



## DOSSIER DE PRESSE



***Colloque AFDPHE - 10 janvier 2013  
Ministère des Affaires sociales et de la Santé  
(Salle Pierre Laroque)***

***Service de presse et de communication :***

*MHC Communication*

Audrey Raverdy / Marie-Hélène Coste

38 avenue Jean Jaurès - 94110 Arcueil

Tél. : 01 49 12 03 40 - Fax : 01 49 12 92 19

✉ : [MHC@mhccom.eu](mailto:MHC@mhccom.eu)

# SOMMAIRE

<b>40 ans de dépistage néonatal.....</b>	<b>3</b>
<b>Histoire du dépistage néonatal .....</b>	<b>3</b>
La PCU : premier défi du dépistage néonatal.....	4
L'introduction du dépistage en France.....	6
<b>Le programme de dépistage néonatal, une politique de santé publique exemplaire .....</b>	<b>7</b>
Les critères d'un programme de dépistage néonatal systématique.....	7
Présentation des 5 maladies actuellement dépistées.....	9
Organisation territoriale.....	11
<b>Le Bilan d'Activité nationale (1972–2011).....</b>	<b>13</b>
Bilan 2011.....	13
Bilan de 1972 à nos jours .....	14
<b>Enseignements et perspectives .....</b>	<b>16</b>
Perspectives d'avenir proches et plus lointaines... ..	16

## 40 ans de dépistage néonatal...

L'introduction du dépistage néonatal en France marque la création, en 1972, de l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE) chargée, par le Ministère de la Santé et la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (Cnamts), d'organiser et d'accompagner le programme national de dépistage néonatal systématique. Un programme qui s'est étendu, progressivement, à 5 maladies rares et graves, sans signes cliniques extérieurs présents à la naissance : la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie congénitale des surrénales, la drépanocytose et la mucoviscidose. **Près de 30 millions de nouveau-nés ont ainsi pu bénéficier du dépistage, garantissant aux malades repérés une prise en charge thérapeutique précoce et efficace.**

Depuis 40 ans, toute personne née en France métropolitaine et en outre-mer bénéficie de ce dépistage, soit près de la moitié de la population française. **A ce jour, 19 000 enfants ont pu être repérés et pris en charge**, puisque traités avant que n'apparaissent les premiers signes cliniques irréversibles à l'origine de lourdes séquelles, notamment cérébrales (phénylcétonurie et hypothyroïdie congénitale, par exemple). Il s'agit donc d'une action de santé publique majeure, intégralement financée par la Cnamts.

Afin de donner un éclat particulier au 40ème anniversaire du dépistage néonatal, l'AFDPHE dresse le bilan des actions menées afin de relever au mieux les défis humains et économiques à venir. Veillant à respecter les principes fondateurs du dépistage généralisé à l'aune de nouvelles technologies diagnostiques, les acteurs du programme ont souhaité se réunir en colloque national, le 10 janvier 2013, au Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Ils esquisseront ensemble les perspectives d'avenir autour de cette question, en abordant ses multiples aspects : organisationnel, éthique et économique.

## Histoire du dépistage néonatal

Le dépistage néonatal (DNN) a pour principe de rechercher, chez tous les nouveau-nés de la population générale ou d'une population à risque, certaines pathologies rares et graves, sans signe clinique extérieur présent à la naissance mais susceptibles d'entraîner des séquelles irréversibles. Ce diagnostic précoce permet aux malades repérés d'accéder au plus tôt à un traitement efficace pouvant modifier le cours de la maladie avant même l'apparition des symptômes.

Le dépistage concerne tous les nouveau-nés naissant sur le territoire français (métropole et DROM COM). Chaque année, 850 000 nouveau-nés ont un prélèvement de sang pratiqué à la maternité, après 72 heures de vie, afin de réaliser les tests de dépistage de 5 affections graves et invalidantes.

L'histoire du dépistage néonatal systématique commence en 1963 avec la mise au point du test de Guthrie permettant de dépister la phénylcétonurie (PCU) à partir de tâches de sang séché, déposées sur papier buvard. Ce test permettait de détecter la phénylalanine (PHE) dans le sang et de mesurer son éventuelle élévation, toxique pour le développement cérébral de l'enfant. L'établissement précoce d'un régime spécifique pauvre en PHE permettait alors à des enfants, pris en charge à un stade pré-symptomatique, de rester normaux. La PCU, maladie héréditaire de transmission autosomique récessive, devenait ainsi la première arriération mentale évitable et le concept de dépistage néonatal au moyen de gouttes de sang était né.

### La PCU : premier défi du dépistage néonatal

La description princeps de l'oligophrénie phénylpyruvique (phénylcétonurie ou PCU) a été faite en 1934 par un médecin suédois, A. Folling, à partir de 10 enfants retardés mentaux dont les particularités étaient d'être « blonds aux yeux bleus » avec la présence dans les urines d'un produit anormal : l'acide phénylpyruvique, mis en évidence par la formation d'un précipité verdâtre après l'adjonction d'une solution de perchlorure de fer.

Le diagnostic est simple mais posé habituellement chez des nourrissons (âgés de plus de 6 à 12 mois) présentant des signes d'appel : décoloration des phanères, odeur « de souris », convulsions et surtout retard du développement psychomoteur (QI moyen : 40). La physiologie de la PCU sera explicitée quelques années plus tard par un déficit en une enzyme hépatique : la phénylalanine hydroxylase (PAH) avec en conséquence une accumulation de phénylalanine, que l'on retrouvera à un taux très élevé dans le sang des malades.

C'est cette hyperphénylalaninémie, marqueur de la PCU, que Robert Guthrie utilisera pour proposer une méthode de dépistage de la PCU (1963) dont le complément essentiel est la prescription d'un régime « synthétique » pauvre en phénylalanine proposé par Bickel, après constatation qu'une diététique limitant l'apport en Phé permettait d'améliorer la qualité de vie des malades (diminution de l'agressivité, disparition des phénomènes convulsifs) sans bien sûr permettre une régression des troubles psychomoteurs déjà installés ; le pari est alors fait qu'un « régime pauvre en protéines » proposé dès les premières semaines de vie, avant l'installation des lésions cérébrales, permettra un développement normal de l'enfant.

Robert Guthrie, bactériologiste américain, reprend le postulat que le patient PCU peut rester normal si on le repère suffisamment tôt pour lui prescrire le régime de Bickel ; il met au point un dosage semi-quantitatif de la phénylalaninémie par un test micro-bactériologique simple, et l'astuce technique de Guthrie pour réaliser le dosage est l'utilisation de pastilles de papier chromatographique imprégnées de sang.

Le coût modeste de l'analyse permet par ailleurs à Guthrie d'en proposer la généralisation à tous les nouveau-nés. Un véritable défi est ainsi lancé aux professionnels de santé et aux industriels de la nutrition avec le double objectif : réaliser systématiquement un test de Guthrie chez tous les nouveau-nés et prescrire dans les premières semaines de vie aux

enfants repérés, atteints de PCU, un régime spécifique pauvre en phénylalanine. Défi d'autant plus insensé que ce type de prévention est totalement original :

- il n'y a pas à cette époque de prélèvement systématique de sang du nouveau-né ;
- la maladie PCU n'est connue que de quelques rares initiés ;
- la réalisation d'aliments « appauvris » en phénylalanine utilisant la technique de l'hydrolyse partielle des protéines alimentaires n'est pas encore parvenue au stade industriel ;
- la démonstration clinique de l'efficacité : dépistage + régime, n'est pas scientifiquement établie.

Et pourtant, le résultat espéré a été obtenu : aujourd'hui l'oligophrénie des phénylcétonuriques a disparu dans les pays qui ont mis en place un programme de dépistage systématique. **Une réussite qui constitua par ailleurs un événement mondial : l'apparition du 1<sup>er</sup> dosage biologique permettant de repérer chez le nouveau-né une maladie avant que l'on puisse la suspecter cliniquement.**

## **Le test de Guthrie**

**Pour tous les parents, le dépistage néonatal c'est avant tout le fameux test de Guthrie fait au talon du nouveau-né. Une petite piqûre pour recueillir quelques gouttes de sang et dépister d'éventuelles maladies.**

Depuis 1972, les bébés qui naissent chaque année, en France, bénéficient tous du test de Guthrie : un prélèvement sanguin au niveau du talon. Réalisé par une petite piqûre (ou parfois par prélèvement veineux) le 3<sup>e</sup> jour de vie, il permet de recueillir 9 gouttes de sang.

Les gouttes de sang sont envoyées en laboratoire d'analyse pour dépister plusieurs maladies rares : la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie congénitale des surrénales, la drépanocytose et la mucoviscidose.

Les résultats au test de Guthrie sont obtenus assez rapidement : moins de 15 jours. Si un problème est détecté, le médecin en informe les parents et des examens complémentaires sont effectués pour confirmer le diagnostic.

### **Avantages :**

- **Facilité du prélèvement** - il est facile de recueillir quelques gouttes de sang sur « papier buvard » à partir d'une simple piqûre « à la lancette » au talon ;
- **Pas de problème d'étiquetage** - l'identification nominale du prélèvement est aisée, reportée directement sur le « papier » de recueil, ce qui évite les erreurs d'étiquetage ;
- **Circulation simple** - la circulation du prélèvement, de la maternité au laboratoire, se fait par voie postale et sans dénaturation du substrat dans le sang « séché » ;
- **Centralisation des prélèvements** par les laboratoires régionaux permettant une assurance qualité ;
- **Coût modeste.**

## L'introduction du dépistage en France

Dans les années 60-70, les pédiatres et les biochimistes découvrent le concept de « maladies héréditaires du métabolisme » décrit par Archibald Garrod (1909) et la possibilité d'étiqueter précisément des entités cliniques jusque là ignorées. Le terrain est donc favorable pour la phénylcétonurie et son dépistage ; des initiatives privées sont prises ici et là (Lille, Lyon, Paris en 1966) pour tester cette prévention. L'enthousiasme communicatif des promoteurs, l'accueil favorable des obstétriciens font que cette innovation est bien accueillie, voire réclamée, ce qui pose évidemment le problème de l'organisation du programme, de sa réalisation technique et de... son financement.

Quatre éléments fondateurs essentiels sont à retenir :

- **L'initiative prise par la Société des Eaux d'Evian de mettre à disposition des médecins un laboratoire spécialisé de dépistage de la PCU.** Rapidement le dépistage va être connu puis reconnu comme une prévention utile et il va s'étendre partout en France avec d'un côté, le laboratoire d'Evian, et d'autre part les laboratoires régionaux mis en place dans le cadre d'associations type 1901 à l'instigation du binôme : pédiatres/biologistes. On peut estimer que courant 1972-1973, la totalité des nouveau-nés français bénéficie du dépistage PCU.
- **La mise en place d'une organisation nationale du programme de dépistage néonatal,** avec l'objectif d'une efficacité parfaite : couverture de 100 % des nouveau-nés, fiabilité des dosages, prise en charge systématique de tous les malades repérés par des médecins spécialistes, suivi à long terme des malades pour connaître leur évolution clinique, procédures d'évaluation de toutes les étapes du programme, avec : Commissions Techniques Spécialisées, contrôle de qualité national, recueil des données statistiques (taux de couverture, fréquence des malades...).
- **La reconnaissance par la Cnamts de la spécificité du traitement diététique de la PCU** (1983), ce qui permettra la prise en charge financière des « aliments-médicaments » par la Sécurité Sociale. Cette mesure est assortie d'une organisation originale de prescription, d'importation, de contrôle et de distribution des produits par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris.
- **La prise en charge par la Cnamts du coût du test de dépistage dans le cadre d'une convention bipartite : Cnamts-AFDPHE.**

Ces événements ont abouti à la mise en place du programme national français que l'on considère volontiers comme exemplaire.

## Le programme de dépistage néonatal, une politique de santé publique exemplaire

Une triple mission a été confiée, depuis 40 ans, par le Ministère de la Santé et la Cnamts à l'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 place du traitement chez ceux reconnus atteints.

Le programme national, entièrement financé par la Cnamts, implique la participation de nombreux professionnels de santé, de la naissance à la maternité jusqu'à la prise en charge et au suivi médical à long terme des enfants malades. Le but du dépistage néonatal n'est donc pas uniquement de pratiquer un diagnostic précoce mais bien de traiter l'enfant atteint, en privilégiant toujours le service rendu à la famille. C'est pourquoi, il est important d'informer les parents sur le dépistage néonatal et ses éventuelles conséquences selon qu'ils décident de participer ou non au programme. En France, près de 100 % des nouveau-nés bénéficient d'un tel dépistage alors que celui-ci n'est pas obligatoire pour les familles, mais les professionnels ont l'obligation de le proposer.

Le dépistage est régionalisé avec dans chaque région une association régionale qui, dans le respect de l'organigramme défini par l'association nationale, assure, sur le plan local, la réalisation du programme depuis l'information des parents en maternité jusqu'au traitement des malades.

**L'AFDPHE intervient à chaque étape du programme. Garante d'une prise en charge efficace des malades repérés, elle organise le dépistage du prélèvement à l'annonce du résultat. Elle doit en permanence relever le défi de conserver les acquis tout en poursuivant le développement du programme.**

### Les critères d'un programme de dépistage néonatal systématique

Les programmes de dépistage néonatal sont variables selon les pays mais la France a constamment visé 3 objectifs :

- ❖ « **l'égalité** », avec un accès identique de tous les nouveau-nés aux tests de dépistage et à la prise en charge thérapeutique : Métropole, Collectivités d'Outre-Mer (COM), Départements et Régions d'Outre-Mer (DROM) et Pays d'Outre-Mer (POM ex-TOM) (Polynésie, Nouvelle-Calédonie) ;
- ❖ « **l'efficacité** », avec la recherche d'une sensibilité et d'une spécificité maximales limitant les possibilités de faux négatifs (enfants malades non dépistés) et de faux positifs (enfants dépistés mais non malades) ;
- ❖ « **l'utilité** », avec en priorité le bénéfice direct pour l'individu malade.

Autrement dit, le programme ne vise que des affections dont le diagnostic précoce engendre une amélioration directe de la qualité de vie du malade. En cela, le programme français est en adéquation avec les critères internationaux édictés dès 1968 par Wilson et Jungner et confirmés lors de conférences de consensus ultérieures. La mise en place d'un dépistage néonatal implique que la pathologie considérée et son dépistage obéissent à différents critères.

**Les critères de dépistage en population générale, dits critères de Wilson et Jungner, édités par l'OMS en 1968 :**

- 1. la maladie doit être un problème de santé publique ;**
- 2. la maladie doit disposer d'un traitement.** Elle doit être connue et repérable avant l'apparition de lésions irréversibles et sensible à un traitement efficace. En outre, son diagnostic peut être fait avec certitude grâce à des examens complémentaires faciles à réaliser chez le nouveau-né ;
- 3. il faut organiser le diagnostic et le traitement des malades ;**
- 4. la maladie doit être reconnue à un stade pré-symptomatique ;**
- 5. la confirmation du dépistage par des méthodes de certitude est obligatoire ;**
- 6. le test doit être accepté par la population ;**
- 7. l'histoire naturelle (évolution) de la maladie doit être comprise ;**
- 8. le protocole de traitement doit être défini ;**
- 9. le rapport économique coût/bénéfice doit être apprécié ;**
- 10. la pérennité du programme doit être assurée.**

**D'autres critères ont suivi... mais précisent et ne modifient pas les originaux**

1989 : la conférence de consensus de La Sapinière (Canada)

1998 : National Screening Committee

2005 : NHS et Human Genetics Commission (HGC)

- **Une prévalence suffisante de la maladie dépistée.** Sa fréquence minimale est de l'ordre de 1/15 000.
- **La nécessité d'avoir une méthode fiable de dépistage** comportant peu de faux-positifs et de faux-négatifs : sensibilité et spécificité. Le marqueur doit être fiable, facile à doser avec une technicité robuste et peu coûteuse. Le test réalisé ne doit être à l'origine que d'un minimum d'erreurs de classement des enfants bénéficiant du test.
- **Un recueil simple de l'échantillon** biologique nécessaire (test simple et reproductible).
- **La nécessité d'une information suffisante des familles.** Les parents doivent avoir une information précise sur le programme mis en place. Cette information leur permet de comprendre et d'accepter l'acte qui leur est proposé : dépister pour prendre en charge efficacement.
- **Une confidentialité des résultats individuels.**
- **Les intérêts coût-bénéfice et coût-efficacité doivent être démontrés,** non pas seulement en terme financier mais aussi sur le plan d'une utilité personnelle pour le malade.
- **Le financement du programme** doit être acquis sur le long terme.
- **L'exhaustivité.** L'organisation doit être définie avec un accès identique au test et une efficacité comparable pour toute la population.
- **Tout dépistage doit entraîner un réel bénéfice pour le nouveau-né lui-même.**



**En France, cinq maladies sont dépistées systématiquement chez tous les nouveau-nés :**

- **la phénylcétonurie (PCU) depuis 1972 ;**
- **l'hypothyroïdie congénitale (HC) depuis 1978 ;**
- **la drépanocytose (HbS) depuis 1989 dans les DROM-COM et depuis 1995 en métropole ;**
- **l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) depuis 1995 ;**
- **la mucoviscidose (CF) depuis 2002.**

**Ces maladies, dont la fréquence est faible, sont très graves si elles ne sont pas traitées dès la naissance.**

Cependant, des entorses relatives aux critères du dépistage néonatal sont apparues du fait des progrès technologiques (biologie moléculaire, spectrométrie de masse), des acquisitions médicales (par exemple, l'amélioration de la prise en charge des enfants atteints de mucoviscidose), voire de la demande des populations. De ce fait, la liste des maladies pouvant être dès maintenant dépistées en période néonatale devient techniquement très importante et doit être sans cesse mise à jour. Chaque nouveau dépistage doit faire l'objet d'une évaluation scientifique et médico-économique, notamment par la Haute Autorité de Santé (HAS), avant d'être validé par l'Agence de Biomédecine et décidé en dernier ressort par le Ministre de la Santé.

### Présentation des 5 maladies actuellement dépistées

**La phénylcétonurie (PCU)** est l'une des maladies du métabolisme les plus fréquentes et les plus graves. Elle est due à l'accumulation dans l'organisme de la **phénylalanine**, un des composants des aliments que nous mangeons quotidiennement. La maladie est liée à l'absence d'une enzyme qui ne permet pas de transformer la phénylalanine, un composé contenu dans certains aliments. Si elle n'est pas prise en charge, le risque est une arriération mentale en quelques mois. Une fois détectée, le traitement consiste en un régime pauvre en phénylalanine (suppression des aliments protéinés) le plus tôt possible.

Le test de Guthrie permet de détecter dans le sang du bébé malade une augmentation de la phénylalanine qui empêche le cerveau de se développer normalement. Un régime pauvre en aliments naturellement riches en phénylalanine (viandes, poissons, lait, oeufs...), commencé dans les premières semaines de vie et poursuivi pendant les premières années, permet un bon développement et une croissance normale des enfants atteints. Le dépistage de cette maladie est fait en France systématiquement depuis 1967. Les malades dépistés, parmi les plus âgés, sont tous devenus des adultes normaux. Leur scolarité et leur intégration sociale ont été celles des autres enfants.

**Fréquence : environ 1/16.000 bébés**

**L'hypothyroïdie congénitale (HC)** est une maladie endocrinienne due à une sécrétion insuffisante d'une hormone, la thyroxine, normalement produite par la glande thyroïde. Elle est indispensable à la croissance et au bon développement cérébral du bébé. Le manque de production d'hormones thyroïdiennes peut entraîner un retard mental.

Quand la thyroxine est insuffisamment sécrétée, la glande hypophysaire produit en excès de la TSH. C'est cette TSH qui est dosée par le test de dépistage. La prise en charge repose sur un traitement de substitution pour compenser le manque d'hormones.

Le traitement consiste à administrer de la thyroxine, par voie orale, tous les jours, tout au long de la vie. Grâce à la mise en place du dépistage depuis 1978, les 8.000 bébés hypothyroïdiens dépistés par ce programme ont tous un développement physique et intellectuel normal.

**Fréquence : environ 1/3500 bébés**

**L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS)** est liée à une production anormale des hormones produites par les glandes surrénales. Cette maladie se traduit par un problème de synthèse d'une hormone, le cortisol. Cela a pour conséquence un défaut de sécrétion de cortisone et, dans un certain nombre de cas, des hormones qui retiennent le sel et l'eau dans l'organisme, ainsi qu'une production excessive des hormones masculinisantes d'où des accidents graves de déshydratation, des anomalies de la croissance staturale... Le test de dépistage repose sur le dosage de la 17OHP, marqueur de ces anomalies. Il a été mis en place depuis 1995. Le traitement par hormones surrénaliennes permet une bonne croissance et un développement normal des enfants atteints. Il doit être poursuivi à vie.

**Fréquence : environ 1/19 000 bébés**

**La drépanocytose (Hbs)** est liée à la présence d'une hémoglobine anormale, l'hémoglobine S. Comme d'autres anomalies de l'hémoglobine, elle est fréquente dans les départements d'Outre-Mer et en Afrique Noire. La drépanocytose est responsable de crises douloureuses, d'accidents anémiques aigus et d'infections particulièrement graves, surtout avant l'âge de 2 à 3 ans. Le test de dépistage consiste à étudier l'hémoglobine. Il s'agit cette fois d'un dépistage ciblé, car cette maladie touche essentiellement les personnes originaires d'Afrique, des Antilles, de Guyane et de La Réunion. Il est donc pratiqué chez tous les bébés nés dans les DROM-COM. En métropole, il n'est aujourd'hui pratiqué que chez les nouveau-nés issus de parents originaires de pays à risque. Le diagnostic permet une prise en charge adaptée pour éviter les complications graves. L'éducation des parents, l'administration régulière d'antibiotiques et les vaccinations contre les infections permettent de prévenir en grande partie les accidents qui ponctuent les premières années de vie des malades.

**Dans la population à risque, la drépanocytose concerne une naissance sur 800.**

**La mucoviscidose (CF)** engendre des troubles nutritionnels et surtout une atteinte pulmonaire progressive qui fait la gravité de l'affection. Le diagnostic clinique est difficile et souvent tardif, ce qui est préjudiciable pour le malade.

Le test de dépistage par dosage de la trypsine permet, depuis 2002, de repérer les nouveau-nés atteints, dès les premières semaines de vie. Ce test est fiable, mais son interprétation nécessite parfois une étude du gène de la mucoviscidose par biologie moléculaire. Une prise en charge précoce et rigoureuse permet de réduire notablement la fréquence des manifestations cliniques. Elle assure au malade une meilleure qualité et espérance de vie, malgré l'absence d'un traitement spécifique conduisant à sa guérison définitive.

**Fréquence : environ 1/4 600 bébés**

## Organisation territoriale

L'expérience initiale française (avant 1975) ayant montré que l'une des faiblesses de l'action était liée à l'éloignement entre le malade et le laboratoire de dépistage provoquant une prise en charge aléatoire des phénylcétonuriques, il a été décidé de bâtir l'organisation nationale sur la base d'un recrutement géographique régional.

Elle répondait ainsi à l'objectif :

- 1) d'une liaison territoriale connue entre le nouveau-né et le centre de dépistage,
- 2) d'une implication de toute la chaîne locale des professionnels de santé,
- 3) d'une surveillance plus aisée du programme, tant au niveau de l'offre de service que dans la prise en charge du malade.

Les dirigeants de l'AFDPHE, qui avaient reçu de la Cnamts la mission de mettre en place le programme national, ont donc initié dans chaque région la création d'une Association Régionale (AR), type 1901, l'AFDPHE ayant le rôle fédérateur pour les représenter auprès des tutelles.

### **L'organisation administrative comprend 3 niveaux :**

- **le niveau régional** avec les AR qui assurent toutes les étapes du programme :
  - information des parents et des professionnels ;
  - réalisation en maternité (PMI, services de pédiatrie...) du prélèvement de sang à chaque bébé ;
  - centralisation des analyses dans un laboratoire coopté par l'AR et appliquant les méthodologies et règles définies par la Commission Technique de l'AFDPHE (choix des réactifs, valeur-seuil d'action, contrôle de qualité intra et inter-laboratoire...) et en respect des règles de « bonne conduite » (Guide de Bonne Exécution des Actes de biologie médicale) définies par le législateur (Arrêté du 2 Novembre 1994) ;
  - prise en charge des « suspects » par un spécialiste, dans le cadre d'une structure hospitalière, avec la mission de confirmer (ou infirmer) le diagnostic suspecté, fournir aux parents toutes les informations nécessaires sur l'affection diagnostiquée et prendre en charge le traitement spécifique du malade puis organiser son suivi avec la participation des autres professionnels (médecin de famille, pédiatres, diététiciens...);
  - tenue des livres et statistiques d'activité, établissement des états financiers...
- **le niveau national (AFDPHE)** qui a pour mission de coordonner les activités régionales et d'en rendre compte aux tutelles. Conseillée par des spécialistes (cliniciens, biologistes, épidémiologistes, éthiciens ...), elle définit la politique et la réalisation du programme avec le souci constant d'une fiabilité et d'une efficacité exemplaires. Gestionnaire financier du programme, elle présente un bilan annuel et établit un budget prévisionnel. Conseiller des AR, elle leur fournit toutes les aides utiles notamment en ce qui concerne les supports d'information pour les parents et les professionnels. Elle a également pour mission de conseiller les tutelles sur la mise en place du dépistage d'autres affections qui répondraient aux critères précédemment définis.

➤ **le niveau des tutelles** qui autorisent et financent le programme.

- Le financement du programme national est assuré par la Cnamts et une convention nationale avec l'AFDPHE règle, dans le cadre du Fonds National de Prévention et sur présentation et acceptation d'un budget prévisionnel défini annuellement par avenant, le coût du programme, tant pour le paiement des tests réalisés, que pour le coût de l'information, l'assurance professionnelle des participants et le fonctionnement de l'AFDPHE ;
- La convention précise également les obligations des AR et de l'AFDPHE, avec notamment le respect des méthodologies validées par la commission ad hoc, la tenue des livres et registres permettant d'évaluer l'efficacité et l'efficacités de la prévention ;
- Chaque nouveau programme, après une phase préliminaire dite « programme expérimental d'évaluation », fait l'objet d'une proposition par un groupe d'experts de l'AFDPHE ; il doit être évalué par la Haute Autorité de Santé et, après avis de l'Agence de Biomédecine, soumis pour autorisation et financement à la Direction Générale de la Santé (DGS) et à la Cnamts (Arrêté du 23 janvier 2010).

**Si cette organisation est inhabituelle, elle a depuis 40 ans fait la preuve de son efficacité, avec notamment la mise à disposition du dépistage à toute la population des nouveau-nés, le repérage de la quasi-totalité des malades, la prise en charge et le traitement sur le long terme de tous les malades.**

## Le Bilan d'Activité nationale (1972–2011)

### Bilan 2011

Le dépistage néonatal couvre tout le territoire national, la métropole, les collectivités d'outre-mer : COM (Wallis et Futuna, Saint Pierre et Miquelon), les Départements et Région d'outre-mer : DROM (Réunion, Martinique, Guadeloupe, Mayotte et Guyane) et les Pays d'outre-mer : POM (Polynésie Française et Nouvelle-Calédonie).

Pour la mucoviscidose, il est systématique en métropole, à l'île de la Réunion depuis 2002, en Guadeloupe depuis 2008 et en Guyane depuis 2012. Il n'est pas réalisé actuellement en Martinique mais devrait l'être en 2013. Le dépistage de la drépanocytose est ciblé chez les enfants à risque nés en métropole et systématique dans les DROM et à Mayotte.

	PCU	HC	HCS	SDM	CF
<b>Nombre nouveau-nés testés</b>	840 404	840 404	840 404	300 277	814 587
<b>% suspects</b>	0.05	0.18	0.58	0.12	0.44
<b>Nombre de malades</b>	44	309	38	374	152
<b>Nombre de convoqués</b>	139	424	245	374	512
<b>Fréquence globale</b>	1 / 19 100	1 / 2 720	1 / 22 116	1 / 2 247 1 / 803	1 / 5 359
<b>Age au diagnostic</b>	10 [8-12] jours	10 [8 - 13] jours	8 [6-12] jours	59 [41-78] jours	35 [29-45] jours
<b>Coût total</b>	1,57 million	2,23 millions	1,3 million	0,88 million	1,91 million
<b>Coût par nouveau-né testé</b>	1,87 €	2,66 €	1,52 €	2,94 €	1,75 € / TIR 135,79 € / BM

Au total, sur **840 404 nouveau-nés, 917 malades ont été repérés** :

- 44 atteints de Phénylcétonurie classique ou atypique (PCU)
- 309 d'Hypothyroïdie Congénitale (HC)
- 38 atteints d'Hyperplasie Congénitale des Surrénales (HCS)
- 374 atteints du Syndrome Drépanocytaire Majeur (SDM)
- 152 atteints de la Mucoviscidose (CF)

... avec des différences de fréquence habituelles selon les affections : la drépanocytose est la maladie dépistée la plus fréquente et l'hyperplasie congénitale des surrénales, la plus rare.

Le budget alloué pour chacun des tests par la Cnamts est de :

- 1,87 € pour la PCU,
- 2,66 € pour l'HC,
- 1,52 € pour l'HCS,
- 1,75 € pour la CF (dosage de la trypsine immunoréactive - TIR) et 135,79 € (biologie moléculaire),
- 2,94 € pour le SDM.

Le coût moyen du multi-dépistage est de 10,02 € par nouveau-né (8,421 millions d'euros / 840 404 nouveau-nés) à la charge de la Cnamts.

**793 988 nouveau-nés sont testés en métropole et 46 416 dans les COM-DROM-POM. Sur l'ensemble du dépistage, seuls 99 refus ont été recensés traduisant une quasi exhaustivité du dépistage.**

### Bilan de 1972 à nos jours

L'instauration du dépistage néonatal de 5 maladies a permis d'obtenir des données épidémiologiques précieuses. **Près de 30 millions de nouveau-nés ont bénéficié de ce programme et plus de 18 000 malades ont été repérés** avec des différences d'incidence nettes selon les maladies.

<b>PCU 1972-2011</b>	
<b>Métropole</b>	<b>DOM</b>
28,3 millions de nouveau-nés dépistés	1,281 million de nouveau-nés dépistés
1 809 PCU	16 PCU
+ 40 formes malignes	+ 2 formes malignes
1/15 600	1/80 000

<b>Hypothyroïdie congénitale 1978-2011</b>	
<b>Métropole</b>	<b>DOM</b>
25,2 millions de nouveau-nés dépistés	1,273 million de nouveau-nés dépistés
7 508 HC	194 HC
44 % ectopie 22 % athyréose 27 % thyroïde en place 7 % non typées	
1/3 400	1/6 600

<b>HCS 1995-2011</b>	
<b>Métropole</b>	<b>DOM</b>
14,6 millions de nouveau-nés dépistés	960 000 de nouveau-nés dépistés
691 HCS	101 HCS
+ 106 formes non classiques	+ 9 formes non classiques
1/19 800	1/9 500 - Ile de la Réunion 1/6 000

<b>Drépanocytose (population ciblée) 1995-2000-2011</b>	
<b>France métropolitaine (population ciblée)</b>	<b>Départements d'Outre-Mer (population globale)</b>
3 millions de nouveau-nés dépistés	750 000 de nouveau-nés dépistés
3 825 SDM	1 614 SDM
1/790 de 1/830 en 1995 à 1/860 en 2011	1/464

<b>Mucoviscidose 2002-2011</b>	
<b>Métropole</b>	<b>DOM</b>
7,5 millions de nouveau-nés dépistés	165 000 de nouveau-nés dépistés
1 585 CF	46 CF
1/4 600	Guadeloupe 2008-2010 1/6 400 Ile de la Réunion 1/3 300

**Depuis 1972, près de 18 000 enfants ont été diagnostiqués :**

- **PCU : 1867**
- **Hypothyroïdie congénitale : 7702**
- **HCS : 907**
- **Drépanocytose : 5439**
- **Mucoviscidose : 1631**

**Le coût du programme de dépistage néonatal représente pour la Cnamts 8 500 000 € soit 10 €/nouveau-né.**

## Enseignements et perspectives

Aujourd'hui, cette action touche plus d'1 français sur 3 et se développe progressivement. Depuis 40 ans, le programme national de dépistage néonatal apporte déjà certains enseignements pour construire l'avenir du dépistage :

- **Le dépistage couplé à une prise en charge thérapeutique** et un suivi à long terme du malade ; sa finalité est de lui assurer une meilleure qualité de vie que celle que lui prédisait l'évolution naturelle de sa maladie. Ceci suppose une organisation professionnelle adaptée.
- **Le consentement éclairé des parents** ou la nécessité de les accompagner en leur apportant une information claire sur les objectifs du dépistage proposé avant de solliciter leur accord.
- **L'adhésion des pouvoirs publics et des financeurs** à cette politique de santé publique. Un programme de cette envergure n'a d'intérêt et d'efficacité que s'il est pérenne et donc financé. La Cnamts a compris dès le début l'enjeu en santé du programme de dépistage néonatal ; elle l'a financé et le partenariat qui a été établi entre les tutelles et les professionnels a été exemplaire et efficace.
- **Un programme de prévention qui se doit d'être évolutif** suivant les mutations de notre société.
- **Le bénéfice direct pour un individu** d'accéder à un diagnostic et à un traitement précoces comme finalité du programme.
- **Une évaluation** doit, enfin, être organisée à toutes les étapes du programme, avec en corollaire la mise en place d'indicateurs qui permettront une meilleure prise en charge et de meilleurs résultats.

### Perspectives d'avenir proches et plus lointaines...

Dans le domaine du dépistage néonatal, l'avancée majeure récente correspond à la mise au point de **la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS), qui permet de passer de la situation « 1 test = 1 maladie dépistée » à « 1 test = 30 maladies dépistées » (sans compter les variantes).**

La spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) est une technique physique d'analyse permettant de détecter et d'identifier des molécules d'intérêt par mesure de leur masse, et de caractériser leur structure chimique. Cette technique est déjà utilisée dans plusieurs pays avec un nombre variable de maladies dépistées, notamment le déficit en MCAD (medium-chain acyl-CoA deshydrogenase), une maladie non exceptionnelle (1/17000 à 1/20000 en



Europe du Nord), s'exprimant par des crises de décompensation sévères rapidement mortelles, favorisées par une infection ou un jeûne prolongé. La HAS vient de rendre un avis favorable à l'introduction de ce nouveau dépistage après une évaluation médico-économique.

De nouvelles évaluations doivent avoir lieu pour d'autres erreurs innées du métabolisme car, à côté de ces avantages, cette nouvelle technologie comporte aussi des aspects négatifs dont l'impact ne peut être mésestimé quand on s'adresse à l'ensemble d'une population : défaut de dépistage des maladies les plus fréquentes du cycle de l'urée ; dépistage de maladies sévères pour lesquelles n'existe aujourd'hui aucun traitement efficace, ou pour lesquelles les prises en charge les plus attentives et les plus lourdes ne mettent pas à l'abri de décompensations brutales souvent mortelles ; dépistage de maladies métaboliques « bénignes ».

La MS/MS permet aussi de doser des enzymes lysosomales de maladies de surcharge à partir des gouttes de sang séché du papier buvard. Certaines de ces maladies (Fabry, Gaucher, Hürler, Krabbe, Niemann-Pick A et B, Pompe) bénéficient de nouveaux traitements, certes très onéreux mais qui améliorent le pronostic et peuvent ainsi bénéficier d'une prise en charge précoce.

Tout ceci montre que la méthodologie MS/MS éloigne des critères de Wilson, qui limitent le dépistage aux maladies bien connues, d'évolution sévère, accessibles à un traitement efficace prévenant cette évolution et ayant une fréquence suffisante pour justifier l'effort financier nécessaire.

Dans tous les cas, l'extension du dépistage néonatal à d'autres maladies doit obligatoirement être accompagnée d'une information claire, précise, compréhensible et approuvée non seulement par des professionnels de santé, des éthiciens, des économistes, des associations de malades, mais aussi de la population générale. Il faut aussi s'assurer que la prise en charge de maladies aussi rares et spécifiques soit assurée par des spécialistes en nombre suffisant.

Par ailleurs, d'autres dépistages sont réalisés et en voie de généralisation pour des affections fréquentes, sans utiliser une méthodologie biologique, tel le dépistage néonatal de la surdité. Ce dépistage, à l'initiative des ORL, est motivé par la forte incidence de cette anomalie (environ 1 ‰) et par la possibilité d'une prise en charge précoce. Outre le fait qu'il ne s'agit pas d'un dépistage biologique, il se différencie par le fait que le résultat est donné dès la maternité lors de la réalisation du test par oto-émissions acoustiques ou potentiels évoqués auditifs automatisés.

Le bien fondé de la démarche de prévention infantile des maladies graves par le dépistage néonatal systématique a largement été démontré depuis sa mise en place il y a 40 ans. Il est possible que dans un avenir proche, d'autres maladies puissent avoir accès à ce dépistage, mais il faudra rester vigilant quant à leur pertinence.

**Doit-on dépister toutes les maladies dépistables ou uniquement celles répondant aux critères et ressources préalablement définis ?**

**N'oublions pas que le seul objectif du dépistage néonatal est d'apporter au malade un bénéfice direct et immédiat. Le programme peut s'élargir à de nouvelles maladies à condition que l'on puisse les traiter et permettre ainsi aux enfants de vivre mieux et plus longtemps.**