel... Une à deux fois par an, un bilan plus complet sera effectué en hospitalisation de jour (prise de sang pour divers dosages, radiographie pulmonaire, échographie abdominale, exploration de la fonction respiratoire).

Comme il existe différents degrés de gravité de la maladie, il est difficile de prévoir le développement de l'enfant. La maladie peut évoluer de façon variable d'un enfant à l'autre, même au sein d'une même famille. L'objectif de la prise en charge est de faire face aux conséquences de la maladie, de s'assurer qu'il se développe le mieux possible.

### **1.5.5. La drépanocytose**

La drépanocytose est une maladie génétique récessive autosomique due à la présence d'une hémoglobine de structure anormale (l'hémoglobine S ou HbS) au lieu de l'hémoglobine de structure normale (l'hémoglobine A ou HbA). A côté de l'HbS, il existe d'autres hémoglobines de structure anormale comme l'hémoglobine C (HbC). Le rôle de l'hémoglobine contenue dans les globules rouges est de transporter l'oxygène nécessaire à tous les organes du corps. Ce transfert se fait mal quand l'hémoglobine est anormale. En effet l'hémoglobine S se dépose en amas dans les globules rouges, les déforme et les empêche de circuler facilement.

La drépanocytose se présente différemment en fonction de l'âge du malade et de la persistance de l'hémoglobine fœtale (HbF) qui protège le jeune enfant des accidents aigus. Dans

les premières semaines de vie, les enfants ayant une drépanocytose n'ont aucun signe. Dans les premiers mois de vie, le taux d'HbF est encore important et l'enfant ayant une drépanocytose n'a que peu de manifestations. Les premières complications surviennent entre 2 mois et 2 ans. Le diagnostic souvent tardif et les conséquences de la maladie justifient l'intérêt du dépistage néonatal. La sévérité de la maladie est variable d'un enfant à l'autre. Cette maladie touche essentiellement les enfants originaires des Antilles, d'Afrique noire mais aussi d'Afrique du Nord. Chez l'enfant plus âgé, en dehors des crises, on peut constater une pâleur liée à une anémie chronique, un ictère, une hépato splénomégalie. Chez l'adulte, des atteintes chroniques peuvent se développer.

Les complications sont liées à la destruction exagérée des globules rouges, à l'obstruction des vaisseaux par les globules rouges déformés et au manque d'oxygène. Les principales complications sont les infections qui peuvent être prévenues par la prise d'antibiotiques et les vaccinations. On retrouve des douleurs violentes dues aux crises vaso-occlusives au niveau des membres notamment des mains et des pieds chez l'enfant de moins de deux ans (syndrome main-pied), de l'abdomen mais aussi de la poitrine. Ces crises sont favorisées par les changements brutaux de température, les bains en eau froide, la fièvre, une activité trop intense, le stress, l'altitude. Les crises d'anémie aiguë se traduisent par une grande pâleur et une fatigue intense et la séquestration splénique aiguë qui nécessitent une transfusion en urgence. Les thromboses sont également des complications fréquentes. On citera de plus le priapisme chez le jeune enfant.

Ce dépistage néonatal est réalisé chez les enfants à risque pour la drépanocytose notamment si les deux parents ou leurs familles sont originaires d'un pays où la fréquence de la drépanocytose est importante, comme les DOM : Antilles, Guyane, Réunion, tous les pays d'Afrique Noire, l'Amérique du Sud (Brésil), l'Inde, l'Océan Indien (Madagascar, Ile Maurice, Comores), l'Afrique du Nord (Algérie, Tunisie, Maroc), le pourtour méditerranéen (Italie du Sud, Sicile, Grèce, Turquie), le Moyen Orient (Liban, Yémen, Arabie Saoudite, Oman). Le dépistage est réalisé également si l'un des parents est originaire d'un des pays précédents et l'autre d'un pays d'Asie, si la mère est à risque et le père inconnu, si l'un des parents a connaissance de l'existence d'une anomalie de l'hémoglobine chez lui ou dans sa famille.

La prise en charge médicale vise à éviter les complications de la maladie qui sont très variables d'un enfant à l'autre. L'enfant ayant une drépanocytose doit être vu par une équipe hospitalière spécialisée qui le prendra en charge en partenariat avec le médecin de famille et/ou la

PMI (Centre de Protection Maternelle et Infantile). Une surveillance attentive est alors mise en place afin de rechercher les signes précurseurs d'une complication, signes que les parents doivent apprendre à reconnaître. La prise en charge vise à prévenir les infections, à apprendre aux parents à dépister les accidents précocement, à savoir palper la rate qui peut augmenter rapidement de volume en cas de destruction massive des globules rouges, à connaître les facteurs déclenchant les complications.

Quand les parents d'un enfant hétérozygote souhaitent avoir un autre enfant, ils doivent consulter un généticien. Quand un seul des parents est hétérozygote (AS), le couple peut avoir un autre enfant hétérozygote avec une probabilité de  $\frac{1}{2}$ , mais n'aura pas d'enfant atteint. Quand les deux parents sont hétérozygotes (AS), ce qui est beaucoup plus rare, le couple peut avoir un enfant malade avec une probabilité de  $\frac{1}{4}$  mais aussi avoir un enfant hétérozygote (probabilité de  $\frac{1}{2}$ ) ou sain AA ( $\frac{1}{4}$ ).

L'enfant hétérozygote A/S (ou A/C) n'est pas un enfant malade. Il n'y a donc pas lieu de mettre en œuvre une surveillance spécifique chez lui puisque cette particularité génétique n'a aucune conséquence pour sa santé future. Ses parents devront donc l'informer de la particularité génétique qui a été trouvée chez lui après la naissance, lui indiquer que celle-ci n'a aucune conséquence sauf si par hasard son conjoint était lui aussi hétérozygote. Dans ce cas seulement, le couple a une probabilité d'avoir un enfant atteint de drépanocytose. L'électrophorèse de l'hémoglobine qui sera faite permettra de préciser au jeune couple le risque encouru.

## **1.6. La pratique du dépistage**

Avant de réaliser le prélèvement de sang destiné aux tests de dépistage néonatal, le personnel de la maternité donne aux parents du nouveau-né une information sur l'objectif et la nature du dépistage. Celle-ci permet aux parents de comprendre les bénéfices que leur enfant pourra tirer d'un dépistage précoce s'il était atteint d'une des maladies recherchées. Le dépliant « 3 jours, l'âge du dépistage » <sup>[ annexe IV ]</sup>, remis à la maternité, apporte les premières réponses aux questions que se posent les parents. Un document spécifique leur est remis quand le dépistage de la drépanocytose est envisagé "Votre bébé va bénéficier du dépistage de la drépanocytose". D'autres informations sont apportées lors du dialogue établi avec les professionnels qui proposent le

dépistage. Les parents doivent donner leur consentement oral à la réalisation des tests de dépistage. Ce consentement doit être écrit pour le dépistage de la mucoviscidose parce qu'il est nécessaire de faire un test génétique. Il est recueilli avant le prélèvement, sur le verso de la fiche où sera recueilli le sang. <sup>[annexe V]</sup> Le dépistage est fait sur un prélèvement de sang réalisé quand l'enfant a au moins 72 heures de vie, même s'il est prématuré. Le prélèvement consiste en une simple piqûre sur une des faces latérales du talon. Les gouttes de sang sont déposées sur la fiche de prélèvement en papier filtre après y avoir inscrit les données nominatives concernant l'enfant. Le sang est séché avant d'être envoyé à l'Association Régionale qui gère le programme à l'échelon de la région. Le prélèvement est transmis aux laboratoires qui effectuent les analyses. Les laboratoires ont la mission de réaliser les tests de dépistage sur tous les prélèvements de sang recueillis dans les maternités. Le marqueur qui a été choisi pour chacune des maladies dépistées est considéré comme fiable et sensible mais sa spécificité n'est pas totale.

## **1.7. Les résultats du dépistage**

Le résultat du test de dépistage ne donne pas une certitude diagnostique. Chez la majorité des nouveau-nés, les tests permettent de penser que l'enfant est indemne des maladies recherchées et les parents ne sont pas prévenus individuellement, mais les résultats des tests sont disponibles à la maternité et au secrétariat de l'Association Régionale (AR). Chez quelques enfants, il existe un doute diagnostique et des examens complémentaires doivent être réalisés pour la maladie dont le résultat du test est "suspect". Les parents contactés en raison d'un résultat suspect doivent comprendre qu'il s'agit d'une simple suspicion, et qu'ils doivent selon la recommandation du médecin de l'AR, faire simplement un nouveau prélèvement qui pourra être envoyé par la poste, soit se rendre à la consultation d'un spécialiste. Après le résultat des examens complémentaires, il sera possible de dire si l'enfant est réellement malade et a besoin d'un traitement ou s'il est indemne de la maladie. L'annonce d'un résultat "suspect" est un moment difficile à vivre pour les familles. L'intervention de l'Association régionale doit donc être préparée et expliquée, afin d'atténuer les conséquences de l'annonce qui peut apparaître pour les parents comme une agression intolérable et difficile à vivre psychologiquement.

## **2. ANALYSE**

Plusieurs pays européens ont intégré la spectrométrie de masse en tandem dans leur programme de dépistage néonatal, depuis plusieurs années, pour dépister rapidement et simultanément sur un même échantillon plus d'une trentaine d'EIM. Ceci a ouvert un débat dans la communauté scientifique sur la pertinence d'étendre le dépistage néonatal. Le but de cette analyse n'est pas de décrire la mise en place du dépistage néonatal et son évolution dans chaque pays mais plutôt de mettre en évidence les choix de chacun.

### **2.1. Méthodologie**

La méthodologie d'élaboration correspond à celle des recommandations en santé publique qui se fonde sur une revue de la littérature. L'évaluation *a priori* d'un programme de dépistage est l'analyse détaillée de toutes les questions qui doivent présider la mise en œuvre de ce programme et de son évaluation. Un programme de dépistage s'adresse par définition à des individus asymptomatiques ou apparemment en bonne santé. Il convient donc toujours de vérifier par une évaluation *a priori* (c'est-à-dire avant mise en application dans la population) que les avantages du programme l'emportent sur ses inconvénients. Ceux-ci doivent être connus des décideurs, afin de nourrir la réflexion qui accompagne la mise en place d'un programme, et des citoyens, afin d'éclairer leur participation à un programme.

### **2.2. Recherche documentaire.**

La recherche documentaire concerne les documents publiés entre janvier 2000 et décembre 2010. Elle a été fondée sur l'interrogation de différentes sources, notamment les bases de données bibliographiques, mais aussi les sites Internet de sociétés savantes et d'agences d'évaluation.

La population de nouveau-nés à considérer est la population générale. En effet, même si certaines des EIM présentent de fortes concentrations géographiques ou ethniques, restreindre le dépistage à certains groupes de nouveau-nés ne semble pas pertinent. L'étude se limite aux pays membres de l'Union Européenne au 1<sup>er</sup> janvier 2010 qui sont au nombre de 27.

### **2.3. Limites de l'étude.**

Dans le domaine des maladies rares, cette étude se situe au cœur des préoccupations actuelles. Notre travail est fondé sur les données actuelles et disponibles, tout en sachant que cette année une revue de l' « état des lieux du dépistage néonatal en Europe en 2010 » sera publiée par M. Gerard Loeber (ex président de l'ISNS). Notre analyse sera donc à actualiser du fait des nombreuses recherches en cours d'analyse dans les différents pays de l'Union Européenne. De plus, les études pilotes sont menées au niveau régional, voire hospitalier, il est donc délicat de définir avec précision et exactitude le nombre de maladies dépistées dans chaque pays.

### **2.4. Données globales.**

Les 5 pays totalisant le plus grand nombre de naissances, par ordre décroissant, sont le Royaume-Uni, la France, l'Allemagne, l'Italie et l'Espagne. Ils totalisent également, après la Finlande, le plus grand nombre de laboratoires. En effet, la Finlande possède deux fois plus de laboratoires d'analyse que le Royaume-Uni et l'Espagne alors qu'elle recense 10 fois moins de naissances par an. Plus de la moitié des pays membres de l'UE, soit 15, ne possède qu'un laboratoire chargé de l'analyse des échantillons.

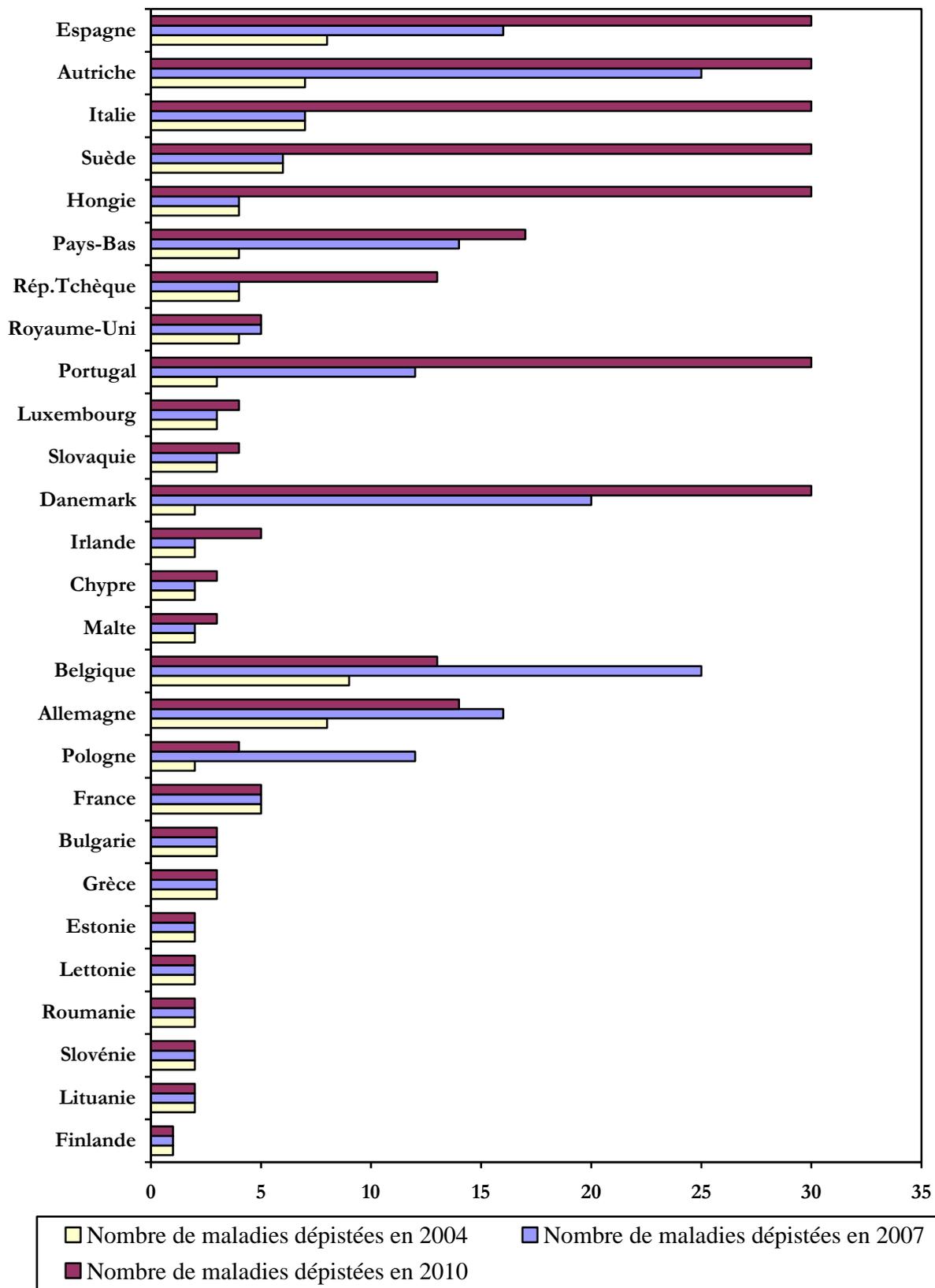
On note une couverture satisfaisante voire très satisfaisante du dépistage néonatal en Europe. En effet, sur les 27 pays membres de l'Union Européenne, il existe une exhaustivité du test dans la moitié de l'effectif, soit 14 pays qui sont l'Allemagne, l'Autriche, le Danemark, l'Espagne, l'Estonie, la France, la Grèce, la Hongrie, le Luxembourg, les Pays-Bas, la République Tchèque, le Royaume-Uni, la Slovénie et la Suède. 24 pays dépistent au moins 86% des nouveau-nés. Un pays ne dépiste que 33% des nouveau-nés (La Roumanie) <sup>[Tableau 1]</sup>.

A l'exception de la Roumanie, l'organisation du dépistage néonatal semble permettre l'équité diagnostique des nouveau-nés.

Pays	Nombre de naissances en 2009 (N) <sup>[32]</sup>	Enfants dépistés (%)	Laboratoires (N)
Royaume-Uni	790 204	100	20
France	790 000	100	22
Allemagne	665 142	100	13
Italie	568 857	100	22
Espagne	494 564	100	20
Pologne	417 589	86	8
Roumanie	222 388	33	11
Pays-Bas	184 824	100	5
Belgique	126 000	87	6
République Tchèque	118 348	100	4
Grèce	117 900	100	1
Suède	111 801	100	1
Portugal	99 491	95	1
Hongrie	96 450	100	4
Bulgarie	80 956	92	1
Autriche	76 344	100	1
Irlande	74 801	100	1
Danemark	62 818	100	1
Slovaquie	61 217	91	1
Finlande	60 430	96	40
Lituanie	36 682	95	1
Lettonie	21 677	98	1
Slovénie	21 601	100	1
Estonie	15 763	100	1
Chypre	9 717	86	1
Luxembourg	5 638	100	1
Malte	4 143	97	1

**Tableau I. Données épidémiologiques sur le dépistage néonatal par pays européen.** <sup>[7] [8]</sup>

**Figure 2. Comparaison du nombre de maladies dépistées dans chaque pays membre de l'UE entre 2004, 2007 et 2010.** <sup>[7][8][42]</sup>



En 2004, le pays dépistant le plus grand nombre de maladies, soit 9, était la Belgique. Le pays en dépistant le moins, soit 1, était la Finlande. On observe qu'une majorité de pays, soit 20, dépistait moins de 5 maladies.

En 2007, les pays dépistant le plus grand nombre de maladies, soit 25, étaient la Belgique et l'Autriche. Le pays en dépistant le moins, soit 1, était la Finlande.

9 pays ont étendu leur dépistage entre 2004 et 2007. La plus faible extension, soit une maladie, a été réalisée par le Royaume-Uni. La plus grande extension concerne le Danemark qui passe d'un dépistage de 2 à 20 maladies. On observe que sur cette période, certains pays ont essayé de combler leur retard. En effet, le Portugal, la Pologne et le Danemark dépistaient très peu de maladies et ont respectivement multiplié leur panel par 4, 6 et 10.

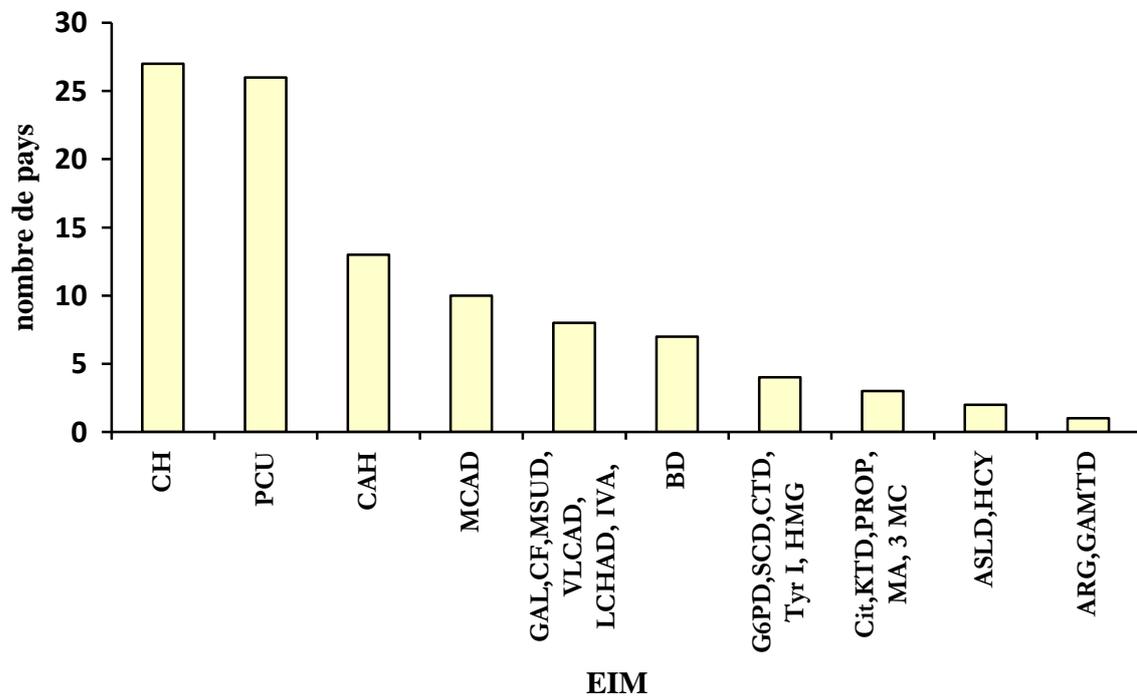
En 2010, les pays dépistant le plus grand nombre de maladies sont l'Espagne, l'Autriche, l'Italie, la Suède, la Hongrie, le Portugal et le Danemark. Le pays en dépistant le moins reste la Finlande. En 6 ans, la Finlande reste le pays dépistant le moins de maladies (soit 1).

14 pays ont étendu leur dépistage sur la période 2007-2010. 3 pays (Belgique, Allemagne, Pologne) ont réduit leur panel sur cette même période.

9 pays, dont la France, n'ont pas modifié leur panel de maladies à dépister sur la période 2004-2010.

Les données comparées du Tableau 1 et de la Figure 1 nous permettent de dire qu'il n'y a pas de lien entre le nombre de naissances et le nombre de maladies dépistées dans chaque pays.

Figure 3. Nombre de pays dépistant les différentes EIM de notre étude en 2007. [8][9]



**CH** : Hypothyroïdie congénitale [voir page 14] ; **PCU** : Phénylcétonurie [voir page 13] ; **CAH** : Hyperplasie congénitale des surrénales [voir page 15] ; **MCAD** : Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne [annexe VI] ; **GAL** : Galactosémie [annexe VII] ; **CF** : Mucoviscidose [voir page 17] ; **MSUD** : Leucinose [annexe VIII] ; **VLCAD** : Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue [annexe IX] ; **LCHAD** : Déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue [annexe IX] ; **IVA** : Acidémie isovalérique [annexe X] ; **GA I** : Déficit en glutaryl CoA-déshydrogénase [annexe XI] ; **BD** : Déficit en biotinidase ; **G6PD** : Déficit en G6PD ; **SCD** : Drépanocytose [voir page 19] ; **CTD** : Déficit en carnitine-acylcarnitine translocase ; **Tyr I** : Tyrosinémie type I [annexe XII] ; **HMG** : Acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique [annexe XII] ; **Cit** : Citrullinémie type I [annexe XIII] ; **KTD** : Acidocétose par déficit en bêta-cétothiolase ; **PROP** : Acidémie propionique [annexe XIII] ; **MA** : Acidurie malonique ; **3 MC** : 3-méthylcrotonyl glycinurie ; **ASLD** : Acidurie argininosuccinique ; **HCY** : Homocystinurie ; **ARG** : Argininémie ; **GAMTD** : Déficit en guanidinoacetate methyltransferase.

Les maladies dépistées par le plus grand nombre de pays sont, dans l'ordre, l'hypothyroïdie congénitale, la phénylcétonurie, l'hyperplasie congénitale des surrénales et le déficit en MCAD. L'hypothyroïdie congénitale est dépistée par l'ensemble des pays membres de l'UE ainsi que la phénylcétonurie (excepté Malte). L'hyperplasie congénitale des surrénales est dépistée par la moitié des pays.

## **2.5. Données par pays**

### **2.5.1. Autriche <sup>[10]</sup>**

Un programme national de dépistage néonatal des maladies métaboliques et endocriniennes a été mis en place en Autriche à la fin des années 1960. L'Autriche a été l'un des premiers pays à introduire le dépistage néonatal en Europe. Le financement est assuré par le Ministère Fédéral de la Santé et par le Ministère des Finances. Avant l'introduction de la spectrométrie, le dépistage néonatal était limité 6 maladies qui sont la phénylcétonurie, la galactosémie, l'hypothyroïdie congénitale (depuis 1976), le déficit en biotinidase (depuis 1986), la mucoviscidose (depuis 1997), et l'hyperplasie congénitale des surrénales (depuis 2001). L'introduction de la spectrométrie de masse en tandem a permis d'étendre le dépistage néonatal à 25 maladies. Même si pour beaucoup de ces troubles le traitement n'est pas complètement curatif, de nouvelles stratégies sont disponibles ou en cours de recherche.

Une évaluation de Kasper *et al*, publiée en août 2010 avait pour objectif de faire l'état des lieux de huit ans d'expérience de l'élargissement du dépistage néonatal autrichien. Il prenait en compte l'incidence des maladies, l'organisation, les mises à jour concernant les seuils de détection et le développement de l'utilisation des nouvelles technologies. Selon l'auteur, un diagnostic précoce permet de soulager les familles en évitant des procédures diagnostiques parfois difficiles et en permettant un conseil génétique approprié. Il réaffirme la capacité qu'offre la spectrométrie de dépister un large éventail de troubles, non diagnostiqués auparavant. Selon le rapport, l'objectif principal de cette extension est d'améliorer la sensibilité du test. Il est nécessaire d'inclure des marqueurs plus spécifiques pour minimiser le risque de faux-positifs et ainsi améliorer la valeur prédictive positive du test. Il rappelle que l'organisation du dépistage néonatal est complexe et que de nombreux professionnels de santé sont impliqués (obstétriciens, pédiatres, sages-femmes, infirmières, techniciens des laboratoires, biologistes, parents...). Il rappelle également l'obligation

d'informer les parents de manière adéquate afin de réduire l'anxiété parentale face à un diagnostic positif.

L'auteur stipule que les programmes de dépistage néonatal vont certainement continuer à évoluer avec la spectrométrie de masse. En effet, il est désormais possible de dépister, par exemple, les maladies lysosomiales qui comprennent plus de 40 maladies. Les premières études ont démontré que le dépistage est techniquement possible pour la maladie de Pompe et de Krabbe. Des essais sont actuellement en cours à Taiwan, New York et en Autriche. Ce programme est piloté par l'Institut National Autrichien de dépistage néonatal. Il dépiste actuellement un programme pilote de dépistage de la maladie de Fabry, de Gaucher, de Niemann-Pick et de la maladie de Pompe depuis 2009. Cependant, l'extension du dépistage à ces troubles est coûteuse et implique l'évaluation de nouveaux protocoles.

### **2.5.2. Espagne** <sup>[11] [12] [13] [33]</sup>

Le dépistage néonatal est apparu en Espagne en 1968-1969. En 1977, un plan national de Prévention des Handicaps a été pris en charge et financé par le Ministère de la Santé. En 1983, après de grands bouleversements politiques, l'État espagnol a été restructuré en 17 communautés autonomes. Celles-ci déterminent de manière indépendante le panel de maladies à dépister, les procédures et programmes de dépistage. On peut observer des différences non seulement technologiques mais financières et de gestion de la santé. La seule EIM détectée dans toutes les communautés est la phénylcétonurie. L'extension a commencé par la Galice puis cette technique a été étendue à Murcia et au Pays Basque. L'Andalousie et l'Estrémadure ont également commencé à utiliser la MS / MS en 2008.

Le prélèvement est réalisé à la maternité, le plus souvent après 48 heures de la vie. Il existe un champ sur la carte d'échantillons pour l'enregistrement du nombre d'heures de vie, afin d'interpréter les résultats et demander un nouvel échantillon, si nécessaire. Il y a une exception à cette procédure: six centres prennent deux échantillons à partir de sang de cordon ombilical à la naissance ou par piqûre au talon à 48 heures pour le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie congénitale des surrénales et la drépanocytose. Un second échantillon est prélevé à 5 jours de vie pour la phénylcétonurie. Le dépistage de la phénylcétonurie et de l'hypothyroïdie congénitale est universel. Selon les données de 2007, le dépistage de l'hyperplasie congénitale est inclus dans cinq programmes, ce qui représente une couverture de 25% des nouveau-nés. La

mucoviscidose est incluse dans sept programmes, couvrant 35% de la population des nouveau-nés. La drépanocytose est présente dans deux programmes couvrant 17,5 % des nouveau-nés. Le déficit en biotinidase et la galactosémie sont disponibles dans un programme couvrant 4,4% des nouveau-nés et le déficit en MCAD est offert dans trois programmes, couvrant 11,2% des nouveau-nés.

Les laboratoires sont profondément préoccupés par les questions d'assurance qualité. Tous participent à l'évaluation externe de la qualité organisée par l'AECNE, la Société espagnole de dépistage néonatal. La majorité a également participé à des contrôles internationaux basés en Allemagne, au Royaume-Uni et aux États-Unis.

Un examen systématique de l'efficacité clinique du dépistage néonatal par le biais de la spectrométrie de masse a été mené par Paz Valiñas et Atienza Merino <sup>[11]</sup>. Cette étude traduit bien le fait qu'il est difficile de tirer des conclusions catégoriques. Les meilleurs candidats pour le dépistage sont la phénylcétonurie et le déficit en MCAD. Il n'existe aucune preuve à l'appui pour inclure d'autres maladies.

Traditionnellement, il n'y a pas un document de consentement éclairé qui doit être signé par les parents, mais ils reçoivent une brochure d'information afin de garantir leur participation éclairée au programme. Dans de nombreux centres, les femmes enceintes reçoivent des informations concernant le dépistage néonatal au cours des entretiens avec les sages femmes et obstétriciens.

En 2006, le Comité d'éthique de l'Institut d'Évaluation des Maladies Rares a publié un document contenant des recommandations sur les aspects éthiques des programmes de dépistage pour les maladies rares dans le but de promouvoir un débat public et dans l'espoir de contribuer à l'« orientation responsable ». Ce document contient 14 thèmes principaux et 17 recommandations qui concernent l'évaluation de la pertinence du programme par un comité scientifique indépendant, l'élaboration de mesures spécifiques, la nécessité d'un consentement éclairé pour les maladies non traitables, le dépistage à des fins de recherche et le destin des échantillons. En 2007, une nouvelle loi sur la recherche biomédicale a été approuvée. L'objectif principal est d'encourager la recherche biomédicale, tout en assurant le plus haut niveau possible de santé, éthique et juridique ainsi que des garanties pour protéger la population. Cette loi régit les tests génétiques, ainsi que le dépistage génétique dans la recherche biomédicale.

### 2.5.3. Allemagne <sup>[14]</sup>[34]

En Allemagne, un programme existe dans 16 länder. Il existe une expérience considérable pour un large éventail de maladies. Le ministère fédéral chargé de la santé et de la sécurité sociale a cependant restreint l'utilisation du MS/MS à un panel limité de maladies. En effet, en 2002, le Comité de sélection interdisciplinaire de la Société allemande de pédiatrie (*Interdisciplinary Screening Commission of the German Society of Pediatrics*) proposait d'inclure 10 EIM dans le dépistage néonatal obligatoire et d'évaluer la pertinence du dépistage de 6 autres EIM. <sup>[14]</sup> En 2004, le Ministère de la Santé a approuvé ces 10 maladies et a en même temps interdit le dépistage d'autres maladies, spécifiant que toute découverte accidentelle résultant du dépistage des maladies « autorisées » devait être ignorée et ne pouvait pas être communiquée. En outre, tous les échantillons recueillis sur papier buvard doivent être détruits après 3 mois. Ce dépistage n'est pas obligatoire et requiert le consentement écrit d'au moins un des deux parents.

### 2.5.4. Pays-Bas <sup>[15]</sup>[16]

Aux Pays-Bas, en 2003, le Ministère de la Santé a demandé un rapport sur l'état des connaissances du dépistage néonatal et en particulier si les critères utilisés étaient encore valables compte tenu des nouvelles technologies. En 2005, le Health Council a publié un rapport réaffirmant les critères et recommandant le dépistage de 15 nouvelles maladies. Le rapport insiste sur la nécessité d'un bénéfice tangible pour l'enfant. Plus de 30 maladies (pas toutes dépistables par MS/MS) ont été évaluées et classées en trois catégories : (1) celles pour lesquelles des conséquences graves et irréversibles peuvent être évitées grâce au dépistage néonatal ; (2) celles pour lesquelles les bénéfices de la prévention sont moins importants ou pour lesquelles le niveau de preuve sur le bénéfice de la prévention sont insuffisants ; (3) celles pour lesquelles le dépistage n'apporte aucun bénéfice en terme de santé.

Les maladies dépistables par MS/MS classées dans la catégorie 1, que le comité du Health Council sur le dépistage néonatal recommande d'inclure dans le dépistage systématique sont les 12 suivantes : PCU, MCAD, GA-1, HMG, MCD, HCY, 3MC, IVA, LCHAD, MSUD, VLCAD, TYR-1.

Les maladies classées dans les catégories 2 et 3, pour lesquelles le dépistage n'est pas recommandé comprennent : MTP, MUT, CBL A, PROP, CIT.

Le comité est d'avis que les premiers jours de vie du nouveau-né ne constituent pas le meilleur moment pour informer les parents sur la signification et les conséquences potentielles du dépistage néonatal et recommande que cette information soit donnée aux parents au cours des consultations prénatales. La décision d'expansion est généralement prise par un comité d'experts sans concertation des parents. Une étude a été menée en janvier 2010, portant sur l'opinion parentale concernant le dépistage néonatal de maladies incurables à l'heure actuelle, traitables jusqu'à un certain degré ou même totalement intraitables. Une grande majorité des parents (respectivement 88% et 73%) montre une attitude positive envers le dépistage de maladies moyennement traitables ou intraitables. Les parents ayant déjà des enfants au moment du questionnaire sont encore plus en faveur du dépistage des maladies intraitables. La raison majeure évoquée est de prévenir des recherches médicales très longues, ultérieurement pendant la vie de l'enfant, face à des signes cliniques divers. Obtenir ces informations également pour de futures grossesses paraissait important. Des débats sont à mener auprès des professionnels de santé, des comités d'experts et du grand public. <sup>[17]</sup> Aux Pays-Bas, l'information génétique est conservée pour un usage ultérieur, si l'enfant présente des signes cliniques particuliers au cours de sa vie.

Après l'accouchement, l'organisation des sorties en maternité se fait après quelques heures de surveillance. Les prélèvements sont en majorité réalisés par les sages-femmes libérales, au domicile de l'enfant.

#### **2.5.5. Portugal <sup>[18]</sup>**

A la fin des années 70, un programme de dépistage néonatal a été mis en place par le Ministère de la Santé, incluant le dépistage de la phénylcétonurie et de l'hypothyroïdie congénitale. Le développement de la spectrométrie de masse en tandem a permis d'étendre le dépistage à 24 maladies.

Une évaluation de l'Institut National de la Santé rapporte les données de 4 années de dépistage néonatal au Portugal. A cours des dernières années, l'introduction de la MS / MS a marqué un tournant dans le domaine du dépistage néonatal. Le Comité National d'Ethique a approuvé que seules les maladies potentiellement traitables seraient incluses dans le programme. En ce qui concerne l'établissement des valeurs seuils, elles ont été initialement établies sur la base d'un examen approfondi de la littérature et des données des études pilotes.

### **2.5.6. Italie** <sup>[19][35]</sup>

En Italie, des études pilotes sont menées dans 6 des 20 régions italiennes. La Toscane est la seule région qui dépiste en systématique 41 EIM. Compte tenu de l'intérêt d'autres régions pour l'introduction de cette méthode, la Société italienne de dépistage néonatal et la Société italienne pour l'étude des EIM ont élaboré un guide pour la mise en œuvre et la gestion de l'extension du dépistage néonatal afin d'homogénéiser divers programmes régionaux.

### **2.5.7. Suède**

Une étude a été réalisée dans le cadre d'un projet d'extension du dépistage néonatal en Suède. 21 personnes ont été invitées, par le biais de questions ouvertes, à donner leur avis sur certaines questions d'ordre éthique: le consentement éclairé, les motivations pour accepter ou refuser le dépistage de certaines maladies, la collecte des échantillons, l'analyse et le stockage des échantillons. La majorité des participants est favorable à l'extension du dépistage néonatal pour contribuer à la recherche de traitement de certaines maladies rares et à l'amélioration de la prise en charge. Néanmoins, ils se sont déclarés préoccupés par les conditions de stockage des échantillons et par le droit d'être informés de tous les résultats du dépistage et des projets de recherche. La mise en place de débats entre parents, professionnels de santé et comités d'éthique est essentiel pour avancer dans cette discussion. <sup>[20]</sup>

### **2.5.8. Royaume-Uni**

Le dépistage de la mucoviscidose est établi dans quatre centres au Royaume-Uni (RU) et il y a un programme pilote de dépistage de la dystrophie musculaire. Il n'y a pas de loi de coordination nationale entre les programmes de dépistage régionaux et il y a des variations considérables dans l'organisation de la collecte d'échantillons, les essais... Malgré l'absence de coordination, le taux de couverture au RU est très élevé, avec plus de 99% des nouveau-nés vivants testés pour la phénylcétonurie et l'hypothyroïdie. La durée habituelle de séjour à la maternité est de 2 ou 3 jours. Le prélèvement sanguin est réalisé à 72h de vie.

Deux évaluations successives ont été conduites en 1997. Elles comportaient toutes deux un volet économique. L'évaluation par Politt *et al* <sup>[21]</sup> avait pour objectifs de faire une revue systématique de littérature sur les EIM, les technologies de dépistage et les programmes de dépistage néonatal afin d'analyser les coûts et les bénéfices liés à l'introduction de MS/MS. Dans

leur conclusion, les auteurs indiquaient que le niveau de preuve était suffisant pour que soit introduit un dépistage basé sur la MS/MS. Ils notaient cependant que le dépistage devait être limité à des maladies clairement définies pour lesquelles la spécificité du test était connue et jugée comme adéquate et pour lesquelles il existait des tests de confirmation satisfaisants. Etant donné la complexité technique de la méthode, le nombre important de maladies couvertes et l'expérience limitée de l'utilisation de cette méthode en dépistage néonatal au RU, les auteurs recommandaient une étude pilote d'une durée de 3 ans.

Les objectifs de l'évaluation de Seymour *et al* <sup>[22]</sup> étaient de faire une revue systématique de la littérature afin d'évaluer le dépistage néonatal des EIM, d'identifier les manques de connaissance et de faire des recommandations sur les besoins de recherche ainsi que sur le développement futur du dépistage des EIM au RU. Les auteurs concluaient que l'extension du dépistage néonatal au déficit en MCAD <sup>[annexe VI]</sup> et, dans une moindre mesure, au déficit en glutaryl CoAdéshydrogénase de type I <sup>[annexe XI]</sup> devait être sérieusement considérée, le dépistage de ces maladies nécessitant l'introduction de la MS/MS. Cependant, étant donné le manque de preuve en faveur d'une utilisation large de la technologie de MS/MS dans les programmes de dépistage au RU, les auteurs recommandaient de mettre en place une étude de 5ans pour évaluer le dépistage par MS/MS du déficit en MCAD, du déficit en glutaryl CoAdéshydrogénase de type I et de la PCU. Ils ne recommandaient pas que soit considéré le dépistage d'autres EIM à ce stade.

Une troisième évaluation, publiée en 2004 par Pandor *et al* <sup>[23]</sup>, avait pour objectif d'évaluer l'impact clinique et l'efficacité du dépistage des EIM basé sur la technologie de MS/MS. Les auteurs concluaient qu'il semblait y avoir un niveau de preuve suffisant pour justifier l'introduction de la MS/MS pour dépister la PCU (dépistée jusque là par une méthode « traditionnelle ») et le déficit en MCAD dans le programme de dépistage néonatal au RU. Les auteurs étaient d'avis que l'introduction de la MS/MS n'impliquait pas d'étendre le dépistage à l'ensemble des EIM dépistables par cette technique. Ils insistaient sur le manque de données robustes et de preuves suffisantes sur l'incidence et sur les conséquences à long terme de ces anomalies, et en particulier sur l'impact à long terme de traitements initiés suite au diagnostic de formes pré symptomatiques. Une modélisation économique incluse dans cette évaluation indique que l'introduction de la MS/MS pour le dépistage néonatal combiné de la PCU et du déficit en MCAD était susceptible de générer des économies par rapport au dépistage actuel de la PCU.

La même année, le National Screening Committee <sup>[annexe I]</sup> a établi de nouveaux critères qui, bien que fondés sur les principes énoncés par Wilson et Jungner ont été élaboré en tenant compte des études et rapports internationaux. Selon ces critères, il est nécessaire de mettre en place des programmes d'évaluation de la faisabilité, de l'efficacité et de la pertinence de l'inclusion probable de nouvelles maladies. Cependant, la faible prévalence et l'hétérogénéité clinique et génétique de la plupart des EIM ne permettent pas d'obtenir des données tangibles dans un délai raisonnable.

### **2.5.9. Finlande**

En Finlande, une évaluation conduite par le Finnish Office for Health Technology Assessment <sup>[24]</sup> en 2004 a conclu qu'étant donné qu'il n'existait pas d'infrastructure en place pour recueillir de manière centralisée les papiers buvards, la mise en place d'un dépistage néonatal d'EIM telles que le déficit en MCAD ne serait pas une mesure efficace. Il est à noter que la PCU ne fait pas l'objet d'un dépistage néonatal en Finlande car sa prévalence est très faible (<1/1 000 000) et que l'hypothyroïdie congénitale est dépistée systématiquement, au niveau local, à partir d'un échantillon de sang prélevé au cordon ombilical.

Le Ministère de la Santé a demandé qu'une mise à jour du rapport d'évaluation de 2004 soit faite, en particulier sur le coût du dépistage de la PCU chez les enfants d'origine non finlandaise. Sur la base de cette mise à jour, la pertinence du dépistage néonatal par MS/MS a été rediscuté en 2009 et une décision a été prise d'introduire le dépistage néonatal par MS/MS en trois étapes : dépistage de la PCU chez tous les nouveau-nés d'origine non finlandaise ; extension du dépistage de la PCU à l'ensemble des nouveau-nés ; extension du dépistage à quatre autres maladies pour lesquelles il existe un traitement dont trois dépistables par MS/MS: le déficit en MCAD, le déficit en LCHAD, le déficit en glutaryl CoAdéshydrogénase.

## 2.6. Résultats

Une douzaine de pays a déjà introduit la MS / MS dans les programmes de dépistage néonatal, alors que pour d'autres, comme la Bulgarie et la Grèce, la réalisation d'études pilotes préalables à son incorporation est en cours. Ils s'accordent sur la mise en place d'études pilotes avec un volet économique. Alors que l'Autriche et le Danemark se distinguent par une plus large adoption d'EIM dans différents programmes de dépistage en utilisant la MS / MS, le Royaume-Uni et l'Irlande plaident pour une approche plus restrictive.

L'introduction de la technique de spectrométrie de masse en tandem est jugée pertinente. En effet, l'adoption de cette technique d'analyse permet, même sur un panel réduit de maladies, de diminuer les coûts d'analyse et de réduire le taux de faux positifs. Il faut continuer à évaluer la pertinence d'introduire le dépistage des différentes maladies par MS/ MS en fonction des critères établis. Il est essentiel de progresser sur le volet technique en participant aux évaluations qualité des laboratoires d'analyse (mises à jour des valeurs seuils de détection...), dans le but de minimiser l'anxiété parentale face à l'incertitude des résultats (faux positifs).

La majorité des pays s'entend à dire qu'il y a un manque flagrant de données robustes concernant l'incidence des maladies, l'histoire naturelle de chacune et les possibilités de traitement et de prise en charge. Il est nécessaire de faire l'état des lieux des connaissances actuelles sur les différentes maladies pour n'étendre le dépistage néonatal qu'à des maladies clairement définies. De même, il leur semblerait judicieux de rediscuter de la pertinence des critères OMS définissant l'inclusion d'une maladie au sein d'un dépistage. Des groupes d'experts publient des recommandations visant à parvenir à un consensus sur les maladies à inclure dans les programmes de dépistage. Il paraît essentiel d'organiser des débats publics avec les associations de professionnels et de parents. Il apparaît que ces derniers sont majoritairement favorables au dépistage des maladies non traitables. Toutefois, certains pays, comme les Pays-Bas, considèrent que l'existence d'un traitement efficace est un critère fondamental alors que d'autres pays ont adopté une approche moins restrictive, évaluant notamment l'existence de services de soins palliatifs ou les avantages indirects pour la famille.

L'organisation des programmes de dépistage néonatal se fait majoritairement au niveau régional ou communautaire (ex : Espagne, Allemagne, Italie...). De même, les études pilote sont

menées au sein de quelques maternités et non de manière élargie. Ceci rend difficile l'état des lieux précis du dépistage dans chaque pays de l'Union.

Dans toute l'Europe, le financement des tests, de l'organisation et de la prise en charge des enfants dépistés est réalisé par l'Etat ou par des organismes de santé.

La majorité des pays membres s'entend à dire que l'information donnée aux parents sur le dépistage néonatal et sur les caractéristiques des maladies dépistées est insuffisante. Celle-ci est délivrée à un moment non approprié (maternité) alors qu'il serait plus judicieux de l'inclure dans le suivi de la grossesse.

Quelques pays mettent en garde contre la découverte accidentelle de maladies au cours d'une analyse. Ils conseillent de taire l'information. Les Pays-Bas considèrent qu'il serait judicieux de conserver les buvards et de pouvoir réutiliser les informations qu'ils contiennent ultérieurement si l'enfant se met à présenter des symptômes cliniques évocateurs d'une maladie métabolique.

Le dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale est systématique dans les programmes de dépistage de tous les Etats membres de l'Union européenne, et celui de la phénylcétonurie est fortement représenté.

La revue de la littérature indique que les EIM dépistables par MS/MS peuvent être classées en trois catégories :

1. Les EIM pour lesquelles, au vu des expériences étrangères, l'intérêt du dépistage néonatal semble présenter un réel intérêt tant du point de vue clinique que du point de vue économique. Ce groupe comprend deux maladies : PCU et déficit en MCAD ;
2. Les EIM qui sont dépistées dans un nombre de pays mais pas dans tous et pour lesquelles les preuves semblent plus discutables. Ce groupe comprend notamment : IVA, VLCAD, MSUD, GA-1, CPT-1 ;
3. Les EIM pour lesquelles il n'existe pas suffisamment de données pour permettre de se prononcer sur la pertinence du dépistage. Ce groupe comprend notamment : ASLD, CIT.

### **3. DISCUSSION**

L'ensemble des études nous permet de constater une grande diversité de concept, de pratiques et de prises en charge du dépistage néonatal en Europe. Trois comportements vis-à-vis de la pertinence d'étendre le dépistage néonatal sont mis en évidence dans notre étude :

- ✓ Une extension massive et systématique du panel de maladies à dépister avec évaluation concomitante (ex : Danemark, Autriche).
- ✓ La mise en place d'études pilote, dans quelques centres ou régions portant sur un panel réduit voire très réduit de maladies (ex : Royaume-Uni).
- ✓ Pas d'extension du dépistage néonatal par manque d'infrastructure (ex : Estonie, Lettonie).

Les différents arguments avancés par les pays membres de l'Union Européenne vont nous permettre de discuter des principaux enjeux soulevés par la possible extension du dépistage néonatal français. Nous étayerons également notre propos avec la vision des Etats-Unis et les préconisations de la Communauté Européenne sur le sujet.

#### **3.1. Enjeux multiples.**

##### **3.1.1. Enjeux de santé publique et politiques.**

Les programmes de dépistage néonatal sont ordinairement des programmes de santé publique. A ce titre, ils possèdent diverses ramifications sociétales au niveau de l'implication des parties prenantes dans la planification des programmes et la recherche, l'accessibilité et l'équité, les coûts et les aspects juridiques. Les critères établis en 1968 par Wilson et Jungner sont traditionnellement utilisés pour appuyer la prise de décision concernant la mise en œuvre des programmes de dépistage. Cependant, l'évolution des technologies et des valeurs de la société incite à la révision de ces critères. Jusqu'à maintenant, aucun consensus sur les critères et principes de sélection des maladies à inclure dans le dépistage néonatal n'a été atteint. Différents acteurs devraient être impliqués dans la prise de telles décisions de sorte que diverses pratiques et différentes visions des enjeux soient représentées. Le public, en général, devrait également

s'impliquer activement dans l'établissement d'une politique de dépistage. On pourrait envisager que des sages-femmes et médecins fassent partie des comités consultatifs sur le dépistage néonatal puisque que leur participation est importante pour la réussite de tels programmes. Le dialogue entre communauté professionnelle et grand public est indispensable afin que les directives professionnelles tiennent compte des besoins et des intérêts des parents et des familles. De même, il semble avantageux, pour la pertinence de la recherche, d'impliquer des usagers dans la conception des études.

Les enjeux de santé publique concernent la prévention de la mortalité, de la morbidité et du handicap liés aux EIM qui sont des maladies rares mais potentiellement graves. « Nos citoyens aspirent à une vie pleine et active, en bonne santé et en toute sécurité. Ils souhaitent voir leur santé protégée et leurs droits garantis partout dans l'Union Européenne (UE) avec le même degré d'exigence » dicit la Direction Générale de la Santé et des Consommateurs. La société a l'obligation de protéger les plus vulnérables, spécialement si ceux-ci ne peuvent le faire eux-mêmes. Les nouveau-nés méritent cette protection spéciale fournie par le dépistage organisé de manière systématique pour les maladies dont le diagnostic et le traitement affectent favorablement leur devenir. La santé constitue un droit humain fondamental mais elle est également un élément essentiel de la compétitivité de l'UE. L'Union consacre 8 % de son PIB à la santé. On voit actuellement pulluler de nombreuses associations de parents et de professionnels qui mettent en place des actions de santé publique. L'extension du dépistage néonatal français est poussé par la médiatisation du concept de maladie rare (ou « orpheline ») véhiculé par la télévision, internet ...

L'extension du dépistage néonatal français vise à prévenir la mortalité engendrée par des maladies non dépistées et quasi non diagnostiquées à l'heure actuelle. La diminution de la mortalité associée à ces maladies graves est facilitée par un diagnostic ultra précoce c'est-à-dire avant même l'apparition des premiers signes, potentiellement graves et mortels de la maladie. Comme pour le cas de la mucoviscidose, l'extension du dépistage français pourra se faire au profit de maladies dont les possibilités curatives restent limitées voire méconnues. Cette extension s'inscrira néanmoins dans le cadre de la prévention de la morbidité et du handicap grâce aux possibilités de prise en charge des manifestations engendrées par la maladie.

Les enjeux politiques sont le rattrapage du retard apparent de la France par rapport aux autres pays industrialisés. En effet, la France (aux côtés de la Slovénie, de l'Estonie ...) fait partie des pays n'ayant pas étendu leur panel de maladies à dépister.

### **3.1.2. Enjeux économiques et organisationnels.**

Les enjeux économiques concernent les coûts financiers (laboratoire, suivi et prise en charge) liés à la mise en place de dépistage néonatal par MS/MS, mais également les économies potentiellement réalisables du fait du dépistage de ces maladies. Les enjeux organisationnels englobent l'impact de l'introduction de la MS/MS sur la centralisation des tests dans un nombre limité de centres ainsi que la prise en charge et le suivi des cas dépistés.

Bien que les coûts d'investissement soient importants pour la technologie MS/MS, il convient d'envisager la possibilité pour les laboratoires de réaliser des économies à long terme (par une baisse des coûts des réactifs, une diminution du personnel et des délais d'exécution). La précision accrue des mesures, permise par cette nouvelle technique, pourrait entraîner d'autres économies de temps et d'argent grâce à la baisse du nombre de diagnostics erronés (faux positifs). Le dépistage offre d'autres avantages comme la réduction des coûts attribuables à la rationalisation du processus diagnostique dans le cas d'un enfant dépisté plutôt que diagnostiqué cliniquement. Les coûts vont varier d'un endroit à l'autre, selon la prévalence régionale de la maladie. Les coûts sont liés à la prise en charge des personnes symptomatiques, à l'acquisition de la MS/MS, au suivi et à la prise en charge des individus dépistés ainsi qu'aux salaires du personnel engagé par le programme de dépistage. Certains estiment que les tests de dépistage devraient être réalisés chez tous les nouveau-nés, peu importe le coût, à condition que le dépistage et le diagnostic précoce fassent une différence pour l'enfant atteint. D'autres maintiennent qu'il ne faut pas négliger la question des coûts en matière de santé publique.

La question de l'organisation de l'offre est centrale ainsi que celle des modalités d'organisation du dépistage afin de réduire autant que possible le taux de rappel liés aux « faux positifs ». La mise en place de la MS/MS implique une centralisation des tests pour permettre la rentabilité de l'investissement financier et l'acquisition d'une expertise sur les maladies rares. Le nombre optimal de centres et leur localisation géographique devront être évalués. Les quatre maladies qui font l'objet d'un dépistage néonatal par test biologique en France ne sont pas dépistables en routine par MS/MS (hypothyroïdie congénitale, drépanocytose, l'hyperplasie congénitale des surrénales et mucoviscidose). La spectrométrie de masse en tandem ne pourra pas se substituer aux tests déjà en place. Il s'agira donc d'appréhender la manière dont la mise en place du dépistage néonatal par MS/MS pourrait potentiellement perturber l'organisation actuelle et devra s'articuler avec le dépistage de ces maladies non dépistables par cette technique.

L'impact sur les structures de prise en charge et notamment sur la capacité d'absorption des nouveaux cas dépistés constitue un autre aspect essentiel à considérer. Les systèmes de centres de références, de diagnostic et de traitement devront être préparés à pouvoir gérer le nombre d'enfants repérés par le dépistage. Il y aura des enfants avec un test de dépistage positif mais qui ne sont pas atteints, des porteurs de maladies génétiques et des enfants présentant des résultats cliniques ambigus.

La mise en place d'un dépistage par MS/MS nécessitera une formation de l'ensemble des professionnels concernés (laboratoire, cliniciens, etc.). Elle devra se faire de manière progressive en incluant une phase pilote et la mise en place d'un système d'évaluation, intégré dans le programme de dépistage.

Le financement du dépistage est actuellement réalisé entièrement par le CNAMTS et l'Assurance Maladie. La question de la continuité du financement dans sa globalité par le même organisme pose question face à une multiplicité de maladies dépistées et surtout face au coût de leur prise en charge (consultations de médecins spécialistes, remboursements de traitements très coûteux...) En fonction des données de fréquence des pathologies et de considérations organisationnelles, une comparaison pourrait être faite entre le dépistage par MS/MS en métropole uniquement et le dépistage par MS/MS en métropole plus DOM.

S'il s'avère efficace en termes de résultats de santé de mettre en place la technologie de la MS/MS pour dépister une ou plusieurs EIM en dépistage néonatal, il s'agira de déterminer l'efficacité d'une telle intervention. L'analyse économique implique d'estimer le nombre de cas dépistés attendus et l'impact économique du coût du dépistage en fonction du nombre d'EIM incluses dans le dépistage. Le coût du test lui-même comprend un coût fixe lié à la mise en place et à l'utilisation de la technologie (équipement, formation, personnel) qui ne variera quasiment pas selon le nombre d'EIM différentes dépistées. Le coût de l'ajout d'une EIM supplémentaire est quasiment nul.

### 3.1.3. Enjeux techniques et cliniques

Les enjeux techniques, cliniques et de recherche concernent la définition des marqueurs biochimiques et des valeurs seuils pour chaque EIM, l'incertitude sur la signification clinique de certaines EIM et/ou de certaines mutations. Ils touchent à l'amélioration des connaissances sur les EIM et le développement de traitements plus efficaces.

L'un des obstacles à la mise en œuvre des programmes de dépistage néonatal a été le manque de données robustes venant appuyer la pertinence d'introduire de tels programmes. Il peut en effet être difficile de mener des projets de recherche évaluant rigoureusement les résultats à long terme du dépistage. Les programmes actuels de dépistage néonatal élargi ont déjà permis de recueillir de nombreuses données, concernant notamment l'hétérogénéité génétique et clinique des maladies. Les informations manquantes pour une prise de décision éclairée concernent l'efficacité réelle des nouveaux traitements et des nouvelles stratégies de prévention. Des détails opérationnels comme l'âge au moment du prélèvement et le site du dépistage doivent aussi être pris en compte pour aborder les enjeux d'accessibilité et d'équité. Un des avantages secondaires du dépistage est l'identification de sujets potentiellement intéressés pour participer à des essais cliniques. Les données générées par de telles recherches peuvent justifier la poursuite du dépistage génétique ou motiver l'arrêt du dépistage pour certaines maladies. En 2006, Duane Alexander <sup>[26]</sup>, un des leaders en médecine pédiatrique, co-auteur d'un article avec Peter van Dyck, offre sa vision du dépistage néonatal. Dans cet article, les auteurs appellent au développement et à l'implantation d'une plate forme multiple, basée sur l'analyse génomique. Selon eux, tout marqueur génétique significatif devrait être perçu comme dépistable sauf certains spécifiquement exclus au cas par cas. La médecine génomique personnalisée commencerait dès la naissance, au moment où le pédiatre serait en possession de la carte génétique complète de son jeune patient, avec ses défauts, vulnérabilités et susceptibilités. S'en suivrait une vision expansive du dépistage néonatal résumée par l'expression « newborn profiling » ou profiling des nouveau-nés. Le concept de bio banques (lieux de stockage des échantillons de dépistage) pourrait représenter un outil pour les cliniciens afin de collecter des informations d'un grand nombre d'individus et ainsi pouvoir les recouper. La médecine génique offre une approche systématique de recherche pour le traitement des maladies : profil génétique à la naissance, création d'une bio banque de collecte d'information génétique. L'évolution précise de la maladie est étudiée chez chaque patient et tous les événements importants répertoriés dans la bio banque. En finalité, quand des thérapies innovantes deviendront accessibles, les enfants ayant bénéficié de cette approche auront un accès facilité pour faire partie des pools de sujets potentiels pour la recherche.

En plus de ces données spécifiques aux maladies, la recherche devrait aussi se pencher sur l'optimisation des pratiques, leur qualité et efficacité. Ce type de recherche pourrait s'avérer primordial au vu des défis que posent, à mesure qu'elles évoluent, les nouvelles technologies de dépistage néonatal. Pour garantir une qualité et une efficacité suffisante, il faut des biologistes qualifiés connaissant la spectrométrie de masse et les EIM (et si possible le dépistage néonatal) ainsi qu'un nombre minimum d'échantillons analysés par laboratoire. Des techniciens attitrés font la lecture des profils et montrent au biologiste tous les profils anormaux. Ce dernier travaille en tandem avec un clinicien. Les laboratoires de biologie moléculaire sont spécialisés dans la recherche de certains gènes. Il faudra « labelliser » différents labos pour différentes maladies.

L'avancée technologique permise par la technique de spectrométrie de masse en tandem est exceptionnelle. En effet, l'analyse d'un seul et même marqueur biochimique peut permettre de dépister plusieurs maladies simultanément. Il semble donc essentiel de définir précisément le marqueur correspondant aux maladies recherchées et d'en fixer les limites d'analyse. En effet, on pourrait, au cours de l'analyse, se retrouver à faire le diagnostic de maladies non recherchées. La question de l'information du diagnostic fortuit d'une maladie aux parents serait alors soulevée.

Du point de vue clinique, l'incertitude sur la signification clinique de certaines EIM et/ou de certaines mutations pose soucis. En effet, une fois le diagnostic d'EIM posé, les professionnels de santé peuvent être démunis face à la surveillance clinique à adopter vis-à-vis de chaque enfant, de chaque forme de la maladie.

#### **3.1.4. Enjeux pour les professionnels**

Les connaissances et les technologies génétiques évoluent très rapidement. Les parents et les professionnels de santé ont besoin de connaissances adéquates pour comprendre les options qui leur sont offertes. Les professionnels formés en génétique sont rares, la transmission d'informations sur les programmes de dépistage néonatal est donc assumée par d'autres professionnels de santé. Ils soulignent toutefois leur manque de connaissance sur le sujet. Tenir les parents au courant des maladies dépistées représente par conséquent un défi accru dans le cadre d'un élargissement des programmes de dépistage néonatal. Pour que les programmes de dépistage néonatal soient efficaces, il est primordial de combler le fossé des connaissances professionnelles sur le sujet.

L'un des enjeux du dépistage néonatal les plus débattus, plus particulièrement du point de vue de la santé publique, est celui du consentement parental. <sup>[25]</sup> L'importance grandissante de la transparence dans le domaine médical fait pencher la balance en faveur du consentement parental obligatoire. Un consentement éclairé implique à la fois information et consentement explicite. Du point de vue du patient, le dépistage néonatal est en général considéré comme un soin de santé utile. La recherche indique toutefois que de nombreux parents ont peu de connaissances sur les maladies dépistées et sur les étapes du dépistage néonatal. La plupart des gens ne se souviennent pas avoir eu un dépistage néonatal pour leurs enfants. L'attribution d'une plus grande responsabilité aux parents doit être appuyée par des informations et communications de meilleure qualité pour permettre un choix éclairé.

Le professionnel de santé chargé de fournir les informations et de demander le consentement aux parents peut varier selon le système de soins. Ce consentement éclairé est généralement obtenu dans la maternité ou le domicile où a lieu la naissance et ce au moment de procéder au prélèvement sanguin. Bien que ce soit pratique, ce n'est pas nécessairement le meilleur moment pour obtenir un consentement éclairé. Les informations sur le dépistage néonatal systématique devraient être fournies avant l'accouchement et dans le contexte des soins prénataux. L'éducation parentale après l'accouchement n'est pas opportune compte tenu des multiples préoccupations des parents. Une bonne compréhension pourrait être escomptée si les renseignements sur le dépistage néonatal étaient transmis durant la période prénatale. On peut facilement imaginer la préoccupation des professionnels quant à leur capacité à fournir les détails nécessaires à l'obtention d'un consentement éclairé pour le dépistage élargi du fait des contraintes de temps. De même, il est possible que les professionnels intervenant pendant la grossesse (médecin généraliste, gynécologues...) estiment que leur implication en termes d'information est limitée face à des parents qui ne les questionnent pas à ce sujet. En effet, ils peuvent penser que quelqu'un d'autre va s'en charger (pédiatre, sage-femme ou un membre du personnel soignant de l'hôpital ou de la clinique). Qu'en est-il de la documentation fournie aux professionnels et de leurs connaissances en la matière ? Des directives professionnelles à cet égard sembleraient judicieuses.

En raison de l'influence que peuvent exercer les professionnels de la santé sur les décisions parentales, il est indispensable de prévoir des lignes directrices visant à standardiser les communications reflétant l'autonomie parentale, le bien-être de l'enfant et la politique de l'État sur le sujet. Il est certain que les enjeux liés au consentement éclairé seront encore plus accentués et complexes à mesure que les techniques génétiques évoluent et que le nombre de maladies

pouvant être dépistées s'accroît. Il est essentiel que les professionnels de santé informent les couples. Les sages-femmes sont en première ligne pour transmettre une information claire et adéquate tout au long du suivi prénatal ainsi que lors du séjour en suites de couches, d'autant plus qu'elles réalisent en général le prélèvement et reçoivent les résultats.

La relation soignant-soigné traditionnelle est mise en difficulté par la complexité des informations à transmettre. La dérive est de se centrer sur les résultats obtenus du test génétique et non plus sur la demande réelle du patient, qui devient une paire de bases !

### **3.2. Enjeux éthiques** <sup>[27]</sup>

Les enjeux éthiques concernent les conséquences de l'identification des formes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques, la stigmatisation et la discrimination. Ils prennent en compte les bénéfices et les risques pour l'enfant mais également pour la famille. La question de la conservation des buvards est également posée.

#### **3.2.1. Revendication parentale du « droit de savoir ».**

« Si on peut le faire, on doit le faire » (dicton populaire) ; « Le vrai pouvoir c'est la connaissance » (F. Bacon)

De nombreuses études montrent que les parents souhaitent savoir si leur enfant est atteint d'une maladie, traitable ou non, en mettant en avant la notion du « droit de savoir ». Dans une étude de 1998 menée par Wertz et Fletcher <sup>[28]</sup>, la question suivante a été posée à des parents nord américains (en majorité des mères) d'enfants diagnostiqués porteurs ou non confirmés : « certaines maladies peuvent être diagnostiquées à la naissance grâce à un simple test sanguin. Parfois il n'existe pas de traitement pour l'enfant. Dans ces cas, le principal but de tester le nouveau-né est de déterminer si celui-ci est porteur d'une particularité génétique et de faire savoir aux parents qu'ils pourraient mettre au monde un autre enfant également porteur de la même maladie génétique. Si vous étiez parent, voudriez-vous que votre enfant nouveau-né soit testé à la

naissance pour savoir si votre prochain enfant serait susceptible d'avoir une maladie génétique ? » 71% ont répondu « oui », 11% « non » et 8% « je ne sais pas ». Les auteurs de l'étude rapportent que dans les commentaires, les parents stipulent qu'ils ont le « droit de savoir » et qu'ils souhaitent connaître cette information pour décider ou non d'avoir un autre enfant. Mais quelles réponses les professionnels de santé seront-ils amenés à transmettre aux parents devant une multitude de maladies et une incertitude diagnostique et pronostique ?

Dans les programmes de dépistage néonatal, l'incertitude liée au temps d'attente des résultats et à la signification de ceux-ci affecte les parents. En raison du stress parental lié à l'attente des résultats et à la nécessité de traiter au plus tôt certaines maladies, des délais d'exécution courts sont essentiels. Bien qu'il soit impossible de totalement apaiser l'angoisse découlant de l'incertitude, l'objectif est de maintenir l'angoisse à un niveau approprié, suivi d'une résolution adéquate de l'angoisse pour les parents ayant reçu un résultat négatif ou faux positif. Le stress lié aux résultats faux positifs peut être réduit d'une part par le perfectionnement des techniques de laboratoire et l'emploi de marqueurs plus spécifiques et d'autre part par l'amélioration des modes de communication avec les familles. Il est démontré que les parents dont l'enfant a été diagnostiqué dans le cadre d'un programme de dépistage néonatal connaissent un niveau de stress moins élevé que ceux dont l'enfant a été diagnostiqué sur la base de signes cliniques. Bien que les parents n'éprouvent en général ni incertitude ni doute à propos des résultats qui leur sont communiqués, l'existence de variantes de certaines maladies ne donnant pas de manifestations cliniques est une source supplémentaire d'incertitude. Le stress parental peut aussi être lié à des effets indésirables causés par un traitement médicalement non justifié. Ceci est surtout vrai pour des maladies dépistées depuis peu et pour lesquelles il existe moins de données probantes que pour d'autres maladies qui font l'objet de programmes de dépistage depuis plus longtemps. Quel que soit le programme de dépistage, il est impératif de reconnaître qu'il peut y avoir de graves répercussions de l'incertitude diagnostique sur les parents, notamment à cause de la complexité de l'information et du manque de données. L'expression suivante, « avoir une épée de Damoclès au-dessus de la tête », traduit bien l'ambivalence actuelle de l'identification de formes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques. En effet, cette expression signifie qu'un danger peut nous "tomber dessus", que la situation est périlleuse. Nous étayerons ce propos ultérieurement. (cf : médicalisation de la vie de l'enfant)

La notion du « droit de savoir » rejoint le principe éthique d'autonomie de la personne humaine et donc de sa liberté de choisir ce qu'il pense être bon pour lui. A ce propos, on pourra

citer la référence biblique du jardin d'Eden et de l'arbre de la connaissance du bien et du mal. L'arbre de la connaissance du bien et du mal symboliserait un des désirs profonds de l'humain : celui d'être en mesure de connaître tout et d'utiliser ce pouvoir de façon absolue. Être comme un dieu, avec un pouvoir absolu, c'est-à-dire ne plus être limité par la condition humaine, c'est bien là une tentation universelle pour tout humain à toutes les époques.

Une autre difficulté réside dans la valeur de la connaissance dans le bonheur. La science moderne pense que plus l'Homme en connaît sur lui et plus il sera capable de vivre la vie qu'il souhaite vivre. Il est certain qu'une part de l'information aidera à améliorer la condition de vie, mais celle-ci peut aussi être mal utilisée ou mal interprétée et conduire à de la discrimination, stigmatisation.

### **3.2.2. Stigmatisation, discrimination**

L'enjeu de la stigmatisation renvoie notamment au risque que l'information génétique dérivée du dépistage néonatal entraîne une discrimination par des tiers. L'enjeu de la discrimination en ce qui concerne l'assurance-vie, l'assurance-maladie ou l'emploi est une question qui ne relève pas seulement du dépistage néonatal, mais plus largement des tests génétiques. Le problème de l'identification possible d'un statut de porteur chez un nouveau-né se pose actuellement. Il n'existe aucun consensus sur l'obligation de communiquer le statut de porteur d'un bébé aux parents ou de ne pas dévoiler cette information (qui n'est pas directement liée à la santé de l'enfant).

Le film « Bienvenue à Gattaca » de Andrew Niccol, traduit bien les dérives possibles de ce phénomène. L'histoire se déroule dans un monde futur où l'on peut choisir le code génétique des enfants. Gattaca est un centre d'études et de recherches spatiales pour des gens au patrimoine génétique impeccable. Jérôme, candidat génétiquement idéal, voit sa vie détruite par un accident tandis que Vincent, enfant naturel, donc au capital génétique « imparfait », rêve de partir pour l'espace. Chacun des deux va permettre à l'autre d'obtenir ce qu'il souhaite en déjouant les lois de Gattaca. Dans cette société hautement technologique qui pratique l'eugénisme à grande échelle, les gamètes des parents sont triés et sélectionnés afin de concevoir *in vitro* des enfants ayant le moins de défauts et le plus d'avantages possibles. Bien que cela soit officiellement interdit, entreprises et employeurs recourent à des tests ADN discrets afin de sélectionner leurs employés.

Les personnes conçues de manière naturelle se retrouvent, de fait, reléguées à des tâches subalternes.

La peur que l'information génétique soit source de discrimination a conduit le Congrès Américain à signer le Genetic Information Non discrimination Act (GINA) en 2008. L'acte interdit les discriminations à l'encontre de toute personne ou groupe de personnes présentant une prédisposition génétique de développer une quelconque maladie dans le futur. La législation interdit également l'usage de l'information génétique dans l'embauche, le licenciement, le placement d'un poste ou les décisions de promotion.

### **3.2.3. Médicalisation de la vie de l'enfant, life planning.**

Que l'on choisisse ou non d'étendre le dépistage néonatal, la question de la médicalisation de la vie de l'enfant reste essentielle. D'un côté on peut voir dans l'élargissement du dépistage, le moyen d'éviter une multitude d'exams que pourrait subir l'enfant, plus tard, face à des symptômes variés. Cependant, il ne faut pas oublier le cas des enfants asymptomatiques ou paucisymptomatiques, qui entraîne une réorganisation de la vie de l'enfant. De plus, concernant les pathologies pour lesquelles il n'y a pas de traitement efficace à l'heure actuelle, on peut craindre une possible odyssée parentale de recherches (traitements, Internet, visites de spécialistes). D'un autre côté, renoncer à l'extension du dépistage pourrait entraîner des errances diagnostiques et de traitement, si l'enfant présente ultérieurement des symptômes cliniques variés.

Une fois le diagnostic confirmé, un autre enjeu est celui des répercussions, sur les parents, de cette information. Nous faisons ici référence aux réactions possibles à un diagnostic précoce et aux possibilités thérapeutiques, aux effets sur la relation parent-enfant, et aux conséquences sur les décisions en matière de reproduction. Une retombée positive du diagnostic en période néonatale est d'éviter le stress engendré par une odyssée diagnostique (batterie de tests, hospitalisations...). Le diagnostic précoce peut aider les parents à se préparer, sur les plans émotif et pratique, au développement de la maladie chez l'enfant. Malgré le choc et l'expérience traumatisante vécus par les parents lors d'un dépistage positif chez le nouveau-né, il peut y avoir également des avantages psychologiques du fait de leur participation au traitement préventif. Parmi les effets négatifs possibles mentionnons le traumatisme émotionnel subi par les parents suite à l'annonce d'un résultat « inattendu », ainsi que le risque de traiter l'enfant comme un

malade et de le surprotéger avant même que n'apparaissent les symptômes (syndrome de l'enfant vulnérable). Le stress parental sera influencé par le type de maladie décelée et par le type de traitement éventuellement disponible. Il se peut qu'un traitement efficace soit connu et que son application soit simple ou au contraire contraignante. En revanche, il se peut qu'aucun traitement n'existe ou uniquement un traitement peu efficace. De plus, certains parents ont des difficultés à accepter le diagnostic de leur nouveau-né en l'absence de symptômes, ce qui pourrait mener au déni et au non-respect du traitement proposé au nourrisson qui paraît « normal ».

Il existe une controverse quant à la légitimité d'un dépistage qui comporterait uniquement des bénéfices pour la famille, sans avantages pour la santé de l'enfant. C'est l'exemple du dépistage de l'hémochromatose génétique HFE1 où le nouveau-né repéré (porteur de la principale mutation du gène HFE1 responsable) servira à étendre le dépistage aux membres adultes de sa famille alors qu'il n'en tirera aucun bénéfice dans l'immédiat. C'est ce qu'on appelle le "*reverse cascade screening*", qui pour l'instant a été refusé en France à la suite d'un avis défavorable du Conseil Consultatif National d'Ethique (CCNE), mais qui est utilisé dans certains pays. Certaines sociétés telles que l'« Institut Américain de Médecine » soutient que le dépistage de maladies incurables, chez les enfants, est inapproprié. En revanche, d'autres ont déclaré que lorsqu'une anomalie a été identifiée chez un enfant grâce au dépistage néonatal, même s'il n'y a aucune façon de prévenir la morbidité et/ou la mortalité, les parents peuvent bénéficier de ces informations car cela leur permettrait de prendre des décisions mieux éclairées en matière de reproduction. Parmi les effets négatifs possibles mentionnons que l'enfant né dans ces conditions pourrait considérer le dépistage de sa pathologie comme une volonté parentale de prévenir la naissance d'un autre enfant comme lui. L'expansion du dépistage néonatal va nécessairement engendrer plus de diagnostic préimplantatoire ou prénatal, vers une acceptation grandissante de la médecine génomique.

Comme la connaissance des informations générées par le dépistage néonatal a un effet non négligeable sur les parents, ceux-ci méritent un soutien à long terme pour mieux gérer ces répercussions. Certaines associations d'aide aux familles touchées par un diagnostic de maladies rares, rappellent qu'il existe des « décompensations de type psychose puerpérale ou dépression grave du postpartum, qui peuvent s'installer durant cette période ». La perturbation introduite par l'annonce d'un handicap risque d'avoir « des conséquences pathologiques, à court terme et à long terme », et ce d'autant que rien ne garantit qu'un dépistage néonatal serait accompagné par un suivi psychologique adapté. Si le diagnostic est fait trop précocement, il y a un risque pour que les

parents voient leur enfant dès le début comme « défaillant » et non comme simplement « leur propre enfant ».

#### **3.2.4. Conservation et possible réutilisation des échantillons**

La conservation des prélèvements sanguins, potentiellement utilisables pour la recherche future, risque de poser des problèmes moraux qui doivent faire l'objet de débats. Dans le cadre d'un projet de recherche utilisant des échantillons anonymes provenant d'un dépistage néonatal, des préoccupations ont surgi quant à la pertinence d'informer de leur statut les personnes trouvées porteuses hétérozygotes. Les comités d'éthique pour la recherche insistent sur la nécessité d'obtenir un consentement explicite autorisant l'entreposage des échantillons et leur utilisation pour la recherche future, ainsi qu'un consentement explicite pour être recontacté au cas où des informations médicales importantes seraient découvertes durant ces recherches. Selon une étude suédoise <sup>[27]</sup>, il apparaît que les parents ont une véritable confiance dans les chercheurs. Néanmoins, une majorité de parents ne veut pas que les données contenues dans les échantillons puissent être utilisées sans leur accord. La plupart souhaite également que les résultats des recherches leur soient communiqués. La participation aux protocoles de recherche est motivée par les avantages potentiels pour l'enfant et par des raisons altruistes. Ces résultats sont comparables aux résultats de deux études similaires menées au Royaume-Uni. L'utilisation des nouvelles technologies, permettant le dépistage d'un plus grand nombre de maladies, élargira considérablement la nature et la quantité des données disponibles.

La spectrométrie de masse permet de dépister, à partir d'un seul échantillon, une multitude de maladies. Il est donc possible qu'au cours d'une analyse, un diagnostic fortuit d'EIM soit posé. La question de la non divulgation de ces résultats est alors soulevée. En effet, en Suisse, l'analyse des résultats fait appel à un programme informatique qui utilise un « filtre » qui fait que seuls les résultats relatifs à la PCU et au déficit en MCAD sont visibles par le technicien et communiqués. L'ensemble des données analysées sont archivées et, en cas de suspicion clinique d'EIM en période néonatale, une procédure d'« ouverture des données » est déclenchée.

La question de l'avenir des échantillons est résolue différemment dans les différents états ou pays : stockage indéfini dans le temps, seulement quelques mois, possibilité de réutilisation des échantillons hors contexte de dépistage néonatal, pour évaluation clinique, données épidémiologiques... Très peu d'états informent les parents que les échantillons peuvent être

réutilisés. Utilisés pour la recherche, les échantillons sont « anonymisés » mais certains sont préoccupés par une possible ré-identification des échantillons. Se posera la question de la conservation et de l'utilisation potentielle future des profils biochimiques (ou des buvards), qui peut avoir un impact sur la prise en charge du patient mais également contribuer à l'acquisition de connaissances à l'échelle populationnelle et avoir un impact sur les générations futures (éthique intergénérationnelle). Doit-on permettre au nouveau-né, devenu adulte, de pouvoir avoir accès aux informations contenues sur cet échantillon ? Ceci peut paraître absurde en raison du temps écoulé, du risque de perte des archives, de l'évolution des connaissances qui s'accompagne de l'apparition de nouvelles générations d'outils diagnostiques, de traitements préventifs ou curatifs.

### **3.3. Préconisations.**

La question de l'extension du dépistage néonatal est débattue dans le monde entier et notamment aux Etats-Unis. L'analyse d'un modèle expérimental, mis en place au Massachusetts, et des recommandations de l'ACMG peuvent nous aider dans notre réflexion. Nous citerons également les principales directives énoncées par la Communauté Européenne.

#### **3.3.1. Les Etats-Unis.**

Aux États-Unis, ce sont généralement les laboratoires de santé publique qui ont la charge du dépistage. Cependant, le coût du suivi et de la prise en charge des enfants dépistés est financé en partie par les familles et les associations de malades.

« The Massachusetts Model » consiste en:

- ✓ Un panel de routine pour 10 maladies
- ✓ Un panel optionnel de 23 maladies présenté comme un programme pilote (consentement volontaire), permettant d'évaluer le bénéfice pour l'enfant d'une surveillance précoce, l'incidence des maladies et les techniques d'analyse.

Ce type de modèle et de consentement volontaire permet d'éduquer les parents aux questions éthiques que l'on se pose. Mais pour la société et le corps médical c'est se cacher derrière le choix des parents pour en finalité dépister. Comment refuser en tant que parents ce que des médecins proposent ?

Aux Etats-Unis, l'ACMG a publié un rapport <sup>[30]</sup>, en 2005, commandité par le Bureau Fédéral de la Santé Maternelle et Infantile, préconisant une liste de 29 maladies cibles principales à dépister de manière obligatoire dans chacun des Etats. Cette liste, ainsi que les critères utilisés pour l'établir ont été définis par un groupe d'experts. La méthodologie de l'ACMG a consisté à établir une liste de maladies potentiellement dépistables à la naissance et ensuite à attribuer à chacune de ces maladies un score selon des critères définis qui incluaient : les caractéristiques cliniques de la maladie, les caractéristiques analytiques du test de dépistage, le diagnostic, le traitement et la prise en charge de la maladie à la fois dans sa forme aigüe et chronique <sup>[annexe XV]</sup>. A ces 29 maladies, s'ajoute une liste de 25 autres maladies (maladies cibles secondaires). Celles-ci font partie du diagnostic différentiel des maladies principales, possèdent une signification clinique mais n'ont pas de traitement efficace ou pourraient être découvertes incidemment au cours du dépistage des maladies cibles principales.

Il est intéressant de comparer les scores attribués par l'ACMG aux maladies dépistées actuellement ou en cours d'évaluation dans l'Union Européenne. On observe que les maladies que nous avons classées dans les catégories 1 et 2 <sup>[voir page 38]</sup> totalisent les scores ACMG les plus élevés. Nos évaluations européennes paraissent concorder avec les préconisations américaines.

Les Etats-Unis invitent à :

- ✓ Réaffirmer les critères de l'OMS
- ✓ Insister sur le caractère systématique du dépistage seulement pour les maladies qui remplissent classiquement les critères OMS.
- ✓ Défendre l'idée que le dépistage des autres maladies qui ne répondent pas aux critères classiques peut être offert aux parents sur une base volontaire et dans le cadre d'une étude pilote.

- ✓ Affirmer que, lorsque le diagnostic fortuit d'autres maladies est posé, celui-ci ne doit en aucun cas être transmis au médecin de l'enfant et aux parents.
- ✓ Rejeter l'idée de dépister selon l'«impératif technologique», c'est-à-dire par le simple fait qu'une maladie soit dépistable par la technique d'analyse utilisée.
- ✓ Encourager les États à parvenir à un consensus sur un panel uniforme de conditions clairement définies, méritant le dépistage systématique. En revanche, la diversité entre les Etats en ce qui concerne les conditions d'études pilotes est à saluer, car elle autorise les États à apprendre de leurs expériences.

De même, nous pouvons considérer que l'Union Européenne est un « ensemble d'Etats » et nous appuyer sur les recommandations de la Communauté Européenne.

### **3.3.2. La Communauté Européenne**

Dans leur décision n° 1295 du 29 avril 1999, publiée le 22 juin 1999 au Journal Officiel des Communautés européennes et portant sur l'adoption d'un programme d'action communautaire relatif aux maladies rares, dans le cadre de l'action dans le domaine de la santé publique (1999-2003), le parlement européen et le Conseil de l'Union Européenne considèrent :

- ✓ En matière de coopération et de coordination :
  - que les actions communautaires doivent porter sur la prévention des maladies et que l'action de la Communauté peut apporter une valeur ajoutée unique au traitement de problèmes qui revêtent dans les différents pays des dimensions trop limitées pour permettre l'analyse nécessaire ou une intervention efficace;
  - que les maladies rares, y compris celles d'origine génétique, sont les maladies entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique dont la prévalence est si faible que leur approche nécessite des efforts combinés particuliers pour veiller à éviter une morbidité ou une mortalité périnatale ou précoce importante, ou une diminution considérable de la qualité de vie ou du potentiel socioéconomique de l'individu;

- que la Communauté se doit de contribuer en encourageant la coopération entre les États membres et, si nécessaire, en appuyant leur action, en promouvant la coordination de leurs politiques et programmes et en favorisant la coopération avec les pays tiers et les organisations internationales compétentes en matière de santé publique; que l'action communautaire doit viser la prévention des maladies et la promotion de l'éducation et de l'information concernant la santé;

✓ En matière d'amélioration de l'information et de la compréhension des maladies rares :

- que la rareté même des maladies et affections à faible prévalence et le manque d'information à leur sujet peuvent avoir pour conséquence que les personnes touchées ne bénéficient pas des ressources et services sanitaires dont elles ont besoin;

- qu'il est nécessaire de progresser dans la compréhension des maladies rares ;

- qu'il convient de promouvoir la mise en place d'un réseau européen d'information cohérente et complémentaire sur les maladies rares ainsi que l'accès à celui-ci, en utilisant notamment les bases de données existantes;

- que le niveau élevé des technologies actuellement disponibles peut grandement contribuer à une meilleure connaissance et à une meilleure compréhension des maladies rares ;

- que les maladies rares sont réputées avoir peu d'impact sur la société dans son ensemble en raison de leur faible prévalence individuelle; qu'elles soulèvent toutefois de graves difficultés pour ceux qui en souffrent et leur familles;

- que l'action communautaire doit viser l'amélioration de la qualité de la vie de tous les citoyens de l'Union;

✓ En matière de recherche et d'évaluation des pratiques :

- que l'action de la Communauté comporte une contribution à la réalisation d'un niveau élevé de protection de la santé;

- qu'un programme d'action relatif aux maladies rares doit être engagé dans le cadre d'une politique globale et cohérente qui inclue des initiatives dans le domaine des médicaments orphelins et de la recherche médicale;

- que, afin d'accroître la valeur et l'impact du programme, il convient de procéder à une évaluation continue des actions entreprises, particulièrement quant à leur efficacité et à la réalisation des objectifs fixés.

## 4. CONCLUSION

La question de l'extension du dépistage néonatal français s'inscrit au cœur de l'actualité européenne. Depuis presque 10 ans, les pays membres de l'Union Européenne multiplient les études d'évaluation et les protocoles de recherche concernant le dépistage des maladies rares. Cette étude européenne confirme l'importance de la réflexion entamée par la France sur la pertinence d'étendre son dépistage néonatal. De nombreuses associations de malades et de professionnels soutiennent ces actions. Les gouvernements européens prennent conscience du retard qui s'installe en Europe dans ce domaine. Ils s'inquiètent du manque de données épidémiologiques et scientifiques robustes et des capacités organisationnelles pour une prise en charge efficace des malades. Tous sont en marche vers l'adoption de la spectrométrie de masse en tandem, technique permettant de dépister plus d'une trentaine d'erreurs innées du métabolisme.

Ce travail a permis de mettre en évidence les enjeux essentiels de cette réflexion d'extension du dépistage néonatal. Notre revue confirme l'importance d'une analyse au cas par cas pour chacune des maladies considérées, puisque les options envisageables dépendent des caractéristiques spécifiques de chaque maladie et de l'état d'avancement des connaissances sur la maladie. La politique concernant l'information délivrée aux parents et le consentement éclairé au dépistage néonatal devra être révisée. Une analyse de faisabilité plus poussée sur l'implantation de ce changement technologique devra également être menée, en considérant entre autre les coûts de fonctionnement et les coûts liés à la formation des professionnels de la santé intervenant tout au long du processus. À chacune des étapes de mise en œuvre d'un programme de dépistage néonatal, des considérations organisationnelles devront être prises en compte pour optimiser les pratiques.

Pour conclure, l'extension du dépistage néonatal semble apparaître comme inéluctable. La France, en s'engageant aux côtés des instances de la Communauté Européenne, doit considérer les maladies rares comme un domaine prioritaire de l'action de santé publique, continuer à mettre en place des programmes d'évaluation. Elle doit progresser dans la compréhension des maladies rares. Toute extension doit se faire de manière progressive, en considérant les nombreuses questions éthiques, à chaque étape du dépistage : complexité de l'information à délivrer, anxiété parentale, impact du processus diagnostique sur toute la vie de l'enfant.

## REFERENCES

1. WILSON JMG, JUNGNER G. Principles and Practice of Screening for Disease. Public Health Papers No.34. Geneva: World Health Organization; 1968.
2. MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA PROTECTION SOCIALE. Dossier de presse: Plan National Maladies Rares 2005-2008 ; Nov. 2004.
3. DHONDT JL, FARRIAUX JP. La fabuleuse histoire du dépistage néonatal. Ann Biol Clin 2000 ; 58 : 267-76.
4. CENTERWALL SA *et al.* Conférence sur la déficience intellectuelle. Pediatrics 2000 ; 105 :89-103.
5. FARRIAUX JP. Le programme français de dépistage néonatal : un pari réussi. Pédiatrie. 2001; 4(6): 399-400.
6. ASSOCIATION FRANCAISE POUR LE DEPISTAGE ET LA PREVENTION DU HANDICAP DE L'ENFANT. Bilan d'activité 2008.
7. LOEBER JG. Neonatal screening in Europe: the situation in 2004. J Inherit Metab Dis. 2007 Aug; 30(4):430-8.
8. BODAMER OA, HOFFMANN GF, LINDNER M. Expanded newborn screening in Europe 2007. J Inherit Metab Dis 2007 Aug; 30 : 439-44.
9. HAUTE AUTORITE DE SANTE. 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. Déc. 2009.
10. KASPER DC, RATSCHMANN R, METZ TF *et al.* The National Austrian Newborn Screening Program - Eight years experience with mass spectrometry. Past, present, and future goals. Wien Klin Wochenschr.2010 Oct 15.

11. PAZ VALINAS L, ATIENZA Merino G. Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante espectrometría de masas en tándem. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Avalia-t. No. 2006/07.
12. DULÍN-IÑIGUEZ E, ESPADA M, EGUILEOR-GURTUBAI I. Programas de cribado neonatal. *An Pediatr Contin.* 2006;4(1):61-5
13. ABASCAL M, DE ABAJO FJ, FEYTO L *et al.* Recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras. Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. *Gaceta Sanitaria*, 2006; 20:27-32
14. ROSCHER A, LIEBL B, FINGERHUT R *et al.* Prospective study of MS-MS newborn screening in Bavaria, Germany: interim results. *J Inherit Metab Dis.* 2000; 23 Suppl 1:4.
15. HEALTH COUNCIL OF THE NETHERLANDS. Neonatal screening. The Hague: Health Council. 2005.
16. VAN DER HILST CS, DERKS TG, REIJNGOUD DJ *et al.* Cost-effectiveness of neonatal screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: the homogeneous population of The Netherlands. *J Pediatr.* 2007 Aug;151(2):115-20, 120.e1-3.
17. PLASS AM, VAN EL CG, PIETERS T *et al.* Neonatal screening for treatable and untreatable disorders: prospective parents' opinions. *Pediatrics.* 2010 Jan; 125(1):e99-106. Epub 2009 Dec 21.
18. NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. Four Years of Expanded Newborn Screening in Portugal with MS/MS; 2008
19. ANTONOZZI I, BURLINA A, CARUSO U *et al.* Società Italiana Studio Malattie Metaboliche Ereditarie. Società Italiana Screenings Neonatali. Linee guida per lo screening neonatale esteso e per la conferma diagnostica; 2008.
20. STOLT UG, LISS PE, SVENSSON T *et al.* Attitudes to bioethical issues: a case study of a screening project. *Soc Sci Med.* 2002 May; 54(9):1333-44.

21. POLITT RJ, GREEN A, MC CABE CJ *et al.* Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. *Health Technol Assess.* 1997;1(7):i-iv, 1-202.
22. SEYMOUR CA, THOMASON MJ, CHALMERS RA *et al.* Newborn screening for inborn errors of metabolism: a systematic review. *Health Technol Assess* 1997; 1(11):i-iv, 1-95.
23. PANDOR A, EASTHAM J, BEVERLEY C *et al.* Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. *Health Technol Assess* 2004 Mar; 8(12):iii, 1-121.
24. AUTTI-RAMO I, MAKELA M, SINTONEN H *et al.* Expanding screening for rare metabolic disease in the newborn: an analysis of costs, effect and ethical consequences for decision-making in Finland. *Acta Paediatr* 2005 Aug;94(8):1126-36.
25. HARGREAVES KM, STEWART RJ, OLIVER SR. Informed choice and public health screening for children: the case of blood spot screening. *Health Expect.* 2005 Jun;8(2):161-71.
26. ALEXANDER D, VAN DYCK PC. A vision of the future of newborn screening. *Pediatrics.* 2006 May; 117:S350-4.
27. PRESIDENT'S COUNCIL ON BIOETHICS. The changing moral focus of newborn screening: an ethical analysis by the President's Council on bioethics. Washington, D.C., Dec 2008.
28. WERTZ DC, FLETCHER JC. *Genetics and Ethics in Global Perspective.* 2004
29. HELGESSON G, SWARTLING U. Views on data use, confidentiality and consent in a predictive screening involving children. *J Med Ethics.* 2008 Mar;34(3):206-9.
30. AMERICAN COLLEGE OF MEDICAL GENETICS. *Newborn screening: toward a uniform screening panel and system.* 2005

## **BASES DE DONNEES EN LIGNE**

31. AFDPHE (Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant) < <http://www.afdphe.asso.fr/> >
32. Institut national d'études démographiques < [www.ined.fr](http://www.ined.fr) >
33. AECNE (*Asociación Española de Cribado Neonatal*) < <http://aecne.es/> >
34. DGNS (*Deutsche Gesellschaft für das Neugeborenen-Screening auf endokrine und metabolische Störungen*) < <http://www.screening-dgns.de/> >
35. SISN (*Società Italiana per gli Screening Neonatali*) < <http://www.sismme.it/sisn/> >
36. ACMG (*American College of Medical Genetics*) < <http://www.acmg.net/> >
37. Alliance maladies rares < [www.alliance-maladies-rares.org/](http://www.alliance-maladies-rares.org/)>
38. Association Française contre les myopathies < [www.afm-telethon.fr/maladies-rares/](http://www.afm-telethon.fr/maladies-rares/)>
39. Integrascol < <http://www.integrascol.fr/> >
40. March of Dimes <<http://www.modimes.org>>;  
< <http://www.modimes.org/baby/wellbabycare.html?videoRef=VDO-601a> >
41. Genetic Alliance <<http://www.geneticalliance.org>>
42. ISNS (*International Society for Neonatal Screening*) <[www.isns-neoscreening.org/](http://www.isns-neoscreening.org/)>  
e-mail < [gerard.loeber@rivm.nl](mailto:gerard.loeber@rivm.nl)>

# **ANNEXES**

## ANNEXE I - CRITERES POUR UN DEPISTAGE NEONATAL SYSTEMATIQUE.

(extrait des documents : WILSON JMG, JUNGNER G. *Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers No 34. Geneva: WHO, 1968 et NATIONAL SCREENING COMMITTEE. First Report of the National Screening Committee. Health Departments of the United Kingdom. April 1998.*)

### I – WILSON ET JUNGNER (1968)

### II- NATIONAL SCREENING COMMITTEE

(1998)

---

1.La maladie doit être un important problème de santé	Conditions :
2.On doit disposer d'un traitement	Un important problème de santé publique Connaissance de l'histoire naturelle de la maladie Assurance de la faisabilité du dépistage
3.Il faut organiser le diagnostic et le traitement des malades	Test :
4.La maladie soit être reconnue à un stage pré-symptomatique	Il doit être simple, sûr, précis et validé La répartition des valeurs dans la population doit être connue Le test doit être acceptable pour la population L'organigramme de confirmation diagnostique doit être défini
5.La confirmation du dépistage par des méthodes de certitude est obligatoire	Traitement :
6.Le test doit être accepté par la population	Il faut disposer d'une thérapeutique efficace avec un bénéfice évident pour le malade Il faut organiser la prise en charge du traitement
7.L'histoire naturelle de la maladie doit être comprise	Programme :
8.Le protocole de traitement doit être défini	Evaluation obligatoire en terme de morbidité ou mortalité Le programme complet doit être éthiquement accepté par les professionnels et la population Le bénéfice du programme doit être étudié
9.Le rapport économique coût/bénéfice doit être apprécié	Nécessité d'une évaluation économique Définition des standards de qualité
10.La pérennité du programme doit être assurée	Les différentes étapes du programme (test, diagnostic, traitement...) doivent être mises en place avant le début du programme



## ANNEXE III – ASSOCIATIONS.

L'**Alliance Maladies Rares**,<sup>[37]</sup> créée en 2000, rassemble aujourd'hui plus de 135 associations de malades et accueille en son sein des malades et familles isolés « orphelin » d'associations.

L'**Association Française contre les Myopathies (AFM)**<sup>[38]</sup> a été créée en 1958 par des malades et des familles touchés par les maladies neuromusculaires ; elle est reconnue d'utilité publique. Ces maladies représentent plus de 200 maladies rares différentes. Pour se donner les moyens de ses missions, l'AFM a créé en 1987 le Téléthon qui, chaque année, fait appel à la générosité publique. Grâce à la mobilisation de millions de donateurs, l'AFM est devenu un acteur majeur de la recherche en génétique. Elle a soutenu plus de 7 500 programmes de recherche depuis 1988 et contribué à la découverte des gènes responsables de plus de 740 maladies. Par ailleurs, l'AFM a soutenu la création de diverses structures; parmi les principales figurent le Généthon, l'Institut de Myologie, le Génopole et la Plate-forme des Maladies rares... De 1999 à 2003 l'AFM a investi 177,8 millions d'euros dans le domaine des maladies rares (recherche, développement des thérapeutiques, structures et partenariats associatifs), dont 35,7 millions d'euros en 2003.

**Maladies Rares Info service** est un service personnalisé d'écoute, d'information et d'orientation sur les maladies rares, ouvert aux professionnels de santé, aux personnes malades et à leur entourage.

**Integrascol**<sup>[39]</sup> est un site destiné aux enseignants et aux professionnels de l'éducation amenés à accueillir des enfants malades et/ou handicapés. Il est également ouvert aux familles, aux enfants et adolescents concernés. Ce projet bénéficie du soutien du Ministère de l'Éducation nationale, du Ministère de la Santé et du Secrétariat d'état aux Personnes handicapées, ainsi que du patronage de l'Académie de médecine. Ce site a pour fonction de sensibiliser les acteurs de la scolarisation à l'accueil des enfants malades ou handicapés et de favoriser la mise en œuvre des adaptations qui leur sont nécessaires. Il propose des éléments permettant de construire une démarche d'accueil en milieu scolaire, une information sur les maladies et/ou handicaps, une description des conséquences possibles sur la vie scolaire, des liens vers des sites d'associations, d'autres sources d'information pertinente, un espace ressource alimenté par des témoignages de professionnels, de jeunes et de familles ainsi que des exemples de projets et d'expériences.

L'information mise en ligne est ciblée sur les préoccupations professionnelles des acteurs concernés par la scolarisation des jeunes atteints dans leur santé ou leur développement. Ce site devrait permettre, en cinq ans, de disposer d'un outil au service d'une politique éducative.

Le Conseil de l'ordre des médecins rappelle que l'information sur la nature de la maladie dont souffre l'enfant reste à la seule discrétion des parents et de l'enfant. Aucune pression ne peut s'exercer sur eux à ce sujet. S'il est important que l'enseignant puisse connaître et comprendre les conséquences de la maladie ou du handicap sur les apprentissages, cela ne passe pas forcément par l'exposé du diagnostic en tant que tel.

**March of Dimes** <sup>[40]</sup> est une association caritative américaine dont la mission est d'améliorer la santé des bébés en prévenant les handicap de l'enfant, les naissances prématurées et la mortalité infantile. Elle a été fondée en 1938 par le président Franklin D. Roosevelt pour vaincre l'épidémie de poliomyélite.

**Genetic Alliance** <sup>[41]</sup> est une organisation américaine, à but non lucratif, de défense de la santé. Ce réseau compte plus de 1.000 organisations de défense des maladies rares, ainsi que des universités, des entreprises privées, organismes gouvernementaux et les organisations politiques publiques. Le réseau est un espace dynamique de partage de ressources. Cette organisation intègre les familles et professionnels au sein de perspectives communautaires pour améliorer les systèmes de santé.

## ANNEXE IV – FEUILLETS D'INFORMATION.

### Fac-Similé du CONSENTEMENT

"Après avoir été informés, nous soussignés  
(noms, prénoms) \_\_\_\_\_ mère, père de l'enfant  
(nom, prénom) \_\_\_\_\_ né(e) le \_\_\_\_\_

autorisons  n'autorisons pas

les médecins responsables du dépistage néonatal à réaliser,  
si besoin, un test génétique pour le dépistage de la  
mucoviscidose."

signatures des parents



### vous avez encore des questions ?

Cette brochure ne remplace pas les informations qui peuvent  
vous être données par votre médecin ou les professionnels qui  
s'occupent de votre enfant ou de vous-même.

Ils peuvent répondre à vos questions sur le dépistage néonatal  
et sur les troubles détectés.

Vous pouvez aussi contacter à ce propos le centre de PMI,  
le centre de dépistage de votre région.

#### ADRESSES UTILES

Association Française pour le Dépistage  
et la Prévention des Handicaps de l'Enfant  
38, rue Cauchy - 75015 Paris  
[www.afdphe.asso.fr](http://www.afdphe.asso.fr)

Association Régionale de Dépistage



l'Assurance Maladie  
sécurité sociale

111111

# ANNEXE V - CARTES DE PRELEVEMENT.

									
Remplir les 7 cercles							S T O P	A remplir uniquement si N-Né à risque de Drépano.	
1	2	3					4		

NOM : \_\_\_\_\_ Né(e) le: \_\_\_\_\_ à (heure) \_\_\_\_\_  
 Prénom : \_\_\_\_\_ Prélevé(e) le: \_\_\_\_\_ à (heure) \_\_\_\_\_  
 Sexe : M  F  Terme (SA) : \_\_\_\_\_ N-Né à risque de Drépanocytose: OUI   
 Poids (g) : \_\_\_\_\_ NON   
 Nom J.F. Mère : \_\_\_\_\_ Transfusé ? Oui  Non   
 Lieu d'accouchement et Code : \_\_\_\_\_ N° d'accouchement : \_\_\_\_\_  
 Lieu (si différent) du prélèvement et Code : \_\_\_\_\_  
 Adresse des parents : \_\_\_\_\_ Médecin à contacter si nécessaire : \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Ne pas toucher la surface de dépôt de l'échantillon.  
 Ne pas utiliser si la carte est abîmée.

Whatman 903®   2012-09  

REF 10539522 Rev.1  
 IVD LOT W091 6848009

Whatman GmbH  
 Hahnstraße 3  
 37586 Dassel  
 Germany

**AUTORISATION**

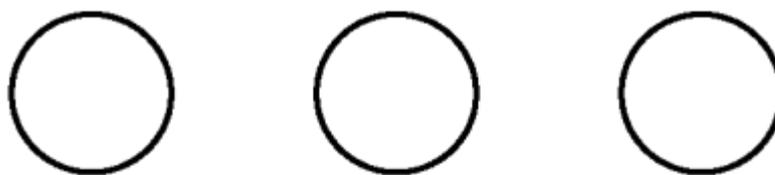
Après avoir été informés, nous soussignés (noms, prénoms)  
 \_\_\_\_\_  
 mère, père de l'enfant \_\_\_\_\_ né(e) le \_\_\_\_\_

autorisons  n'autorisons pas   
 les médecins responsables du dépistage néonatal à réaliser, si besoin, un test génétique pour le  
 dépistage de la mucoviscidose.

Fait le \_\_\_\_\_  
 Signatures : \_\_\_\_\_

**SN** N° 10 459 197

CARTE FRANCAISE DE PRELEVEMENT (recto verso)



**NSW NEWBORN SCREENING PROGRAM**

**Baby's**  
Last Name -----

**Mother's**  
Full Name -----

**Baby's** **Sex M/F**  
Date of Birth ----- Gestation ----- weeks

Birth Weight ----- Test less than 48 hr [ ]

Date of Sample -----  
Feeds: Breast/Formula/Soy based/TPN/Other -----

Hospital of Birth -----

Hospital/Sample Source -----

Paediatrician/Doctor  
in charge -----

Relevant Clinical Information -----

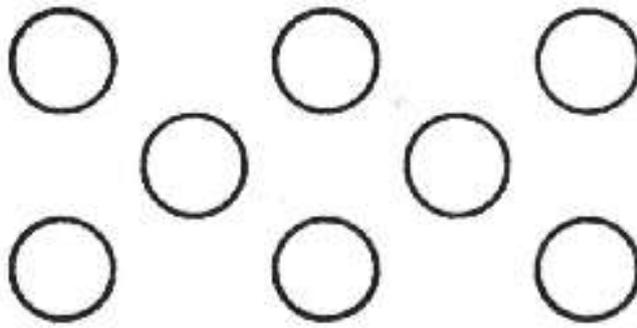
Initial      Repeat  
Test [ ]      Test [ ]

---

**COMPLETE ALL DETAILS REQUESTED ABOVE.  
COMPLETELY FILL EACH CIRCLE - BLOOD  
MUST SOAK RIGHT THROUGH PAPER**

---

CARTE ANGLAISE DE PRELEVEMENT (recto)



Alle Kreise müssen **gleichmässig** und **vollständig** mit **einem** Blutstropfen durchtränkt werden: Rückseite darf nicht weiss bleiben.  
Tropfen darf grösser, nicht kleiner als Kreis sein.

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Datum Blutentnahme:

1. Test  2. Test  Geschlecht: m  w

Termingeb.  FG  SSW:

Geburtsgewicht:

Brust- oder Kuhmilch gehabt? Ja  Nein

Ikterus  Antibiotika

Austauschtransfusion, Datum:

Transfusion, Datum:

Spital:  
(Stempel +  
int. Tel.)

Unterschrift:

CARTE ALLEMANDE DE PRELEVEMENT (recto)

## ANNEXE VI – DEFICIT EN MCAD.

*(extrait du document HAS. 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. Dec 2009, page 43)*

Le **déficit en MCAD** (déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne) est une maladie autosomique récessive causée par des mutations dans le gène qui code pour l'enzyme MCAD (rôle dans la beta-oxydation mitochondriale des acides gras, dans la production d'énergie durant les périodes de jeûne ou de stress métabolique). La prévalence est de 1 sur 10 000 à 1 sur 27 000 parmi les populations caucasiennes. La maladie est moins fréquente dans les populations d'origine non européenne.

La maladie se traduit par des symptômes aigus avec hypoglycémie et acidose métabolique lors d'un jeûne prolongé ou d'un stress (exercice, maladie, infection). Les crises de décompensation métabolique graves peuvent progresser vers une encéphalopathie aigüe, un coma et le décès. Des séquelles neurologiques graves sont relativement fréquentes. Les signes et symptômes sont très variables. Selon certains auteurs, une personne atteinte sur trois demeurerait asymptomatique toute sa vie. Les formes les moins graves se limitent à des manifestations d'hypotonie, de léthargie et de vomissements, et correspondent à des accidents de décompensation métabolique aigue sans séquelle. La létalité associée à ces crises de décompensation métabolique est élevée pouvant aller jusqu'à 25%. Le déficit en MCAD est d'ailleurs l'une des causes de mort subite du nouveau-né.

Les épisodes aigus sont traités en urgence par une perfusion intraveineuse de glucose afin de rétablir l'équilibre métabolique. La prise en charge à long terme vise à minimiser les risques du jeûne par prises fréquentes de nourriture. Le régime est essentiellement normal, en évitant toutefois des apports élevés en graisse. Pendant la petite enfance, une hospitalisation est conseillée en cas de maladie intercurrente. Les mesures de précautions à prendre deviennent moins strictes avec l'âge. Ainsi, à l'âge adulte, un jeûne de 24 heures ou plus n'entraînera généralement pas de conséquences. Les patients atteints de déficit en MCAD sont souvent traités par des suppléments alimentaires en carnitine.

Le pronostic immédiat est excellent lorsque le diagnostic est établi et lorsqu'un régime adapté a été mis en place pour éviter des périodes de jeûne prolongé.

## **ANNEXE VII – GALACTOSEMIE .** *(extrait du site Orphanet. Pr Saudubray J-M)*

La **galactosémie classique** est une maladie génétique de transmission autosomique récessive qui engendre un déficit enzymatique, donnant lieu à une accumulation de galactose galactitol et de galactose-1-phosphate. L'affection débute dès les premiers jours de la vie. Les signes cliniques sont le refus de boire, les vomissements, un ictère, un état léthargique, une hépatomégalie, un œdème et une ascite. Non traitée, l'affection évolue rapidement vers la défaillance hépatocellulaire et rénale avec septicémie à gram- (colibacille) en quelques jours. La cataracte nucléaire apparaît en quelques jours ou semaines et devient rapidement irréversible d'où la nécessité du diagnostic précoce et du traitement.

Le traitement repose sur l'éviction draconienne et définitive du galactose du régime. Cependant, il faut savoir qu'il existe une synthèse endogène de galactose inévitable et que de nombreux aliments réputés sans galactose en contiennent en fait de petites quantités. Inversement, il faut savoir que le gruyère et l'emmenthal ne contiennent pas de galactose et représentent donc une source irremplaçable de calcium dans le régime. Quelques milligrammes de galactose alimentaire donnent lieu à une élévation du galactose-1-phosphate érythrocytaire et donc probablement également dans les tissus sensibles que sont le foie, le rein et surtout le cerveau. Il faut donc expliquer aux parents le maniement des tables des aliments et leur apprendre à lire soigneusement les étiquettes. Quelle que soit la qualité du traitement et sa précocité, une fille galactosémique sur deux présente une insuffisance ovarienne primaire. Celle-ci doit être dépistée par le dosage régulier des gonadotrophines et des œstrogènes à 1 an, 7 ans, 12 ans, puis chaque année. L'élévation précoce des gonadotrophines est un indicateur prédictif de l'apparition de l'insuffisance ovarienne avant 20 ans.

La surveillance du traitement se fait par le dosage périodique du galactose-1-phosphate érythrocytaire. Ce régime strict met à l'abri des complications hépatiques et rénales ainsi que de la cataracte. En revanche, il n'empêche par l'apparition de lésions cérébrales subtiles qui s'expriment à l'âge scolaire par des difficultés visuo-motrices et du schéma corporel donnant lieu fréquemment à des difficultés scolaires bien que le QI proprement dit soit normal. Le traitement diététique doit être poursuivi chez les femmes enceintes en raison du risque d'intoxication fœtale par le galactose-1-phosphate. Les nouveau-nés atteints, nés de mères traitées sont normaux à la naissance.

## **ANNEXE VIII – LEUCINOSE.**

*(extrait du document HAS. 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. Dec 2009, page 47)*

La **leucinose (maladie du sirop d'érable)** est due à un déficit des alpha céto-décarboxylases, des acides aminés ramifiés (leucine, isoleucine, valine). Elle se transmet sur le mode récessif autosomique et comprend plusieurs formes. La prévalence est de 1 pour 185 000.

La forme classique à début néonatal se manifeste après 3 à 5 jours de vie par des troubles de la conscience, un refus de boire et des signes neurologiques d'intoxication. L'aggravation mène au coma profond associé à l'odeur caractéristique des urines (sirop d'érable). La forme subaiguë à révélation un peu plus tardive se présente comme une encéphalopathie avec retard mental, hypotonie majeure, rejet de la tête en arrière et atrophie cérébrale d'évolution extrêmement sévère. La forme intermittente peut survenir à tout âge et se présente comme des accès de coma acidocétosique à répétition.

Le traitement repose sur l'épuration exogène (dialyse, hémofiltration) et/ou endogène (régime hypercalorique sans acides aminés ramifiés qui doit être poursuivi à vie). Tout écart important même bref peut entraîner une décompensation aiguë parfois mortelle quand elle s'associe à une hypertension intracrânienne et à une atteinte des noyaux gris centraux. Le traitement au long cours consiste en un régime diététique strictement limité en acides aminés ramifiés.

## **ANNEXE IX – DEFICIT EN VLCAD ET LCHAD.**

*(extrait du document HAS. 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. Dec 2009, page 47-48)*

**Le déficit en VLCAD** (déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue) est une maladie héréditaire de l'oxydation mitochondriale des acides gras à chaîne longue, transmise sur le mode autosomique récessif. La VLCAD est une enzyme de la membrane mitochondriale interne. La prévalence reste inconnue.

La maladie peut se présenter sous la forme d'épisodes d'hypoglycémie hypocétosique, souvent associés à une myocardiopathie hypertrophique avec épanchement péricardique ou à des troubles du rythme, pouvant conduire à un arrêt cardiorespiratoire. Ces symptômes peuvent apparaître dès la période néonatale et généralement avant la deuxième année de vie.

Le traitement repose sur la perfusion de glucose, un apport calorique sous forme de triglycérides à chaîne moyenne, afin de freiner la lipolyse, et une supplémentation en carnitine. Chez le grand enfant et l'adulte, la maladie se manifeste par des douleurs musculaires et des accès de rhabdomyolyse, déclenchés par le jeûn, l'effort physique, la fièvre, le froid.

**Le déficit en LCHAD** (déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue) est transmis sur le mode récessif autosomique. La prévalence est de 1-9 / 100 000

La maladie se manifeste par une hypotonie et survenue d'épisodes d'hypoglycémie hypocétosique lors d'un jeûne prolongé ou d'infections se compliquant souvent d'une myocardiopathie hypertrophique révélée avant l'âge de 2 ans. La plupart des patients développent secondairement une rétinopathie et une neuropathie périphérique.

Les mères hétérozygotes peuvent développer un HELLP syndrome au 3e trimestre de grossesse lorsque le foetus est atteint.

## **ANNEXE X – ACIDEMIE ISOVALERIQUE**

*(extrait du document HAS. 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. Dec 2009, page 46)*

**L'acidémie isovalérique** est due à un déficit en isovaléryl CoA déshydrogénase affectant le métabolisme de la leucine. La maladie se transmet sur le mode autosomique récessif. La prévalence estimée en Europe est de 1 sur 100 000 nouveau-nés.

Les nouveau-nés peuvent présenter dès les premiers jours des vomissements, une déshydratation, un coma et des mouvements anormaux. Les patients présentent une odeur désagréable caractéristique (« odeur de pieds ») pendant les crises aiguës.

Les examens biologiques montrent une acidose métabolique avec cétose, hyperammoniémie, leuconéutropénie, thrombopénie, hypocalcémie.

Il existe plusieurs formes de la maladie. Trois formes ont été décrites :

- une présentation néonatale, aiguë
- une présentation chronique, intermittente.
- des anomalies biochimiques légères, pouvant être asymptomatiques.

Le traitement repose sur une restriction modérée des protéines et administration par voie orale de glycine et de carnitine qui assure une épuration efficace de l'isovaléryl CoA.

## **ANNEXE XI – DEFICIT EN GLUTARYL CoA- DESHYDROGENASE**

*(extrait du document HAS. 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. Dec 2009, page 48-49)*

Le **déficit en glutaryl CoA-déshydrogenase** est une maladie neurométabolique de transmission autosomique récessive. Le déficit en cet enzyme entraîne une accumulation d'acide glutarique dans les tissus et liquides corporels.

La prévalence est de 1 sur 50 000 nouveau-nés caucasiens.

La maladie se présente sous forme de neuropathie, avec de façon exceptionnelle, une symptomatologie métabolique classique, comme l'hypoglycémie ou l'acidose.

Au cours d'une période de vulnérabilité où le cerveau se développe, généralement entre l'âge de 6 et 12 mois, une encéphalopathie aiguë provoque des lésions striatales bilatérales entraînant des mouvements anormaux graves, par exemple, une dyskinésie et une dystonie. La phase précédant l'encéphalopathie ne présente pas de particularités mais, le plus souvent, une macrocéphalie apparaît progressivement.

Après la détection pré symptomatique, un traitement alimentaire adapté (régime pauvre en protéines, dépourvu de lysine) et un apport complémentaire en carnitine peuvent être prescrits de manière précoce, et les maladies intercurrentes traitées rapidement. Ce traitement permet d'empêcher les lésions neuronales aiguës chez la plupart des enfants atteints.

## ANNEXE XII

### ACIDURIE HYDROXYMETHYL-GLUTARIQUE ET TYROSINEMIE DE TYPE I.

*(extrait du document HAS. 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. Dec 2009, page 49-57)*

**L'acidurie hydroxyméthyl-glutarique (HMG)** est une maladie génétique à transmission récessive autosomique, elle est liée à un déficit en 3- hydroxy-méthylglutaryl-CoAlyase, enzyme clé de la cétogenèse et du métabolisme de la leucine. La prévalence est inconnue.

La maladie débute dans la période néonatale ou dans la première année de la vie par des accès d'acidose, d'hypoglycémie avec hypotonie et de vomissements déclenchés par le jeûne ou les infections. Le traitement préventif repose sur l'éviction du jeûne, un régime hypoprotidique modéré, et sur la perfusion intraveineuse de sérum glucosé en cas de crise aiguë.

La **tyrosinémie de type 1** est transmise sur le mode autosomique récessif. La prévalence est élevée au Québec dans la région de Saguenay-Lac Saint Jean (1 sur 1846 naissances vivantes). Elle varie entre 1 sur 100 000 à 1 sur 120 000 dans le reste du monde.

Dans la forme infantile précoce aiguë, l'affection débute entre 15 jours et 3 mois par un syndrome de nécrose hépatocellulaire avec vomissements, diarrhée, ictère, hypoglycémie, oedème, ascite et syndrome hémorragique. Une complication septicémique est fréquente. S'y associe une tubulopathie avec un rachitisme hypophosphatémique. La maladie peut débiter plus tardivement par un rachitisme vitamino-résistant lié à la tubulopathie. Non traitée, la maladie aiguë peut se compliquer de crises tyrosinémiques avec des accès de polynévrite porphyrique et une dystonie qui peuvent exceptionnellement être révélateurs. L'apparition d'hépatomes malins est fréquente.

Le traitement repose sur un régime pauvre en protéines pour éviter l'hypertyrosinémie. Certains malades développent malgré le traitement un hépatome caractérisé par l'élévation de l'alpha foetoprotéine et requièrent la transplantation du foie.

## **ANNEXE XIII – ACIDEMIE PROPIONIQUE ET CITRULLINEMIE.**

*(extrait du document HAS. 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. Dec 2009, page 54-56)*

**L'acidémie propionique** est une affection transmise sur le mode récessif autosomique. La prévalence est estimée à 1-9 / 100 000.

Cliniquement, la maladie très proche de l'acidurie méthylmalonique, débute le plus souvent en période néonatale par un coma acidocétosique avec hyperammoniémie, leucothrombopénie et convulsions. Parfois, la maladie commence plus tard par des accès récurrents de coma ou une hypotonie, des troubles digestifs et un déficit intellectuel. Outre les décompensations métaboliques aiguës, les complications principales sont les atteintes du système nerveux (noyaux gris centraux), les myocardopathies et les pancréatites aiguës.

Le traitement, très difficile, repose sur un régime hypoprotidique très strict, la carnitine et des cures alternées d'antibiotiques intestinaux pour détruire la flore propiogène. Certaines formes très sévères ont bénéficié d'une transplantation hépatique.

La **citrullinémie** est une maladie de transmission récessive autosomique. Elle est liée à un déficit en arginosuccinate synthétase, enzyme du cycle de l'urée dont la déficience profonde entraîne une accumulation de citrulline, d'acide orotique et une carence en arginine (citrullinémie type I). La prévalence de cette maladie n'est pas connue.

La maladie s'exprime le plus souvent dans la période néonatale par un coma hyperammoniémique sévère, parfois associé à une acidose lactique, ou par une révélation chronique plus tardive avec anorexie, vomissements, hypotonie, retard de croissance, retard psychomoteur et convulsions. Il existe une forme modérée de citrullinémie, caractérisée par un déficit intellectuel modéré sans accidents aigus.

Le traitement de la forme sévère consiste en un régime hypoprotidique sévère à poursuivre à vie, associé à une supplémentation en arginine, en benzoate et phénylbutyrate de sodium. Certaines formes très sévères ont été traitées efficacement par transplantation hépatique, qui cependant ne normalise pas totalement la citrullinémie

## ANNEXE XIV – HOMOCYSTINURIE CLASSIQUE.

(extrait du document HAS. *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.* Dec 2009, page 52)

**L'homocystinurie classique** est une maladie transmise sur le mode autosomique récessif. La prévalence à la naissance de la forme classique est estimée à 1 sur 150 000 en Allemagne, 1 sur 65 000 en Irlande et 1 sur 180 000 en Australie.

La maladie est caractérisée par une atteinte des yeux, du squelette, du système nerveux central et du système vasculaire. Les patients ne présentent aucun signe à la naissance. Sans traitement, la maladie est progressive. Les anomalies oculaires incluent une ectopie du cristallin (85% des cas) avec une forte myopie. Les anomalies squelettiques incluent un *genu valgum* et un pied creux, ainsi qu'une cyphose ou une scoliose et une ostéoporose. Les thromboses, touchant les grosses et petites artères et veines, sont la cause la plus importante de morbidité et mortalité. Rarement, un déficit intellectuel survient dans les deux premières années de vie. Des troubles psychiatriques significatifs sont retrouvés dans 51% des cas. L'atteinte du foie, des cheveux et de la peau a également été décrite.

Si la maladie est diagnostiquée chez un nouveau-né, le but du traitement est d'assurer le développement d'une intelligence normale et de prévenir l'apparition des autres complications. Quand le diagnostic est posé tardivement, le traitement vise à prévenir les accidents thrombotiques potentiellement fatals et à limiter la progression des diverses complications. Il y a actuellement trois modalités de traitement reconnues. Pour les personnes sensibles à la pyridoxine, le traitement inclut de la pyridoxine à doses pharmacologiques associée à des suppléments en acide folique et en vitamine B12. Chez les personnes ne répondant pas à la pyridoxine, le traitement recommandé est un régime pauvre en méthionine et enrichi en cystine, combiné avec des suppléments en pyridoxine, acide folique et vitamine B12. La bétaine anhydre agit comme un donneur de groupe méthyle et peut permettre de diminuer les taux d'homocystéine chez ces malades. Elle peut être utilisée en complément du régime. Elle a obtenu une autorisation européenne de mise sur le marché en tant que médicament orphelin pour le traitement de l'homocystinurie en 2007.

## ANNEXE XV- TABLEAUX DES SCORES DE L'ACMG. <sup>[33]</sup>

(extrait du document ACMG. *Newborn screening: toward a uniform screening panel and system. 2005; pages 44-45*)

### I. Critères

Critères	Catégories	Score
Incidence de la maladie	> 1/ 5 000	100
	> 1/ 25 000	75
	> 1/ 50 000	50
	> 1/ 75 000	25
	< 1/ 100 000	0
Signes et/ou symptômes cliniques identifiables dans les premières 48h	Jamais	100
	<25% des cas	75
	<50% des cas	50
	<75% des cas	25
	Toujours	0
Morbidité	Profonde	100
	Sévère	75
	Modérée	50
	Faible	25
	Minime	0
Bénéfice individuel d'une intervention précoce	Clair	200
	Incertain	100
	Inexistant	0
Bénéfice familial et sociétal d'une intervention précoce	Clair	100
	Incertain	50
	Inexistant	0
Diagnostic et traitement précoces préviennent la mortalité	Oui	100
	Non	0

## II. Test de dépistage

Critères	Catégories	Score
Existence d'un test sensible et spécifique	Oui	200
	Non	0
Caractéristiques du test	Possible sur tâches de sang ou prélèvement sanguin	100
	Rendement >200 tâches/jour/laboratoire	50
	Coût < 1\$/test	50
	Analyse unique de plusieurs analytes caractéristiques d'une même maladie	50
	Autres maladies identifiables sur les mêmes analytes	50
	Multi dépistage possible	200

## III. Traitement et prise en charge

Critères	Catégories	Score
Disponibilité de traitement	Grande	50
	Limitée	25
	Nulle	0
Coût de traitement	Peu cher	50
	Cher (>\$50 000/an/patient)	0
Efficacité potentielle du traitement existant	Totale	200
	Partielle	100
	Très limitée	50
	Non prouvée	0
Capacité de confirmation diagnostique	Grande	100
	Limitée	50
	Très limitée	0
Prise en charge de pointe	Très accessible	100
	Accessible	50
	Seulement dans quelques centres	0
Simplicité de la thérapie	Prise en charge de 1 <sup>er</sup> niveau ou familiale	200
	Nécessité périodique d'un spécialiste	100
	Nécessité régulière d'un spécialiste	0

**Scores ACMG attribués aux maladies actuellement dépistées en Europe, dans l'ordre décroissant.**

*(extrait du document ACMG. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system. 2005; pages 52-53)*

Maladies	Score ACMG
MCAD	1799
CH	1718
PCU	1663
BD	1566
SCD	1542
CAH	1533
IVA	1493
VLCAD	1493
MSUD	1493
GAL	1473
LCHAD	1445
GA I	1435
HMG	1420
MA	1358
HCY	1357
3 MCC	1355
PROP	1333
CUD	1309
G6PD	1286
KTD	1286
Cit	1266
ASLD	1263
Tyr I	1257
CF	1200
ARG	1151
CPT I/II	1169
GAMT	922



## **Résumé**

*Objectif* : Evaluer par une revue de la littérature en Europe, la pertinence de l'extension du programme de dépistage néonatal français à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme.

*Modalités* : Recherche basée sur une revue de la littérature.

*Résultats* : L'extension du dépistage néonatal est permise par les progrès techniques comme la spectrométrie de masse en tandem qui peut dépister par un seul examen une trentaine de maladies. En plus de son coût et des problèmes d'organisation, une telle extension pose des problèmes éthiques comme l'annonce d'une maladie parfois incurable, parfois latente jusqu'à l'âge adulte, et parfois complètement asymptomatique.

*Conclusion* : L'analyse de la situation actuelle permet d'envisager les évolutions souhaitables en France : actualiser les critères de sélection des maladies pouvant faire l'objet d'un dépistage néonatal ; expérimenter un nouveau dépistage à l'échelon local avant de l'étendre à tout le pays ; créer une structure pour évaluer le devenir à long terme des enfants dépistés ; conserver les échantillons sanguins à des fins épidémiologiques.

### **Mots clés :**

Dépistage néonatal ; Europe ; Spectrométrie de masse en tandem ; Erreurs Innées du métabolisme.

## **Summary**

*Objective:* To assess, by means of a literature review in Europe, the relevance of extending the French neonatal program to one inborn error of metabolism or more.

*Procedure:* Research based on a literature review.

*Results:* The extension of neonatal screening is now possible due to technical progresses such as the tandem mass spectrometry that can detect about 30 diseases in an only testing. In addition of its cost and of the difficulty to ensure an efficient organization, increasing the number of the screened diseases will raise ethical problems including how the parents will be informed of an incurable disease or a late-onset disease or an entirely asymptomatic disease.

*Conclusion:* Analysis of the present situation suggests the following developments in France: to actualize the guidelines for deciding of a new neonatal screening; to experiment on a local scale any new screening before its extension to the whole country; to evaluate on the long term the future of the children; to store the blood samples for epidemiology studies.

### **Keywords:**

Neonatal/Newborn screening; Europe; Tandem mass spectrometry; Inborn Errors of metabolism.