

RENCONTRES MALADIES RARES LUXEMBOURG 2022

LES ENJEUX DU DÉPISTAGE NÉONATAL

DR PHARM., DR SC. PATRICIA BORDE

Département de Biologie Médicale; Laboratoire National de Santé

Dr Patricia Borde

Le dépistage néonatal a été introduit dès la fin des années 60 au Luxembourg. Pourtant, il ne s'est pas développé comme chez certains de nos voisins. Après le déploiement de la spectrométrie de masse, qui a permis d'élargir le dépistage néonatal aux erreurs innées du métabolisme au début des années 2000, le développement des méthodes de biologie moléculaire et l'essor de la génétique pourraient donner à notre pays la chance de rattraper son retard en matière de dépistage néonatal. Cela permettra sans aucun doute d'améliorer le parcours de soins des patients atteints de maladies rares.

UN PEU D'HISTOIRE

La mise en place du dépistage néonatal est intimement liée à l'histoire de la **phénylcétonurie** (PKU).

Tout commence en Norvège en 1934: le médecin Ivar Asbjørn Følling observe une substance commune dans les urines de plusieurs patients atteints de retard mental, dont des frères et sœurs; cette substance porte un noyau benzène et sera identifiée comme l'acide phénylpyruvique.

Puis, en 1936, les Dr Penrose et Jervis dénomment cette maladie la phénylcétonurie et en comprennent la physiopathologie; Jervis identifie l'incapacité des patients à transformer la phénylalanine (Phe) en tyrosine, ce qui entraîne la présence d'un taux trop élevé de Phe dans le sang circulant, laquelle est toxique pour le cerveau.

En 1953, le Dr Bickel démontre qu'un régime pauvre en Phe prévient l'apparition des symptômes de la PKU et, enfin, le Dr Guthrie met au point un nouveau test pour dépister la maladie en 1962, à partir d'une goutte de sang. Il a alors l'idée géniale de déposer cette goutte sur un papier buvard, ce qui va permettre d'envoyer le prélèvement par la poste comme une simple lettre. C'est ce qui ouvre la voie du dépistage à grande échelle.

Le **dépistage néonatal (DNN)** fut introduit dans quelques pays au début des années 60 pour la détection de la PKU, puis Dussault introduisit les radio-immunoassays pour dépister les hypothyroïdies congénitales. Le panel des maladies dépistées s'est ensuite plus largement élargi avec l'introduction de la technique de spectrométrie de masse au début des années 2000. Les derniers ajouts (mucoviscidose, déficits immunitaires sévères et amyotrophie spinale) ont, eux, bénéficié de l'introduction des techniques moléculaires.

AU NIVEAU EUROPÉEN

Dans la majorité du continent européen, il y a un **DNN institutionnel**, même si le dépistage est délocalisé (Lichtenstein couvert par la Suisse, Andorre par l'Espagne, le Kosovo en



■
Les développements futurs envisagés pour le Luxembourg concernent d'abord le dépistage de l'amyotrophie spinale. Un projet en ce sens a été soumis par le Plan Maladies Rares à la Direction de la Santé.
■

partie par la Serbie, Monaco par la France, San Marin par l'Italie).

L'introduction d'un DNN dépend de nombreux facteurs: la structure du système de santé local, les fonds disponibles, les politiques locales, les demandes des groupes professionnels et de la population, ce qui explique l'absence de consensus au niveau européen, mais aussi mondial. Cette absence de consensus se retrouve à tous les niveaux du dépistage: sur le nombre des maladies dépistées, le temps du prélèvement après la naissance, les méthodes utilisées, les algorithmes de dépistage ou le temps de stockage des cartes. En plus, s'y ajoutent les différences sur les processus de confirmation diagnostique, les traitements et le

suivi. Cette situation hétérogène, même si elle se comprend, commence à poser question au niveau de l'Europe.

En 2011, l'Union Européenne a mandaté un groupe d'experts pour faire un état des lieux du dépistage en Europe et des propositions. Le groupe a proposé en 2011 une liste de 60 recommandations, qui n'ont pas été retenues. Néanmoins l'Union européenne a stimulé la création des *European Reference Networks* (ERN), qui permettent la collaboration, entre les états membres, des institutions œuvrant pour le diagnostic et la recherche, en particulier dans le domaine des maladies rares, afin de permettre une plus grande équité à tous les habitants européens pour l'accès aux soins et aux centres spécialisés. Les ERN sont focalisés sur

le diagnostic et le traitement, en oubliant un peu le DNN. Or le DNN devrait être partie intégrante des réseaux ERN, étant donné qu'une large majorité des patients atteints de maladies rares sont identifiés grâce au DNN.

AU LUXEMBOURG

Au Luxembourg, le DNN existe depuis 1968 au LNS, avec le dépistage de la **PKU**, suivi en 1970 du dépistage de l'**hypothyroïdie congénitale**; en 2003 s'est ajouté le dépistage de l'**hyperplasie des surrénales**. Grâce à la spectrométrie de masse, en 2009, on commence à dépister le **déficit en MCAD** (NDLR: le déficit en en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne – MCAD – est une maladie héréditaire de l'oxydation mitochondriale des acides gras à chaîne moyenne caractérisée par des crises métaboliques rapidement progressives, présentant souvent une hypoglycémie hypocétoïque, une léthargie, des vomissements, des crises d'épilepsie et un coma pouvant être fatal en l'absence d'intervention médicale d'urgence [Orphanet]). Enfin, en 2018, on a lancé le dépistage de la **mucoviscidose**, qui se fait en collaboration avec le centre

national de génétique. Il y a actuellement environ 7.500 naissances chaque année au Luxembourg.

Il ne faut pas oublier le dépistage de la **surdité**, qui se fait par les otoémissions acoustiques dès J2: le service audiophonologique se déplace dans toutes les maternités depuis 2000, ou convoque les enfants dans les semaines qui suivent si le dépistage n'a pas pu avoir lieu à la maternité. Néanmoins, ce dépistage existait déjà avant 2000.

Enfin, grâce au Plan Maladies Rares et à l'ALAEC (association d'aide aux enfants cardiaques), qui a fourni le matériel, a été mis en place en janvier 2022 le dépistage des **cardiopathies congénitales graves** par saturométrie, dès les premières heures de vie de l'enfant. Ce dépistage est réalisé dans toutes les maternités.

Depuis la mise en route du dépistage en 2018, nous avons identifié 10 enfants atteints de mucoviscidose; chaque année, nous identifions 4 à 5 cas d'hypothyroïdie, et nous suivons 25 enfants et adultes atteints de PKU (nés entre 1973 et 2022). Il

n'y a malheureusement pas de statistique pour toutes les maladies dépistées.

LE DNN, UN PROCESSUS COMPORTANT PLUSIEURS ÉTAPES

Le DNN est un processus constitué d'un ensemble d'étapes, qui ont toutes de l'importance; ce processus commence avant la naissance:

- en effet, on doit informer les parents de l'existence de ce dépistage pendant la grossesse, grâce notamment à la brochure éditée par le Ministère de la Santé, afin qu'ils puissent poser les questions qui les préoccupent et qu'ils puissent donner leur consentement éclairé au moment du prélèvement;
- le prélèvement a lieu ensuite à partir du 2^e jour de vie. Le LNS effectue un tracking pour s'assurer que tous les enfants nés ont bien eu un prélèvement;
- les résultats sont ensuite donnés aux maternités; les parents, quand le résultat est normal, ne reçoivent aucune information. Pour ce qui est des résultats anormaux, il faut s'assurer que les équipes cliniques sont averties, que les enfants sont bien pris en charge dans un délai adapté à la gravité de la situation,



■
Comme cela est arrivé avec la spectrométrie, le séquençage à haut débit offre l'opportunité de dépister plus de maladies à un moindre coût, et surtout, un seul test pourrait permettre d'identifier plusieurs maladies.
■

et que la filière de soins est efficace pour la prise en charge de l'enfant et de sa famille;

- il faudrait que l'ensemble du processus soit évalué régulièrement, pour s'assurer que chaque étape est conforme à ce que l'on attend d'un programme de santé publique, qu'il n'y a pas d'amélioration à apporter. Pour chaque maladie étudiée, il faut vérifier que l'on dispose de résultats conformes aux recommandations internationales et que les techniques employées sont efficaces, grâce à la création d'un registre des malades dépistés;
- les performances du DNN ne sont malheureusement pas évaluées au Luxembourg, de même qu'il n'y a pas de gouvernance de ce programme, pour les développements futurs. Le Plan Maladies Rares travaille avec la Direction de la Santé pour combler ces manques.

DÉVELOPPEMENTS FUTURS

Les développements futurs envisagés pour le Luxembourg concernent d'abord le dépistage de l'**amyotrophie spinale**. Un projet en ce sens a été soumis par le Plan Maladies Rares à la Direction de la Santé, qui a demandé que l'on étudie également la faisabilité du dépistage des déficits immunitaires sévères.

La technologie de spectrométrie de masse est à disposition du LNS depuis 2009; c'est cette technique qui a permis de passer de 5 maladies dépistées à 35, voire 40 comme en Italie, et il est impensable que l'on n'élargisse pas le dépistage aux erreurs innées du métabolisme dans notre pays. La France, avec 15 ans de retard, vient de se doter de cet équipement dans les laboratoires de dépistage néonatal, et va ajouter directement 8 maladies au panel des 5 qu'elle dépiste déjà, comme des aminoacidopathies (homocystinurie, maladie du sirop d'érable, tyrosinémie), des aciduries organiques (acidurie isovalérique, acidurie glutarique de type 1, acidémie propionique, acidurie méthylmalonique) ou des déficits de la bêta-oxydation des acides gras et le déficit de captation en carnitine.



TABLEAU 1: CRITÈRES OMS DE WILSON ET JUNGNER

1. **Correspondre à un problème important de santé publique**
2. **L'histoire de la maladie doit être comprise**
3. **Conduire à un traitement efficace**
4. **Être effectué à un stade pré-symptomatique**
5. **Être réalisable par une méthode fiable**
6. **Être accepté de la population**
7. **Être accompagné d'un protocole thérapeutique précis**
8. **Organiser le diagnostic et le traitement des malades**
9. **Comporter un bon rapport coût-bénéfice**
10. **Être pérenne**

D'après J. Wilson et G. Jungner. Publ Health Pap. Who. 1968 n°34

Enfin, les cliniciens voudraient également que l'on puisse dépister les **maladies avec anomalies de l'hémoglobine**, comme les thalassémies ou la drépanocytose.

PLACE DE LA GÉNÉTIQUE

Pour le moment, le dépistage génétique ne surpasse pas le DNN traditionnel en termes de spécificité, de sensibilité ou de rapport coût-efficacité, et ne devrait pas être considéré comme un remplacement. Néanmoins, il pourrait être complémentaire, ou un moyen d'accéder à une médecine de précision individuelle.

Les efforts pour déployer les méthodes génétiques au DNN existent depuis plusieurs années, mais dernièrement de nombreuses études ont été publiées pour convaincre de l'intérêt de déployer ces méthodes. Comme cela est arrivé avec la spectrométrie, le NGS (*Next-Generation Sequencing* ou **séquençage à haut débit**) offre l'opportunité de dépister plus de maladies à un moindre coût, et surtout, **un seul test pourrait permettre d'identifier plusieurs maladies**, alors qu'actuellement, on est plutôt dans une stratégie d'un test pour une maladie.

Prenons le cas de la Grande-Bretagne: ils ont toujours été un modèle de prudence; ils ne dépistent que 9 maladies dans leur programme, ils ont toujours respecté les critères de Wilson et Jungner, et sont toujours soucieux de l'éthique dans leurs choix. Néanmoins, ils viennent de lancer le *Newborn Genomes Programme*. Ils veulent séquencer l'entièreté du génome de 100.000 nouveau-nés (il y a environ 700.000 naissances annuelles en Grande-Bretagne), puis estimer quelles maladies pourraient être rendues à partir de ce séquençage, voire comment stocker les informations et les réutiliser dans le futur quand on aura avancé sur les connaissances des maladies et de leur traitement. En effet, il est impensable à l'heure actuelle d'imaginer que l'on va donner aux parents un séquençage complet du génome de chaque enfant. Il faudra, dans une étape intermédiaire, choisir quels gènes étudier et quels résultats fournir à l'équipe parents/médecins.

Les Belges commencent à proposer le «*Baby Detect*» (<https://babydetect.com>) pour dépister génétiquement 125 maladies.

L'avancée de la génétique est donc en marche. Si les cas belge et anglais en sont encore à l'état d'étude, on peut prendre l'exemple de la Norvège. La Norvège est un pays tout en longueur, avec un seul labo de DNN situé au sud, à Oslo. Pour le dépistage de la mucoviscidose, au lieu de faire un dosage de la trypsine immuno-réactive, puis la recherche des principales mutations comme le font tous les autres pays, ils font directement un séquençage complet du gène CFTR de la mucoviscidose, estimant que c'est plus efficace étant donné les délais de livraison des cartes Guthrie. Cela leur pose quand même des problèmes d'interprétation, étant donné la quantité des variants existants, et l'absence de corrélation toujours claire entre génotype et phénotype.

■
Pour le moment, le dépistage génétique ne surpasse pas le dépistage néonatal traditionnel en termes de spécificité, de sensibilité ou de rapport coût-efficacité.
■

Les critères de Wilson et Jungner (W&J) ont été les premiers efforts en 1968 pour établir une gouvernance des dépistages, prenant en compte la prévalence, le diagnostic et la **possibilité de traiter les enfants dépistés** (Tableau 1). Avec les développements de la génétique, il devient difficile de s'aligner sur les critères de W&J, puisqu'on peut identifier des maladies traitables et non traitables, ainsi que des maladies qui ne se déclareront qu'à l'âge adulte. Une réinterprétation des critères de W&J a donc été faite dès 2008, où il n'est plus fait mention du traitement par exemple, mais où

on introduit la notion de choix informé et d'équité d'accès.

Parmi les critères de W&J, il est dit que l'on doit **comprendre l'histoire naturelle de la maladie** pour mettre en place un dépistage, or c'est parfois très difficile avec les maladies rares. L'âge du début de la maladie et la sévérité des symptômes ne sont généralement pas connus avant le développement du dépistage. Dans le cas de la maladie de Pompe, maladie neuromusculaire due à un déficit enzymatique qui entraîne l'accumulation de glycogène dans les cellules musculaires, une enzymothérapie de substitution existe depuis quelques années. Cette maladie peut être dépistée à la naissance, et cela a été mis en place dans plusieurs états des États-Unis. Ce dépistage à large échelle a permis de mettre en évidence les différentes formes de la maladie (beaucoup des enfants dépistés auront une maladie seulement à l'âge adulte) et d'établir que seule la forme grave cardiaque pouvait bénéficier du traitement existant. C'est grâce au dépistage que l'on a appris ce que l'on sait de cette maladie.

Un autre critère est qu'il doit y avoir une **période pré-symptomatique** pendant laquelle on doit identifier la maladie et mettre en place le traitement. Certaines maladies peuvent se manifester dès la naissance (déficit en déficit en ornithine transcarbamylase – un trouble du métabolisme du cycle de l'urée et de la détoxification de l'ammoniac –, galactosémie), d'autres mettront des années. Jusqu'à présent, on n'imaginait pas la possibilité de dépister une maladie ne se déclarant que des années plus tard. C'est le cas de l'**hypercholestérolémie familiale**, qui ne se manifestera pas avant une trentaine d'années, mais le savoir dès l'enfance permettrait de mettre en place des mesures thérapeutiques et diététiques, et donc d'empêcher la survenue de graves complications. Des voies promeuvent donc le développement de ce dépistage très jeune.

On peut donc trouver de nombreuses raisons à l'élargissement des critères de Wilson et Jungner. ■