

Le dépistage néonatal à partir des tâches de sang Les développements possibles et futurs

Pr M. Roussey



Aucun conflit d'intérêts

Le test de Guthrie

- ✓ Régime donné tôt avant les lésions cérébrales
- ✓ Mise au point d'un test simple : dosage semi-quantitatif de la PHE par un test microbactériologique
- ✓ **Astuce technique :**
recueil sur un papier chromatographique
(déjà fait en 1932 par Chediak pour le diagnostic sérologique de la syphilis)



Test de Guthrie

Événement mondial

1^{er} dosage biologique qui permet de repérer chez le nouveau-né une maladie avant que quiconque puisse la suspecter cliniquement

1^{ère} arriération mentale évitée

Quels dépistages systématiques chez le bébé ?

- Variables selon les pays ou régions
- Traditionnellement, le programme de dépistage néonatal français repose sur des critères stricts, appelés **critères de Wilson et Jungner de l'OMS.**

Critères d'un dépistage néonatal systématique ou Critères de Wilson et Jungner*

10 critères définis en 1968

1. La maladie doit être un problème important de Santé
2. L'histoire naturelle (évolution) de la maladie doit être bien comprise
3. On doit disposer d'un traitement efficace
4. La maladie doit être reconnue à un stade pré-symptomatique
5. La confirmation du dépistage par des méthodes de certitude doit être obligatoire

Critères d'un dépistage néonatal systématique ou Critères de Wilson et Jungner

6. Il faut organiser le diagnostic et le traitement des malades
7. Le dépistage doit être accompagné d'un protocole thérapeutique précis
8. Il doit être accepté de la population
9. Le rapport économique coût-bénéfice doit être apprécié
10. La pérennité du programme doit être assuré

Critères d'un dépistage néonatal systématique

- Nécessité d'avoir une méthode fiable de dépistage comportant peu de faux-positifs et de faux-négatifs : **sensibilité et spécificité**
- Nécessité d'une information suffisante des familles
- Confidentialité des résultats individuels
- Et tout dépistage doit entraîner un réel bénéfice pour le nouveau-né lui-même



En pratique, $\cong$ 100 % de nouveau-nés dépistés en France

Organisation du dépistage néonatal en France

Organisation
Critères
Résultats

1966 : Introduction du dépistage NN en France

4 éléments fondateurs :

1. Laboratoire spécialisé de la société Evian mis à disposition des médecins puis Mise en place progressive de laboratoires régionaux loi 1901 avec **binôme biologiste-pédiatre**
2. Généralisation progressive sur toute la France : mise en place d'une organisation nationale avec des **objectifs d'emblée ambitieux et respectés** :
 - Couverture de 100 % des NN
 - Fiabilité des dosages
 - Prise en charge systématique de tous les malades repérés
 - Suivi à long terme de ces malades pour connaître l'évolution clinique
 - **Procédures d'évaluation de toutes les étapes du programme**
 - Commissions techniques spécialisées
 - Contrôle de qualité national
 - Recueil national des données statistiques
3. Reconnaissance par la Cnamts de la spécificité du traitement spécifique de la PCU
4. **Prise en charge du programme par la Cnamts avec convention bipartite**

 **1972 : Création de l'AFDPHE**

Le programme confié à l'AFDPHE associe

- l'action du dépistage des malades
- et la certitude de leur prise en charge thérapeutique adaptée

Autrement dit, il doit

- non seulement être **efficace** en repérant les sujets atteints
- mais aussi être **utile** avec la certitude que les malades seront bien traités et en tireront un bénéfice direct.
- et être **égalitaire** sur tout le territoire national

Organisation du dépistage néonatal en France

Ministère de la Santé
(=la tutelle)

CNAMTS
(=le financeur)

AFDPHE
(=Fédération des Associations Régionales)

23 Associations Régionales
(=le maître d'œuvre)

Les maternités, PMI,
Hôpitaux
(=le prélèvement)

Le laboratoire
(=le dosage)

Le spécialiste
(=prise en charge du suspect)

Le dépistage néonatal actuel en France

- 1972 : PCU
- 1978 : Hypothyroïdie congénitale
- 1985 : Drépanocytose dans les DROM et COM
1995 en métropole (dépistage ciblé)
- 1995 : Hyperplasie congénitale des surrénales HCS
- 2002 : Mucoviscidose

**MINISTÈRE DE LA SANTÉ, DE LA JEUNESSE,
DES SPORTS ET DE LA VIE ASSOCIATIVE**

Décret n° 2008-321 du 4 avril 2008 relatif à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ou à son identification par empreintes génétiques à des fins médicales

« Section 2

« Dépistage des maladies néonatales

« Art. R. 1131-21. – Le dépistage néonatal s'entend de celui des maladies à expression néonatale, à des fins de prévention secondaire. Il est effectué auprès de tous les nouveau-nés ou, dans certains cas, auprès de ceux qui présentent un risque particulier de développer l'une de ces maladies. La liste de ces maladies est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé après avis de l'Agence de la biomédecine.

« Art. R. 1131-22. – Les dispositions de l'article R. 1131-4 s'appliquent au dépistage néonatal. Les informations délivrées aux titulaires de l'autorité parentale précisent notamment les finalités de ce dépistage.

1966 : Début des 1^{ers} dépistages de PCU sur initiatives privées (Paris, Lyon, Lille)

1972 : Prise en charge du programme par la Cnamts → **Création de l'AFDPHE**

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SPORTS

Arrêté du 22 janvier 2010 fixant la liste des maladies
donnant lieu à un dépistage néonatal

NOR : SASP1002048A

La ministre de la santé et des sports,

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 1131-1 et R. 1131-21 ;

Vu l'avis de l'Agence de la biomédecine en date du 15 décembre 2009,

Arrête :

Art. 1^{er}. – 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.

Art. 2. – Le directeur général de la santé est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 22 janvier 2010.

Pour la ministre et par délégation :

Le directeur général de la santé,

D. HOUSSEN

Plus de 40 ans de dépistage néonatal

BILAN D'ACTIVITÉ 2015

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

Toute personne naît en France
depuis + de 40 ans a bénéficié
de ce dépistage
**Soit près de 35 millions de
personnes**

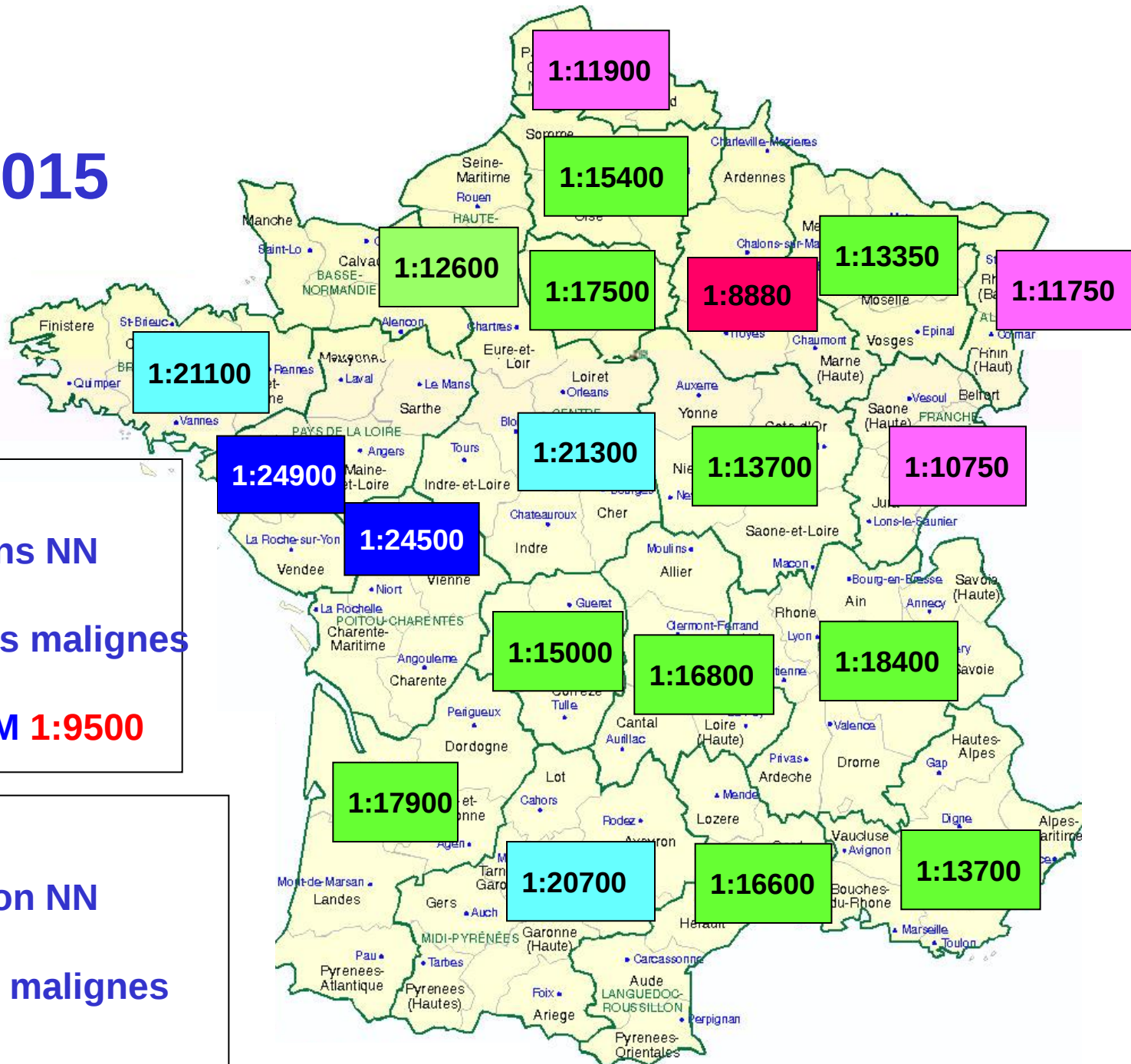


www.afdphe.org

PCU

- Connaissance physiologique : Bonne
- Fréquence théorique : 1/15000
- Gravité : retard mental
- Tt : régime
- Repérage présymptomatique : Oui
- Marqueur : PHE
- Méthode : enzymo ou biochimique
- Efficacité-utilité : 100 %
- Prise en charge : J10
- Avenir des malades : normal

PCU 1972-2015



Métropole

31,4 millions NN

1988 PCU

+ 47 formes malignes

1:15 800

+ 1315 HPM 1:9500

DOM

1.470 million NN

17 PCU

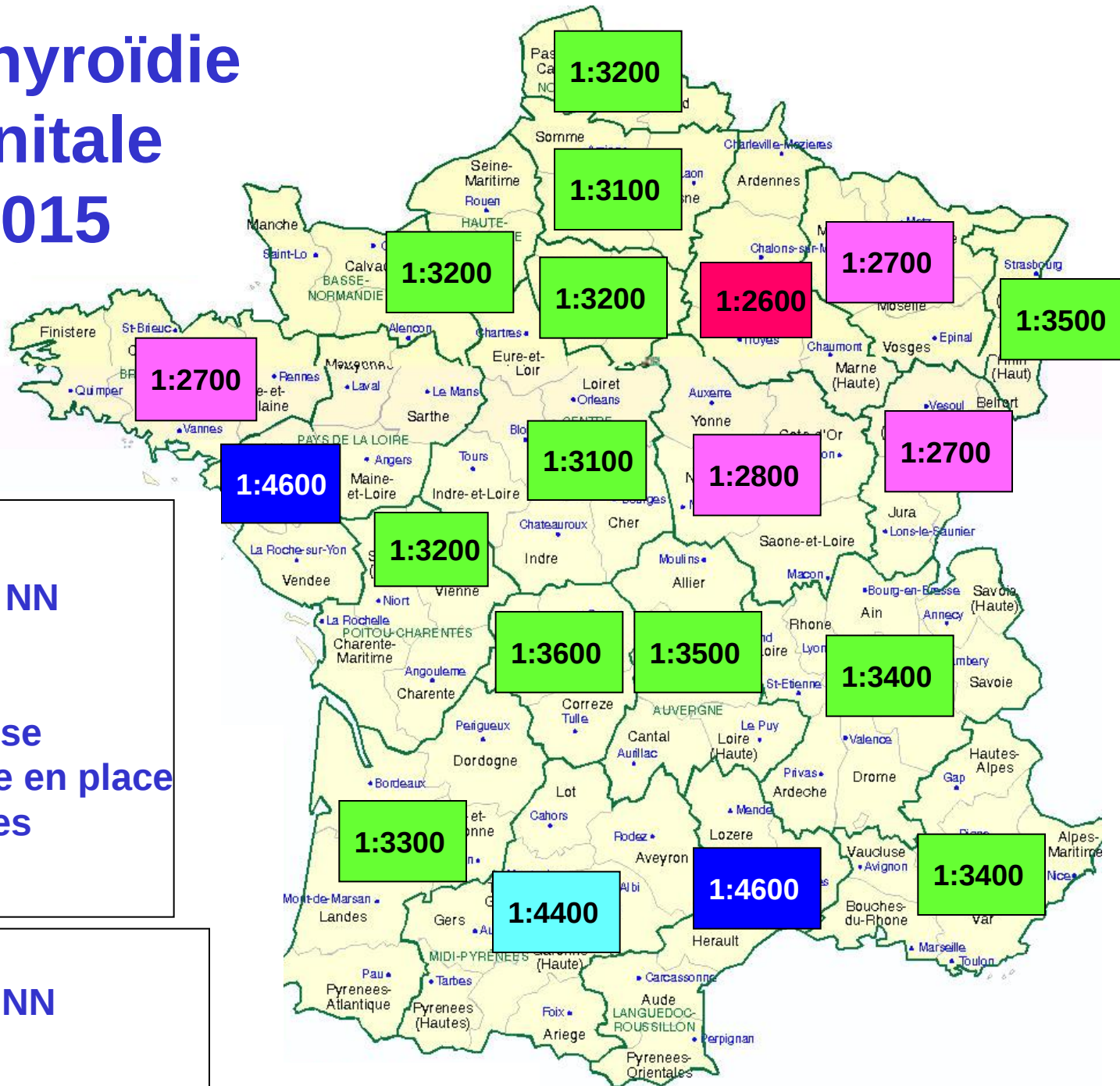
+ 2 formes malignes

1:86 400

Hypothyroïdie congénitale

- Connaissance physiologique : Bonne
- Fréquence théorique : 1/4000
- Gravité : retard mental
- Tt : L thyroxine
- Repérage présymptomatique : Oui
- Marqueur : TSH
- Méthode : Rximmuno ou immunofluorimétrie
- Efficacité-utilité : 100 %
- Prise en charge : J11
- Avenir des malades : normal

Hypothyroïdie congénitale 1978-2015



Métropole

28.3 millions NN

8633 HC

43 % ectopie

22 % athyréose

30 % thyroïde en place

5% non typées

1:3280

DOM

1.46 million NN

223 HC

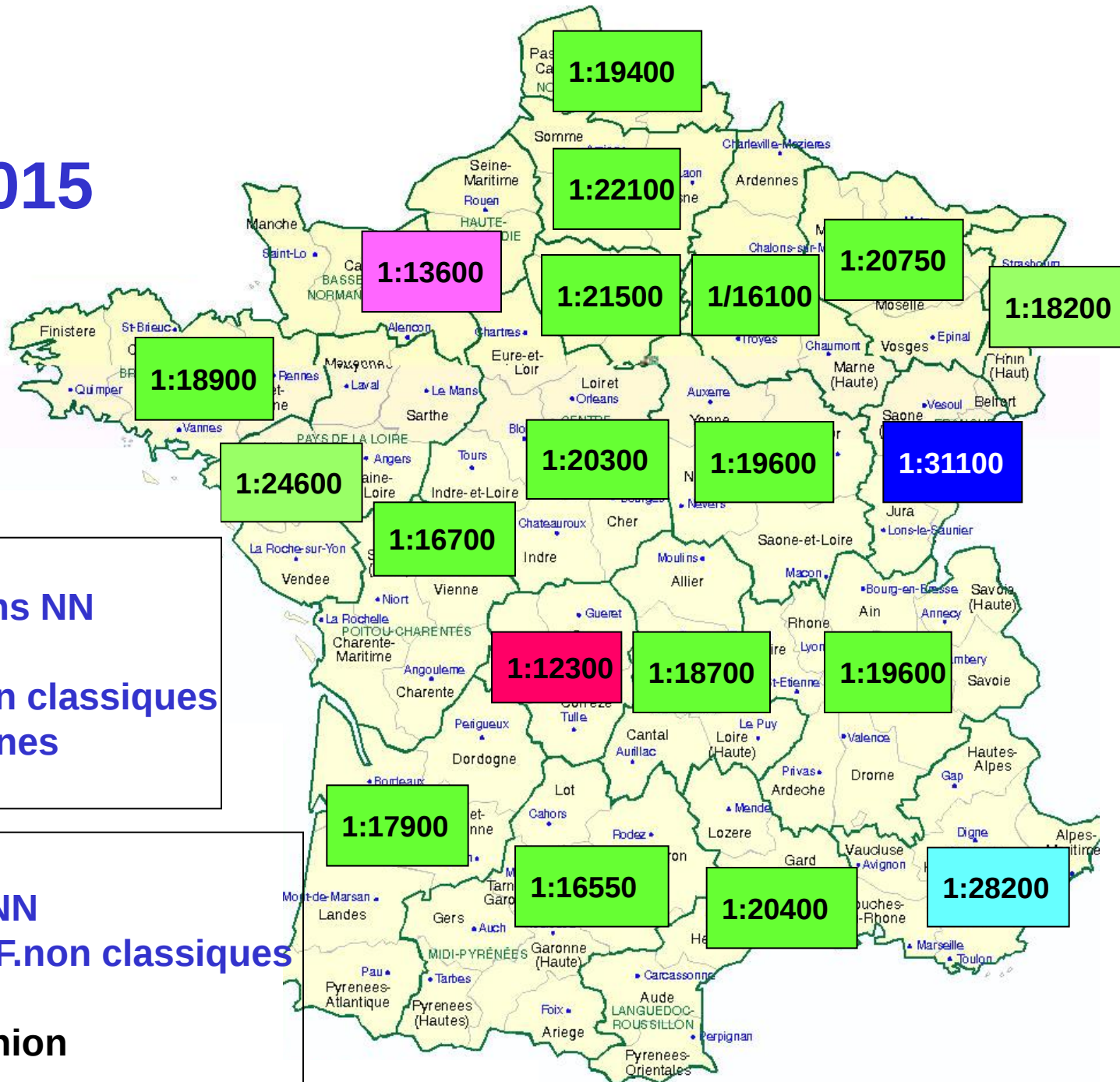
1:6540

Hyperplasie congénitale des surrénales

- Connaissance physiologique : Bonne
- Fréquence théorique : 1/12 000
- Gravité : décès ; puberté précoce ; nanisme
- Tt : cortisone ; sel
- Repérage présymptomatique : Oui
- Marqueur : 17 OH Progestérone
- Méthode : Rximmuno ou immunofluorimétrie
- Efficacité-utilité : $\cong 100\%$
- Prise en charge : J8
- Avenir des malades : normal sauf l'ambiguïté sexuelle prénatale des filles

HCS

1995-2015



Métropole

16,8 millions NN

853 HCS

+ 117 F. non classiques
ou incertaines

1:19 730

DOM

1,15 million NN

113 HCS + 9 F. non classiques

1:10 100

Ile de la Réunion

1:6300

Drépanocytose

- Connaissance physiologique : Bonne
- Fréquence théorique : 1/4 000
- Gravité : décès < 5 ans par infection
- Tt : prévention des infections
- Repérage présymptomatique : Oui
- Marqueur : Hb S
- Méthode : Electrophorèse ou iso électrofocalisation
- Efficacité-utilité : 100 %
- Prise en charge : J30
- Avenir des malades : mortalité = 0 ; morbidité

MORTALITÉ LIÉE À LA DRÉPANOCYTOSE EN FRANCE : ÂGE DE DÉCÈS
ET CAUSES ASSOCIÉES (1979-2010)

Organisation du DNN de la drépanocytose

23 AR (20 en métropole, 3 DROM-COM)

5 laboratoires

1 en IdF ———> Robert Debré

1 à Lille

1 à Marseille

1 à Pointe-à-Pitre

1 à Fort de France

Drépanocytose :

origine géographique des 2 parents

Tous les pays d'Afrique Noire

Afrique du Nord

Amérique du Sud

Cap Vert

Comores

Madagascar

Inde

Grèce

Antilles-Guyane

Noirs d'Amérique du Nord

Océan Indien

Ile Maurice

Réunion

Italie du Sud & Sicile

Turquie

Moyen Orient

Drépanocytose

DROM-COM

901 156 NN
1941 = 1 / 464



1985-2015
199 363 NN
691 = 1 / 289



1992-2015
126 748 NN
192 = 1 / 660



1985-2015
143 111 NN
420 = 1 / 341



1990-2015
302 883 NN
75 = 1 / 4038

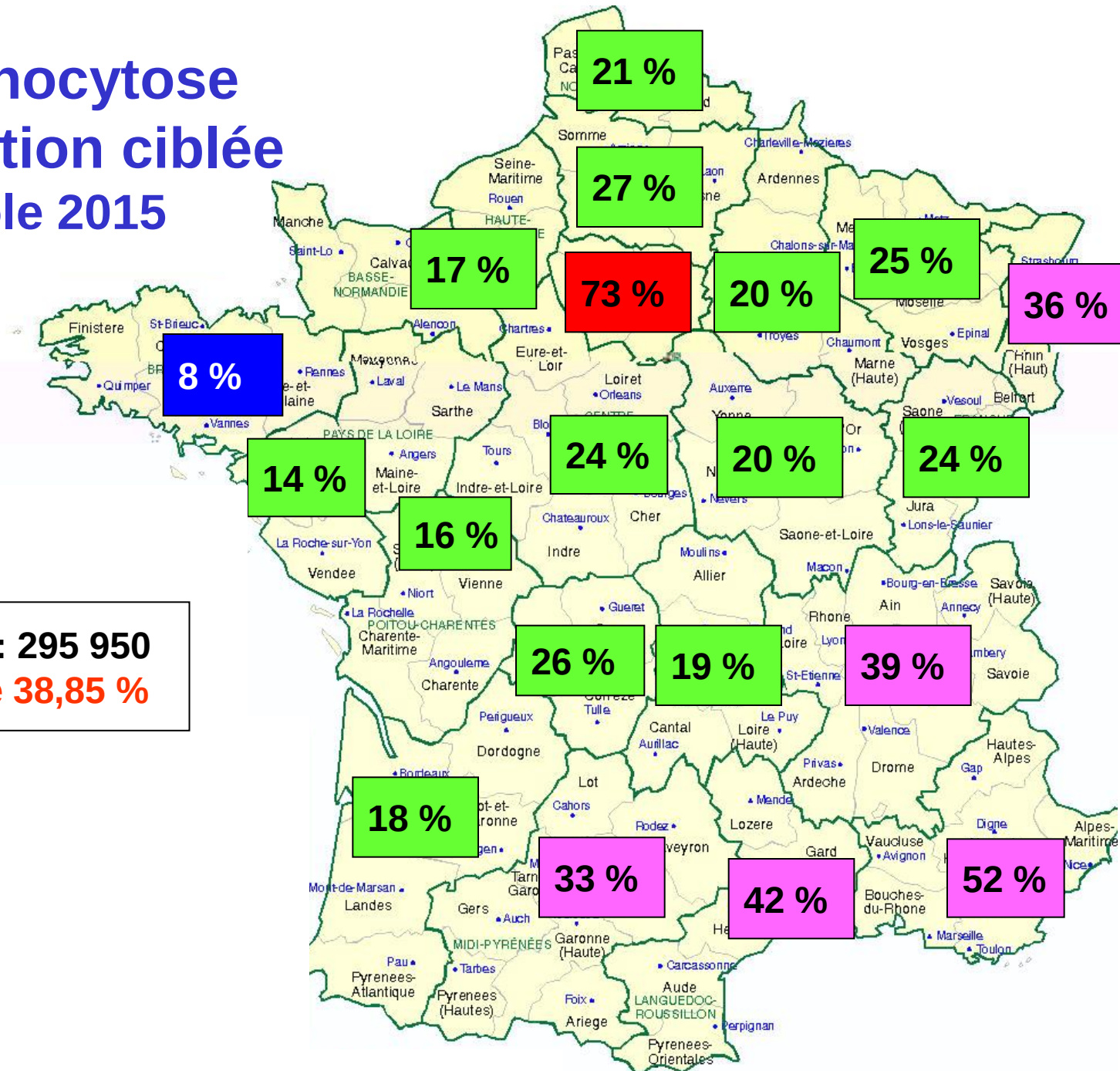


1992-2015
128 649 NN
420 = 1 / 229

Drépanocytose

Population ciblée

Métropole 2015



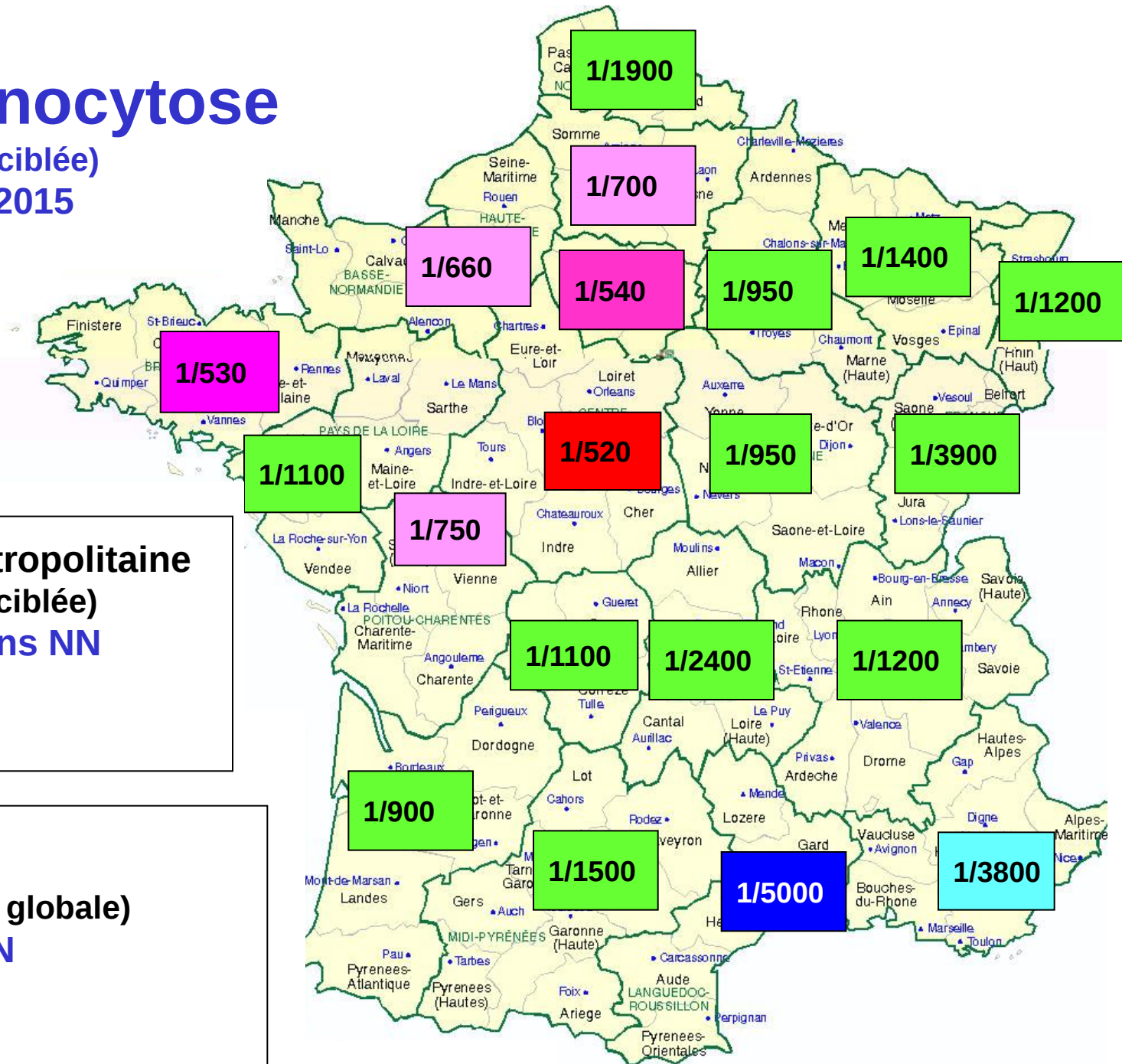
Métropole : 295 950
Pop. ciblée 38,85 %

Drépanocytose

(Population ciblée)
1995/2000-2015

France métropolitaine
(population ciblée)
4,161 millions NN
5273 SDM
1/790

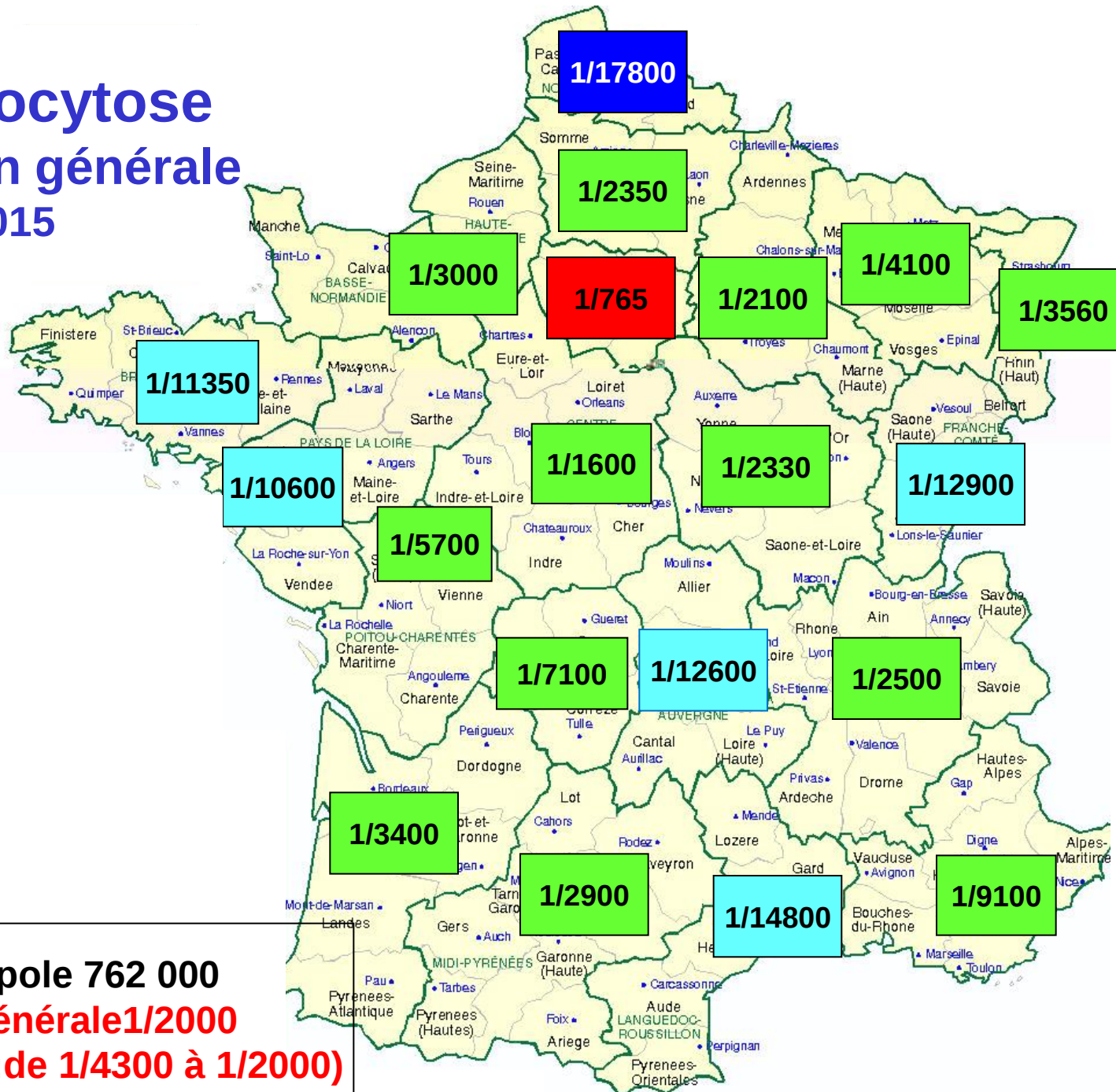
DOM
(population globale)
901 156 NN
1941 SDM
1:464



Drépanocytose

Population générale

2015



Métropole 762 000

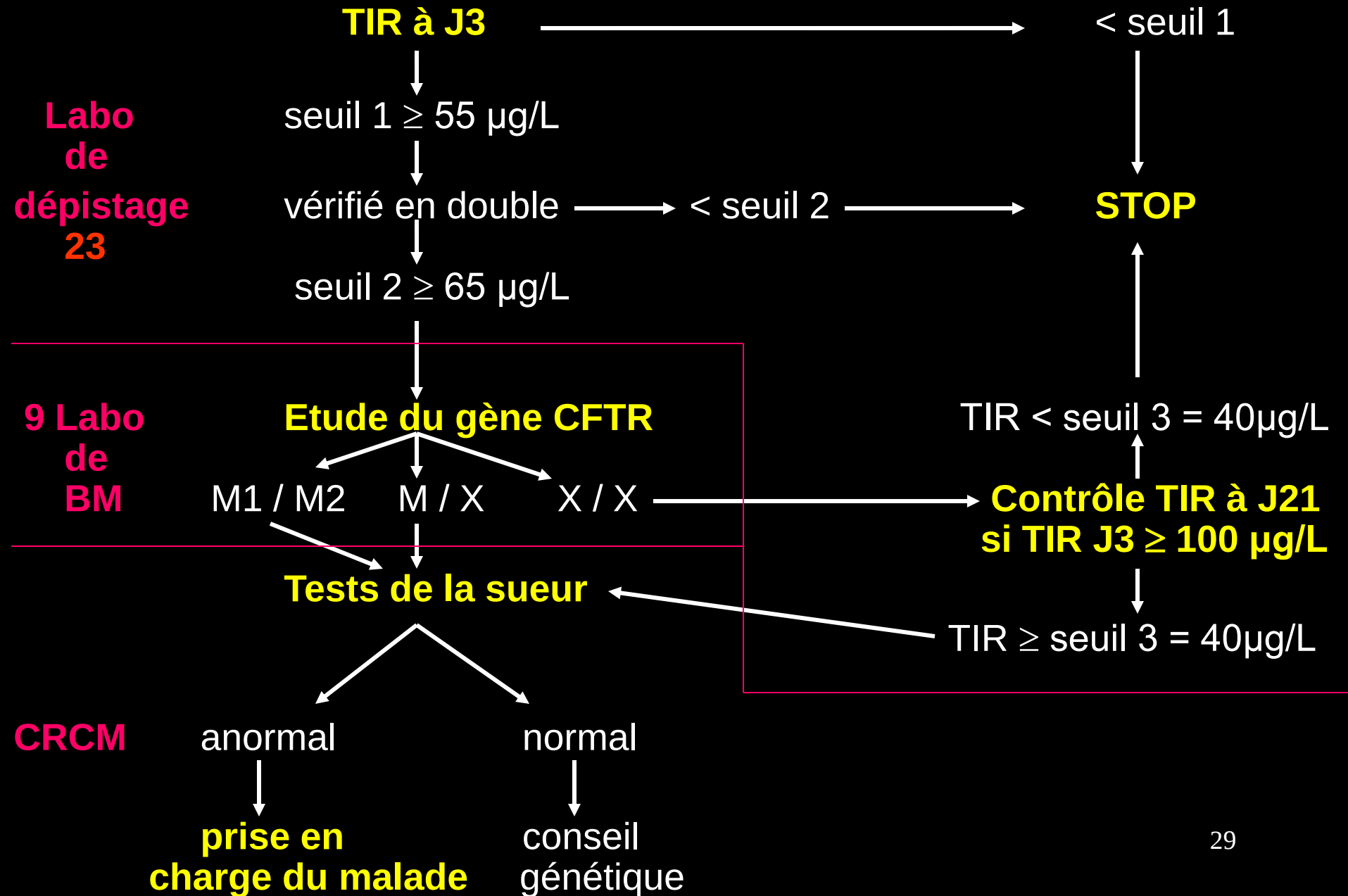
Pop. générale 1/2000

(2000 à 2015: de 1/4300 à 1/2000)

Mucoviscidose

- Connaissance physiologique : Bonne mais...
- Fréquence théorique : 1/2 500
- Gravité : décès < 35 ans mais...
- Tt : important et contraignant
 ➔ ralentit mais ne guérit pas
- Repérage présymptomatique : Oui mais...
- Marqueur : TIR + BM
- Méthode : Rximmuno + BM
- Efficacité-utilité : < 100 %
- Prise en charge : J30
- Avenir des malades : amélioration de la survie

Algorithme du dépistage néonatal de la mucoviscidose



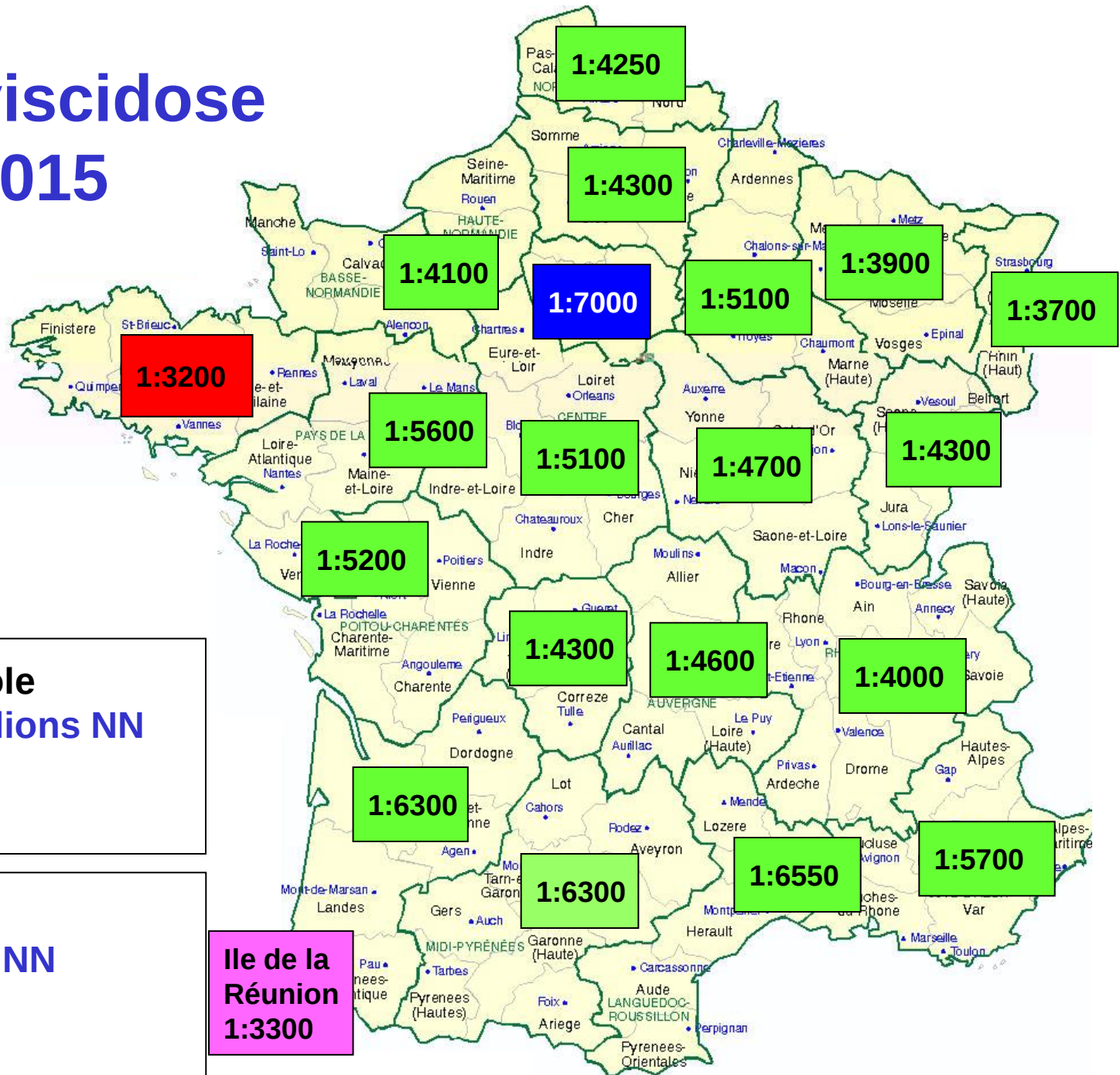
CIRCULAIRE DHOS / DGS

22 octobre 2001

Création des Centres de Ressources et de Compétences de la mucoviscidose (CRCM)

- Patients vus ≥ 4 fois / an
- File active ≥ 50 patients
- Equipe pluridisciplinaire

Mucoviscidose 2002-2015



Bilan 2015

	PCU	HC	HCS*	SDM	CF
Nombre nouveau-nés testés	809 078	809 078	809 078	335 360	792 187
% suspects	0.04	0.13	0.24	0.14	0.50
Nombre de malades	37 (+ 41 HMP)	270	47	466	160
Nombre de convoqués	127	437	382	466	465
Fréquence globale [IC95%]	1 / 21 867 [1/32 262-1/16 538] Avec HMP : 1/10 373 [1/13 331-1/8 489]	1/2 997 [1/3 402 - 1/2 677]	1/17 214 [1/24 106-1/13 387]	1/17 36 [1/1 910 - 1/1 592]	1/4 951 [1/5 859 - 1/4 287]
Age au diagnostic en jours [25° et 75° percentiles]	9 [8 - 12]	10 [8 - 13]	6 [1 - 9]	60 [37 - 79.5]	32.5 [27-37]
Fiches d'identification renseignées	36 (97.3%)	254 (94 %)	46 (97.9%)	355 (76.2%)	155 (96.9%)
Coût total (millions €)	1.57	2.22	1.3	1.02	2
Coût par nouveau-né testé (€)	1.94	2.75	1.60	3.03	1.82 (Tir) 138.52 (BM)
Coût par malade (€)	42 422 Avec HMP : 20 123	8 241	27 543	2 181	12 410

*Formes classiques

Bilan 2015

- PCU : 37 (+ 41 HPM)
- HC : 270
- HCS : 47 (+3 F. incertaines)
- Drépanocytose : 466 (+ 11 béta thalassémie 10038 Hz dont 8072 en Métropole)
- Mucoviscidose : 160 (107 avec 2 mut + 50 avec 1 mut + 3 sans mut) + 25 IM ou DPN
- Total = 1024 (hors IM) soit 1 enfant / 800
- Refus : 267 (31 en 2006 x 9 mais 0,33 ‰)

Depuis 1972

22 736 enfants malades ont été repérés

- PCU : 2054 (+1325)
- Hypothyroïdie congénitale : 8856
- HCS : 966 (+126)
- Drépanocytose : 7213
- Mucoviscidose : 2196

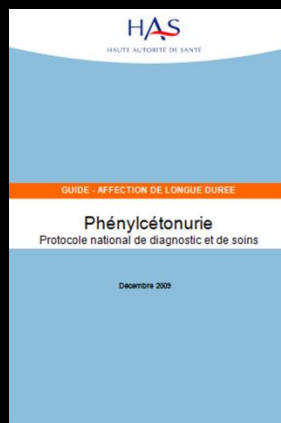
➤ soit 1 / 800 NN en 2015

Coût du DNN pour la Cnamts 8 500 000 €
≅ 11-12 € / NN

Coût réel = 14-15 € / NN

Les questions des dépistages actuels : PCU

➤ PNDS



➤ Gestion des HyperPHE transitoires ?

Management of Phenylketonuria and Hyperphenylalaninemia^{1,2}

Hélène Ogier de Baulny,^{3*} Véronique Abadie,⁴ François Feillet,⁵ and Loïc de Parscau⁶

J. Nutr. 137: 1561S–1563S, 2007.

Archives de pédiatrie 12 (2005) 594–601

Consensus national sur la prise en charge des enfants dépistés avec une hyperphénylalaninémie

Management of phenylketonuria and hyperphenylalaninemia: the french guidelines

V. Abadie ^{a,*}, J. Berthelot ^b, F. Feillet ^c, N. Maurin ^d, A. Mercier ^a, H. Ogier de Baulny ^e, L. de Parscau ^f, et l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE)

Les questions des dépistages actuels : PCU

➤ Mères PCU

Archives de Pédiatrie 2008 ; 15 : p766-p768

Les enfants de mère phénylcétonurique :
le défi de la deuxième génération

Maternal phenylketonuria: the challenge of the second
generation

R. Teissier, L. de Parscau*

**Maternal phenylketonuria: low phenylalaninemia might
increase the risk of intra uterine growth retardation**

Raphaël Teissier • Emmanuel Nowak •
Murielle Assoun • Karine Mention • Aline Cano •
Alain Fouilhoux • François Feillet • Hélène Ogier •
Emmanuel Oger • Loïc de Parscau •
On behalf of the AFDPE (Association Française pour
le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant)

J Inherit Metab Dis (2012) 35:993–999



Les questions des dépistages actuels : Hypothyroïdie congénitale

➤ Devenir à long terme

Subtle Health Impairment and Socioeducational Attainment in Young Adult Patients with Congenital Hypothyroidism Diagnosed by Neonatal Screening: A Longitudinal Population-Based Cohort Study

Juliane Léger, Emmanuel Ecosse, Michel Roussey, Jean Louis Lanoë, Béatrice Larroque, and the French Congenital Hypothyroidism Study Group*†

J Clin Endocrinol Metab, June 2011, 96(6):1771–1782

Plus de 1200 sujets
nés entre 1978 et 1988

Young adult patients with Congenital Hypothyroidism

Summary

- Several new risk factors for long-term outcome, including **associated chronic disease, hearing impairment, obesity** and **inadequacy of treatment** were identified
- Lower **QOL** and subtle **socio-educational disadvantage** that persists into early adulthood
- Nonetheless, **most patients integrate well into society**

Le devenir à long terme des patients
avec hypothyroïdie congénitale

Long term outcome of children with congenital hypothyroidism

J. Léger*

Archives de Pédiatrie 2008;15: p763-p765

Les questions des dépistages actuels : Hypothyroïdie congénitale

➤ Augmentation de l'incidence :



Evolution annuelle des taux d'HC (pour 100000) global, par type, selon différents seuils (1984-2010)

TSH>30 µU/ml

Type d'Hypothyroïdie	Taux d'Incidence (pour 100 000)	Variation annuelle du taux d'incidence	p value
Global	26,0	+ 0,9%	<0,0001
Glandes en Place	5,5	+3,4%	<0,0001
Dysgénésies	19,4	+0,1%	0,5345

Increased incidence of congenital hypothyroidism in France
from 1982 to 2012: a nationwide multicenter analysis

Annals of Epidemiology 26 (2016) 100–105 :

Yaya Barry MS ^{a,*,1}, Christophe Bonaldi PhD ^{a,1}, Véronique Goulet MD, PhD ^a, Régis Coutant MD, PhD ^{b,c},
Juliane Léger MD, PhD ^{d,e,f}, Annie-Claude Paty MS ^g, Dominique Delmas MS ^b, David Cheillan PhD ^{b,h,i},
Michel Roussey MD, PhD ^{b,j,k}

Les questions des dépistages actuels : HCS

➤ Nb trop élevé de faux + chez les prématurés

Efficiency of
Adrenal Hypo
Deficiency in
Between 1990

Bénédicte Coulm; Joel Coste, D
Yves Morel, MD; Jean-Claude

Arch Pediatr



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

erplasie
ématurés ?

lasia screening

Roussey^{d,e}

-236

RECOMMANDATION EN SANTÉ PUBLIQUE

Évaluation de l'intérêt de limiter le
dépistage néonatal de l'hyperplasie
congénitale des surrénales aux
nouveau-nés de plus de 32 SA

Les questions des dépistages actuels : Drépanocytose

➤ HbS seule ou autres anomalies de l'Hb ?

Le dépistage néonatal de la drépanocytose en France

Josiane Bardakdjian-Michau (contact@afdphe.org), Michel Roussey

Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE), Paris, France



3 juillet 2012 / n° 27-28

➤ Les questions que pose ce dépistage : ciblage ou non ciblage

- Partout ou dans quelques régions ?
- Nombre élevé de patients
- Nombre élevé d'Hétérozygotes : 10038 Hz en 2015 dont 8072 en Métropole
- Le coût du dépistage x 3
- Dépistage génétique

➔ { 2^{ème} plan maladies rares
Saisine de la HAS en 2011



Date de validation du Collège : 18 décembre 2013

Gestion des hétérozygotes



AVIS N°97

Questions éthiques posées par la délivrance de l'information génétique néonatale à l'occasion du dépistage de maladies génétiques (exemples de la mucoviscidose et de la drépanocytose)

Le 11 janvier 2007

Perception du risque

Couple X : $1/33 \times 1/33 \times 1/4 = 1/4000$ ou 99,9%

Couple avec 1 enfant Hz : $1 \times 1/33 \times 1/4 = 1/132$ ou 99,2% mais
33 fois plus

Consentement écrit et éclairé ?

"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

Les questions des dépistages actuels : Mucoviscidose

Implementation of the French Nationwide Cystic Fibrosis Newborn Screening Program

ANNE MUNCK, MD, JEAN-LOUIS DHONDT, MD, PhD, CAMILLE SAHLER, AND MICHEL ROUSSEY, MD

J Pediatr 2008;153:228-33

Questions soulevées et réponses
apportées depuis la généralisation
du dépistage néonatal de la mucoviscidose
en France

Questions raised and answers provided since the French
nationwide cystic fibrosis newborn screening program
was initiated

M. Roussey^{1,2*}, A. Munck^{3,4} Archives de Pédiatrie 2009;16:540-542

Formes frontières : difficultés d'annonce du diagnostic

➤ Stratégie couplant les dosages de la trypsine immunoréactive (TIR) et de la protéine associée à la pancréatite (PAP) dans le dépistage systématique de la mucoviscidose en France



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

NOTE DE CADRAGE

Place de la stratégie couplant les dosages de la trypsine immunoréactive (TIR) et de la protéine associée à la pancréatite (PAP) dans le dépistage systématique de la mucoviscidose en France

Date de validation par le collège : mars 2014

COMBINED
AND PAN
A METHO
FIB

JACQUES SARLES, MD, PATRICE
MICHAEL CATHELINE, MD, S

ances of IRT/

David Cheillan^{f,h},

ORIGINAL ARTICLE

Novel strategy
fibrosis: a pro

Annette M M Vernooij
Johan J P Gille,⁴ Cath
Edward Dompeling,⁶ J
Group

Comparison of different IRT-PAP protocols to screen newborns for cystic fibrosis in three central European populations

D'autres questions pratiques actuelles...

➤ Prélèvement capillaire ou veineux ?

Les prélèvements de sang sur papier pour le dépistage néonatal.
Recommandations pour leur collecte, leur traitement et leur conservation

Arch Pédiatr (1995) 2, 3-7

Association française pour le dépistage
et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE) – Comité d'éthique*

Prélèvement capillaire ou veineux pour la réalisation du test de Guthrie ?

Heel lance versus venepuncture in blood sampling for newborn
screening

Archives de Pédiatrie 2010;17:1394-1397

J.-L. Dhondt, Association française pour le dépistage et la prévention des
handicaps de l'enfant (AFDPHE)

D'autres questions actuelles...

➤ Sorties ultra-précoces de maternité



SYNTHÈSE DE LA RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

Sortie de maternité après accouchement :

conditions et organisation du retour à domicile des mères
et de leurs nouveau-nés

Mars 2014

CRITÈRES POUR DEFINIR LE BAS RISQUE CHEZ L'ENFANT

Critères pour une sortie après une durée de séjour standard

- Nouveau-né à terme ≥ 37 SA singleton et eutrophe
 - Examen clinique normal^{*} réalisé **impérativement 48 heures après la naissance et avant la sortie**
 - Température axillaire entre 36 et 37 °C ou centrale entre 36,5 et 37,5 °C
 - Alimentation établie (si allaitement maternel : observation d'au moins 2 tétées assurant un transfert efficace de lait reconnu par la mère), mictions et selles émises, transit établi
 - Perte de poids < 8 % par rapport au poids de naissance
 - Absence d'ictère nécessitant une photothérapie selon la courbe d'indication thérapeutique et mesure de la bilirubine transcutanée ou sanguine à la sortie rapportée au nomogramme (groupes à bas risque d'ictère sévère et risque intermédiaire bas*)
 - Absence d'éléments cliniques ou paracliniques en faveur d'une infection ; si facteurs de risque d'infection : prélèvements biologiques et bactériologiques récupérés et négatifs
 - Dépistages néonataux réalisés à la maternité
- Suivi post-partum après la sortie planifié : un rendez-vous avec le professionnel référent du suivi dans les 48 heures suivant la sortie, sinon dans la semaine (cf. schéma de l'organisation du parcours de soins)*

Critères supplémentaires ou renforcés pour une sortie précoce

- Nouveau-né à terme ≥ 38 SA, singleton et eutrophe
 - Apgar ≥ 7 à 5 minutes
 - Examen clinique normal^{*} **le jour de sortie**
 - Alimentation établie (si allaitement maternel : observation d'au moins 2 tétées assurant un transfert efficace de colostrum/lait reconnu par la mère), mictions et émissions **spontanées** des selles, transit établi
 - Absence d'ictère ayant nécessité une photothérapie selon la courbe d'indication thérapeutique et mesure de la bilirubine transcutanée et/ou sanguine à la sortie rapportée au nomogramme (uniquement groupe à bas risque* d'ictère sévère)
 - Absence d'éléments cliniques ou paracliniques en faveur d'une infection ; si facteurs de risque d'infection : prélèvements biologiques et bactériologiques récupérés et négatifs
 - Vitamine K1 donnée
 - Dépistages néonataux prévus
- Suivi post-partum après la sortie organisé : 1^{re} visite prévue dans les 24 heures après la sortie de maternité*

D'autres questions actuelles...

➤ Heure du prélèvement



**Réalisation du test de Guthrie :
nouvelle recommandation nationale**

D'autres questions actuelles...

➤ Buvar

NE PAS TOUCHER LA SURFACE DE DÉPÔT DE L'ÉCHANTILLON. NE PAS UTILISER SI LA CARTE EST ABÎMÉE.

CODE MATERNITÉ

ENFANT **N-NÉ À RISQUE DE DRÉPANOCYTOSE** : Oui ☐ Non ☐

NOM: _____
(Patronyme déclaré à l'état civil)

Prénom: _____ Sexe: M ☐ F ☐

Nom de naiss. de la mère: _____

Né(e) le: _____ à: _____ h _____ min

Poids: _____ g Terme: _____ SA+ _____ jours

Maternité naissance: _____

Accouchement à domicile ☐

Grossesse multiple ☐ Si oui, Rang de naissance: _____ / _____

N° NAISSANCE ANNUEL

VÉRIFICATION AUDITION

☐ N-né à risque de surdité. Si OUI, précisez: _____

1 ^{er} test		Re-test	
Date: _____	Date: _____	Date: _____	Date: _____
Lieu: _____	Lieu: _____	Lieu: _____	Lieu: _____
OEa ☐	PEa ☐	OEa ☐	PEa ☐
Normal	À surveiller	Normal	À surveiller
OD ☐	OG ☐	OD ☐	OG ☐

Rendez-vous le: _____

Lieu: _____

Avec: _____

Tel: _____

☐ Le dépistage auditif n'a pas pu être réalisé car: _____

PRÉLÈVEMENT INITIAL ☐ 2^e PRÉLÈVEMENT ☐

Prélevé le: _____ à: _____ h _____ min

Nom Préleveur: _____

Lieu prélèvement: Maternité ☐ Domicile ☐ Autre ☐

si autre
Lieu / Code:

☐ Transfusion n globules rouges Date: _____

PARENTS

Adresse des parents: _____

CP: Ville: _____

Tél (1): _____ Tél (2): _____

Email: _____

Médecin déclaré CPAM: _____

Ville: _____

CONSENTEMENT PARENTAL MUCOVISCIDOSE

Après avoir été informés, nous soussignés, (noms, prénoms):

Mère ☐ Père ☐ de l'enfant: _____

Né(e) le (date de naissance de l'enfant): _____

Autorisons ☐ N'autorisons pas ☐ les médecins responsables du dépistage à réaliser, si nécessaire, un test génétique pour le dépistage de la mucoviscidose.

Fait le: _____ Signature(s) obligatoires(s): _____

INFORMATIONS MÉDICALES

☐ Perfusion d'acides aminés

☐ Surcharge iodée

Autres facteurs de risques

Précisez: _____

Pour Drépanocytose (si connu):

Type Hb _____

Mère _____

Père _____

1700000001

AFDPHE - 38 rue Cauchy - 75015 PARIS

Tél. : 01 53 78 12 82

Cadre réservé AR

PerkinElmer 226

LOT 105616 / 316449

2019-09-30

NE PAS TOUCHER LA SURFACE DE DÉPÔT DE L'ÉCHANTILLON. NE PAS UTILISER SI LA CARTE EST ABÎMÉE.

Le 6^e dépistage néonatal

MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 23 avril 2012 relatif à l'organisation du dépistage de la surdité permanente néonatale

Art. 4. – Le programme de dépistage de la surdité permanente néonatale est mis en œuvre par les agences régionales de santé conformément à un cahier des charges national établi par arrêté des ministres chargés de la santé et de la protection sociale.

La ministre des Affaires sociales et de la Santé

à

Mesdames et Messieurs les directeurs
généraux des agences régionales de santé
(pour mise en œuvre)

CIRCULAIRE N° DGOS/R1/2013/144 du 29 mars 2013 relative à la campagne tarifaire 2013 des établissements de santé

NOR : AFSH1309156C

Classement thématique : Etablissements de santé

Validée par le CNP le 15 mars 2013 - Visa CNP 2013-59

Catégorie : Directives adressées par le ministre aux services chargés de leur application, sous réserve, le cas échéant, de l'examen particulier des situations individuelles.

Résumé : Fixation des ressources d'assurance maladie des établissements de santé

Mots-clés : hôpital – clinique – établissements de santé – tarification à l'activité – dotation de financement des missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation – dotation annuelle de financement – agences régionales de santé

- Dépistage néonatal de la surdité

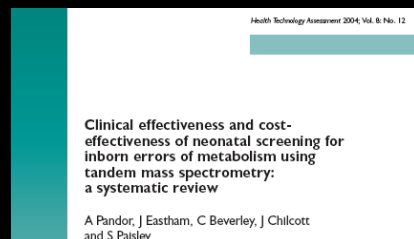
L'arrêté du 23 avril 2012 relatif à l'organisation du dépistage de la surdité permanente néonatale pose le principe d'un « examen de repérage des troubles de l'audition, proposé systématiquement, avant la sortie de l'enfant de l'établissement de santé dans lequel a eu lieu l'accouchement ou dans lequel l'enfant a été transféré ». À cet effet, 18,70 euros ont été intégrés, dans les deux secteurs, au tarif des GHS de la CMD des hors mort-nés, transferts précoces, et décès.

Par ailleurs, il est rappelé qu'afin d'assurer un suivi de la montée en charge de l'activité de dépistage, le codage des actes CCAM de dépistage est obligatoire dans le RSS dès lors que le dépistage s'est effectué par otoémissions ou potentiels évoqués auditifs, conformément aux recommandations de la HAS. Il est également indispensable de coder la surdité en DAS lorsqu'elle est dépistée. Enfin, il est à noter qu'un financement est prévu dans le cadre du FIR pour la coordination régionale de cette mesure.

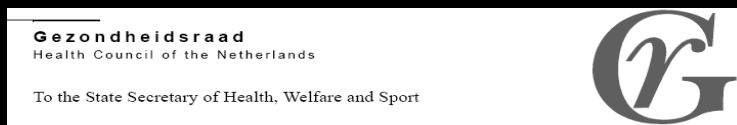
Circulaire du 14 mai 2013
relative aux modalités de mise
en oeuvre du Fond
d'Intervention Régional en 2013

Perspectives proches ?

Nous sommes très en retard par rapport à la majorité des pays occidentaux



Economic Evaluation of Tandem Mass Spectrometry Newborn Screening in Australia
Richard Norman, Marion Haas, Meredyth Chaplin, Pamela Joy and Bridget Wilcken
Pediatrics 2009;123:451-457
DOI: 10.1542/peds.2008-0911

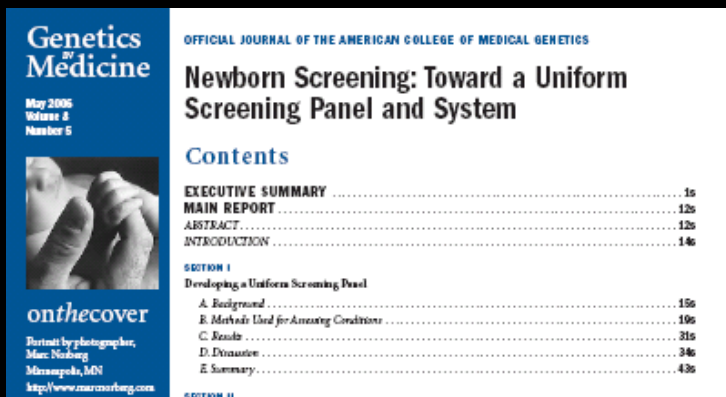


Tandem mass spectrometry in newborn screening

American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Test and Technology Transfer Committee Working Group

Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System—Executive Summary

Michael S. Watson, Marie Y. Mann, Michele A. Lloyd-Puryear, Piero Rinaldo, R. Rodney Howell and American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert Group
Pediatrics 2006;117:S296-S307

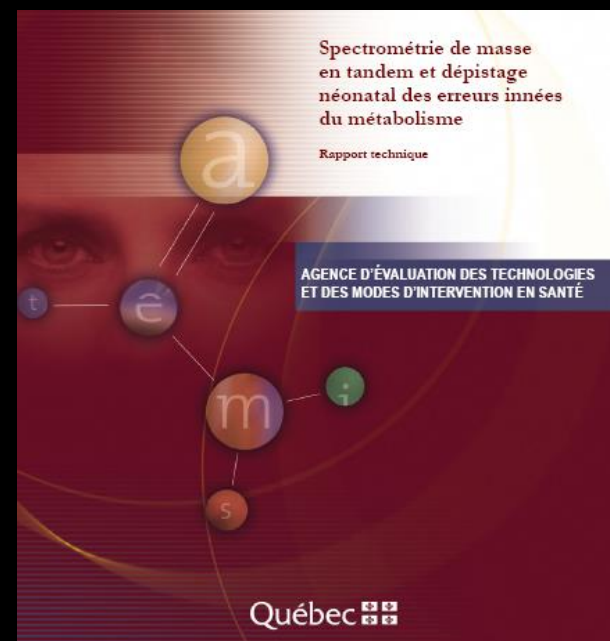


The Changing Moral Focus of Newborn Screening:

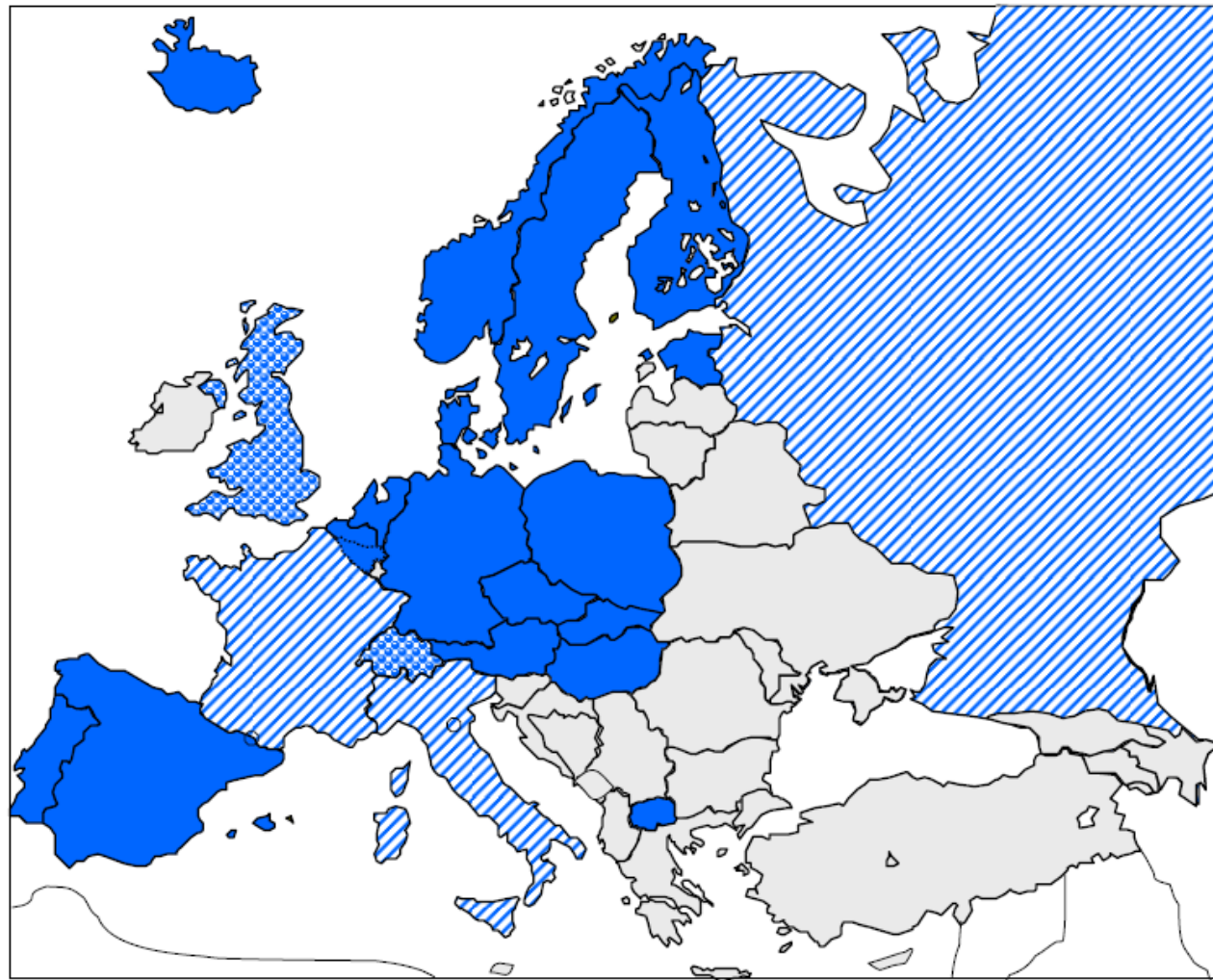
An Ethical Analysis by the President's Council on Bioethics



December 2008



MS / MS



> 6



1-6



pilot/partly

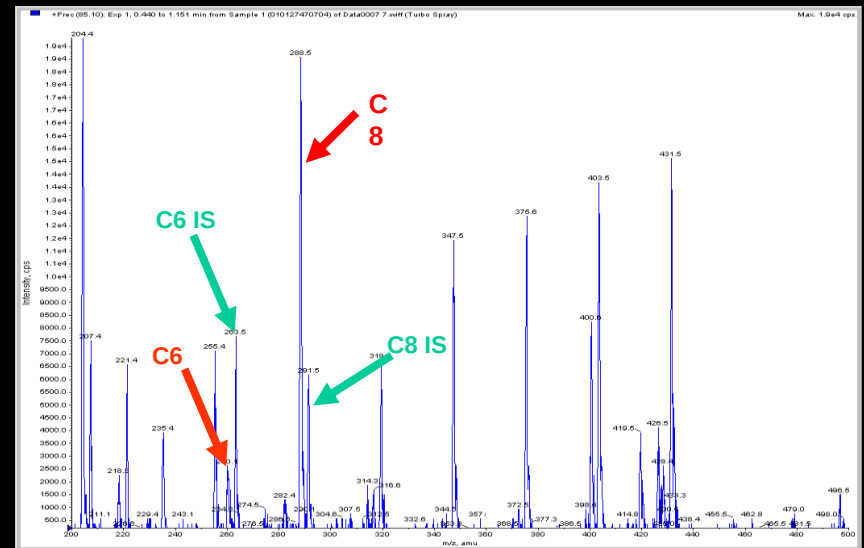
MS/MS screening



Les perspectives proches

1. Erreurs innées du métabolisme :

Spectrométrie de masse en tandem MS/MS



De 1 goutte de sang = 1 maladie

à 1 goutte de sang = 30 à 50 maladies

Introduction du déficit en MCAD

Dépistage des erreurs innées du métabolisme

➤ Problèmes éthiques

➤ Problèmes financiers : Prise en compte l'ensemble des dépenses de santé que cela va entraîner :

- Coût du dépistage lui-même
- Coût de la prise en charge des patients non dépistés
- Prise en charge du handicap que l'on aurait pu éviter
- Coût des traitements que l'on va induire et qui n'auraient pas été prescrits sans le dépistage

➤ Problèmes organisationnels

- coût élevé des spectromètres de masse en tandem
- nécessité de disposer de ce matériel en double pour assurer un dépistage en continu
- système de soins : personnel hautement qualifié
biochimistes, médecins, pédiatres métaboliciens, généticiens, diététiciens
- gestion des faux négatifs / faux positifs

Le parcours décisionnel pour la MS/MS

2007
AFDPHE

- ☐ AFDPHE
- ☐ SFEIM
- ☐ SFBC

2008-
2009

2005-2008
1^{er} plan mal rares

2009

DGS HAS

2009-2011
2^{ème} plan mal rares



2011

20... ?

DGOS +

DGS

2006-2010

Rapport ministériel
sur l'avenir du DNN

Décision de l'implémentation du dépistage par MS/MS : l'effet dominos

2. Regroupement des laboratoires de DNN

Modalités de mise en œuvre

4. Dans un objectif d'acquisition et de maintien de l'expertise ainsi que d'efficience, la HAS recommande que les laboratoires de biologie médicale équipés en MS/MS pour l'activité de dépistage néonatal réalisent un nombre minimum de tests de l'ordre de 50 000 par an.
5. Ce seuil minimum implique une diminution du nombre de laboratoires en charge du dépistage néonatal (actuellement au nombre de 22) qui devrait être compris entre 5 et 15 laboratoires équipés en MS/MS. La HAS indique qu'en toute logique, il n'apparaît pas efficient de maintenir en parallèle le réseau existant de 22 laboratoires en charge du dépistage des maladies faisant appel à des technologies autres que la MS/MS. En conséquence, la HAS recommande que tous les tests de dépistage soient effectués dans les 5 à 15 laboratoires équipés en MS/MS.

Restructuration de l'organisation du dnn pour :

- 
- en assurer l'efficience
et la pérennité
 - et
 - permettre l'introduction
de nouveaux dépistages

Ministère de la Santé

12 mars 2015

3. Après le déficit en MCAD... l'extension à d'autres EIM le DICS ?



Mise en place de nouveaux dépistages

Chaque programme nouveau nécessite une mobilisation intense :

programmes de recherche
+ étude bibliographique



IV) Perspectives plus lointaines et questions éthiques

Doit-on élargir le dépistage systématique néonatal à d'autres maladies ?

au maximaliste qui dirait: "dépistons tout ce qui est dépistable",

le sage répondra : "ne dépistons que ce qui est utile et en fonction de nos capacités médicales et financières".

- faire "tout" ce qui est faisable ?
- faire ce qui est demandé par le " patient " ?
- faire même ce qui est très (trop) coûteux ?
- faire sans réellement "informer" ?
- faire sans véritable bénéfice pour l'individu ?

Il est évident que toutes ces questions doivent donner lieu à des réponses adaptées et qu'aucune position ne peut être dogmatique.

Faut-il élargir le dépistage ?

✓ Si l'on suit les critères de Wilson, les maladies candidates sont :

- **soit trop peu fréquentes** :
 - leucinose = 1/200 000,
 - galactosémie = 1/60 000,...
- **soit peu graves** : histidinémie,...
- **soit non traitables** : myopathie,...
- **soit difficiles à repérer** : homocystinurie, hyperammoniémie,....

✓ Mais...

Le dépistage néonatal, après-demain

- **Déficit en G6PD ?**

- Généralisé ?
- Ciblé ?

Le Déficit en G6PD* : Arguments épidémiologiques et socio-économiques en faveur de la nécessité d'un dépistage systématique ciblé

DOMINIQUE JOLLY†¹ AVEC LA COLLABORATION DE ÉMILE LÉVY²

Journal d'Économie Médicale 2010, Vol. 28, n° 1, 19-30

- **DICS ?**

A multiplex immunoassay using the Guthrie specimen to detect T-cell deficiencies including severe combined immunodeficiency disease

Clin Chem. 2010 Sep;56(9):1460-5. Epub 2010 Jul 21

- **Hémochromatose HFE1**

reverse cascade screening
du CCNE

ÉVALUATION CLINIQUE ET ÉCONOMIQUE DU DÉPISTAGE DE L'HÉMOCHROMATOSE HFE1 EN 2004



avis négatif

Le dépistage néonatal, après-demain

• Maladies de surcharge ?

- Fabry ? Gaucher ?

- Maladie de Pompe

▪ Sans traitement

▪ Pas de survie...pas de handicap

▪ Maladie de Pompe dépistée et traitée

▪ Enzymothérapie : 150 000 à 300 000 € / an

- Mucopolysaccharidose type 1 ?

Pompe Disease in Infants: Improving the Prognosis by Newborn Screening and Early Treatment

Ym-Hsiu Chien, Ni-Chung Lee, Beth L. Thurberg, Shu-Chuan Chiang, Xiaokui Kate Zhang, Joan Keutzer, Ai-Chu Huang, Mei-Hwan Wu, Pei-Hsin Huang, Fuu-Jen Tsai, Yuan-Tsong Chen and Wuh-Liang Hwu
Pediatrics 2009;124:e1116-e1125

Pour traiter tôt la mucopolysaccharidose de type 1 Arguments pour le dépistage néonatal de la MPS 1

Un argument de poids en faveur du dépistage néonatal de la mucopolysaccharidose de type 1 (MPS 1) est proposé par des chercheurs américains. Ils ont constaté, sur un modèle canin de la maladie, que l'instauration dès la naissance du traitement enzymatique de substitution permet de prévenir presque tous les symptômes de la maladie dans le cœur, les os et le cerveau.

« LES PERSONNES atteintes de mucopolysaccharidose de type 1 souffrent d'altérations cardiaques, osseuses et cérébrales, en dépit des traitements. Notre recherche suggère qu'une intervention précoce, en particulier sous forme de greffe, pourrait permettre de prévenir ou de réduire ces complications », souligne dans un communiqué le Dr Patrick Danks (Berkeley, Californie), qui a co-dirigé cette recherche avec le Dr Matthew Ellsworth (Janes, Iowa). « Nous nous demandons que l'administration dès la naissance du traitement enzymatique substitutif permet d'améliorer considérablement l'évolution, un résultat qui devrait renforcer les efforts pour inclure la MPS 1 dans le dépistage néonatal effectué sur chaque nouveau-né aux États-Unis. »

Surcharge lysosomale. La mucopolysaccharidose de type 1 (MPS 1) est une maladie génétique qui consiste en une accumulation anormale de substances dans les cellules.

est due à un déficit en alpha-L-iduronidase qui conduit à l'accumulation anormale de mucopolysaccharides (ou glycosaminoglycans) dans les lysosomes des cellules, surtout des cellules osseuses et des cellules du cœur, du cerveau, des reins, etc.

Majorer l'efficacité de l'enzymothérapie. Le diagnostic des formes sévères de la maladie, en moyenne, se fait à l'âge de 3 mois et demi (3 mois après le début des symptômes). Les plus mauvais résultats sont observés chez les enfants atteints de la maladie à l'âge de 3 mois et demi. Les enfants atteints de la maladie à l'âge de 3 mois et demi ont une survie moyenne de 10 ans.

Les chercheurs ont constaté que l'administration précoce de l'enzymothérapie permet de prévenir ou de réduire les complications sévères de la maladie, en particulier les altérations cardiaques, osseuses et cérébrales. Ils ont constaté que l'administration précoce de l'enzymothérapie permet d'améliorer considérablement l'évolution, un résultat qui devrait renforcer les efforts pour inclure la MPS 1 dans le dépistage néonatal effectué sur chaque nouveau-né aux États-Unis.

La recherche a été menée sur un modèle canin de la maladie. Les chercheurs ont constaté que l'administration précoce de l'enzymothérapie permet de prévenir ou de réduire les complications sévères de la maladie, en particulier les altérations cardiaques, osseuses et cérébrales. Ils ont constaté que l'administration précoce de l'enzymothérapie permet d'améliorer considérablement l'évolution, un résultat qui devrait renforcer les efforts pour inclure la MPS 1 dans le dépistage néonatal effectué sur chaque nouveau-né aux États-Unis.

Les chercheurs ont constaté que l'administration précoce de l'enzymothérapie permet de prévenir ou de réduire les complications sévères de la maladie, en particulier les altérations cardiaques, osseuses et cérébrales. Ils ont constaté que l'administration précoce de l'enzymothérapie permet d'améliorer considérablement l'évolution, un résultat qui devrait renforcer les efforts pour inclure la MPS 1 dans le dépistage néonatal effectué sur chaque nouveau-né aux États-Unis.



La recherche a été menée sur un modèle canin de la maladie. Les chercheurs ont constaté que l'administration précoce de l'enzymothérapie permet de prévenir ou de réduire les complications sévères de la maladie, en particulier les altérations cardiaques, osseuses et cérébrales. Ils ont constaté que l'administration précoce de l'enzymothérapie permet d'améliorer considérablement l'évolution, un résultat qui devrait renforcer les efforts pour inclure la MPS 1 dans le dépistage néonatal effectué sur chaque nouveau-né aux États-Unis.

Maladie accessible à un traitement efficace

ASM: Déficit en sphingomyélinase → En développement

GLAC : Maladie de Krabbe → HSCT ???

GAA: Maladie de Pompe → Elaprase

ABG : Maladie de Gaucher → Myozyme

GLA : Maladie de Fabry → ERTs

ID2S : MPS II → ERTs

IDUA : MPS I → Aldurazyme

GAL4S : MPS VI → Naglazyme

GAL6S : MPS IV → Elosulfase

LIPA : Wolman, CESD → Sebelipase

Le dépistage néonatal, après-demain

- Maladie de Menkès ?

Neonatal Diagnosis and Treatment
of Menkes Disease

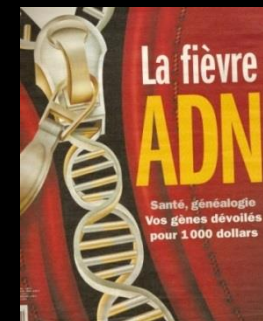
N Engl J Med 2008;358:605-14.

- Fra-X ?

Ethical, Legal, and Social Concerns About Expanded Newborn Screening:
Fragile X Syndrome as a Prototype for Emerging Issues
Donald B. Bailey, Jr, Debra Skinner, Arlene M. Davis, Ian Whitmarsh and Cynthia
Powell
Pediatrics 2008;121:e693-e704

- etc...
- Maladies polygéniques : médecine prédictive
- ... C'est déjà demain
- ...Puces à ADN

détermination du profil
génétique des individus



Whole-Genome Sequencing in Newborn
Screening Programs

Finalité du dépistage néonatal

- **Rendre service à la collectivité** en résolvant un problème de santé publique
- **Rendre service à une famille** (organisation de vie, dépistage anténatal)

ou

- **Rendre service à un individu** en l'occurrence un nouveau-né
- **Contradictoire ou complémentaire ?**

Mais...

Les critères de Wilson sont
et doivent être adaptés

- aux progrès technologiques
 - Génétique, biologie moléculaire
 - Spectrométrie de masse
- aux acquisitions médicales
 - ex : meilleure prise en charge des enfants atteints de la mucoviscidose ou de certaines maladies métaboliques (Déficit en MCAD) etc...
- voire aux demandes de la population ?

Doit-on rester en 2016 sur des critères définis en 1968 ?

1. Problème de santé publique ?

- . selon les époques
- . selon les pays
- . pression médiatique et de la population

2. Traitement curatif ?

- . augmentation de la survie
de la qualité de vie

3. Organiser le diagnostic et le traitement ?

- centres de référence et de compétence

4. **Maladie connue et bien comprise ?**

ex : mucoviscidose ou mucoviscidoses

5. **Test simple de dépistage ?**

1 ou 2 tests. ex : mucoviscidose

6. **Méthode fiable de diagnostic ?**

ex : test de la sueur
dans la mucoviscidose

7. **Dépistage individuel ou pour le couple et la famille ?**

ex : Hémochromatose, MS/MS

8. **Libre choix des parents ?**

liberté des parents ? droit des enfants ?

9. **Bon rapport coût-bénéfice ?**

oui...mais... dérive eugénique ?

**QUESTIONS
ETHIQUES
ESSENTIELLES**
qui ne concernent pas
que les seuls
professionnels de santé

Y a-t-il un avenir pour le dépistage néonatal ?

- Pourquoi dépister à la naissance si on peut le faire en **anténatal** ? → **DPN**
- Pourquoi le faire en anténatal si on peut le faire en **postconceptionnel** ? → **DPI**
- Pourquoi le faire en post-conceptionnel si on peut le faire en **préconceptionnel** ?
→ **Dépistage des hétérozygotes dans la population**

Avenir du dépistage néonatal ?...HC

Une demande (utopique ?)

émanant :

- de l'individu : une santé de « fer »
- des parents : un enfant « idéal » et normal
- de la société : une population saine et donc frugale en consommation médicale

Une interrogation

La dérive « eugénique » est-elle possible ?

- on traite un malade
- on élimine un malade non traitable et on sélectionne des enfants normaux
- on apparie des partenaires « sans risque »
- on sélectionne des individus sans risque

...

Conclusion : les exigences de l'AFDPHE

Dépistage néonatal en France : quel avenir ?

Newborn screening in France: Where are we going?

J. Sarles^{a,*}, F. Huet^b, D. Cheillan^c, M. Roussey^d

Archives de Pédiatrie 2014;21:813-815

Le dépistage néonatal face au défi des
progrès de la biologie

Archives de Pédiatrie 2014;21:816-820

Neonatal screening facing progresses of biology

F. Feillet^{a,*,c}, B. Chabrol^{b,c}, J. Sarles^c, M. Roussey^c



Conclusion : les exigences d'un dépistage néonatal efficace

1. Maintien d'une organisation sans faille

- Binôme pédiatre-biologiste
- Structure régionale :
 - Réactivité.
 - Contrôle de l'exhaustivité.
 - Connaissance des circuits de prélèvements et des centres de prise en charge

2. Maintien d'une structure nationale capable de suivre et faire évoluer les dépistages néonataux

3. Maintien de l'excellence des résultats

4. Financement assuré et affiché

- 2 impératifs : efficacité et pertinence économique
- Equilibre entre proximité et nombre critique de NN⁷⁷