

RECOMMANDATION DE SANTÉ PUBLIQUE

Évaluation *a priori* de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France (volet 2)

Janvier 2020

LES ERREURS INNÉES DU MÉTABOLISME : DES MALADIES RARES, GRAVES MAIS PAS DE CONSENSUS SUR CELLES À DÉPISTER

Le terme « erreurs innées du métabolisme » (EIM) ne caractérise pas une maladie mais un groupe de maladies du métabolisme. Il s'agit de maladies rares, héréditaires, transmises le plus souvent selon un mode autosomique récessif. Il existe un nombre très important d'EIM, mais le cadre de cette saisine se restreint aux maladies du métabolisme intermédiaire, hors phénylcétonurie et déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD) : aminoacidopathies, aciduries organiques et anomalies de la bêta-oxydation mitochondriale. Bien que la prévalence individuelle de ces maladies soit faible (1 sur 10 000 à 1 100 000), leur prévalence collective et leur impact sur la morbidité et la mortalité constituent un problème de santé publique. Elles se manifestent cliniquement le plus souvent par des symptômes non spécifiques et le diagnostic clinique se fait généralement par exclusion. Les cas les plus graves peuvent mener au décès dans les premières semaines de vie. Dans d'autres cas, elles se manifestent par une décompensation métabolique pouvant entraîner des séquelles irréversibles (déficit intellectuel, troubles neurologiques, retard de croissance).

Un diagnostic précoce, instauré avant la survenue des symptômes cliniques, permet d'éviter des hospitalisations prolongées à visée diagnostique et, lorsqu'une intervention est décidée, d'améliorer le pronostic. En l'absence d'intervention précoce, les EIM entraînent des séquelles sévères. Cependant, il y a une incertitude sur la signification clinique de certaines de ces anomalies pour lesquelles il existe un grand nombre de variants génétiques avec des formes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques. En effet, si certaines EIM telle la phénylcétonurie (PCU) sont connues depuis plusieurs décennies, d'autres n'ont été décrites que très récemment et d'autres encore seront probablement découvertes dans le futur.

Le développement de la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) a révolutionné le paysage des programmes de dépistage néonatal (DNN) dans le monde entier. L'apport fondamental de la MS/MS est la possibilité de réaliser simultanément en quelques minutes sur de faibles quantités de prélèvement (comme une tache de sang déposé sur papier buvard) le repérage de nombreuses EIM. Cependant, au-delà de la PCU, il n'y a pas de consensus sur les maladies à inclure dans les programmes, actuellement très hétérogènes. En Europe, malgré des efforts d'harmonisation, le nombre et la nature des maladies métaboliques dépistées sont très variables aussi bien au niveau national qu'infranational.

LA NÉCESSITÉ DE CRITÈRES PRÉCIS POUR ÉCLAIRER LE CHOIX DES EIM À INTÉGRER DANS LE GROUPE DES MALADIES À DÉPISTER À LA NAISSANCE

Une révision des critères utilisés dans les programmes de dépistage européens et d'Amérique du Nord a été réalisée. La plupart des recommandations émises par les pays s'appuient sur les principes de Wilson et Jungner qui constituent un socle historique qui s'est complexifié avec le temps dans chaque pays, avec une adaptation au contexte de santé publique national, en fonction de l'évolution technologique, et avec l'évolution des opinions publiques sur les différents enjeux éthiques qui relèvent du DNN des maladies rares.

Même si les méthodes d'évaluation sont différentes, et que les programmes de DNN n'incluent pas exactement les mêmes pathologies, il existe une convergence des critères retenus car les réflexions portent en général sur les mêmes aspects : données épidémiologiques, performances des examens, enjeux éthiques, économiques, sociaux et organisationnels.

Cette révision a conclu que les critères utilisés par la HAS sont robustes, même si définis en 2004 par l'ex-Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES), ils sont toujours d'actualité et même plus exigeants que ceux de certains pays. Dans le cadre de maladies rares, il faut intégrer notamment la notion de bénéficiaire et de réduction de l'errance diagnostique. L'état de l'art des pratiques actuelles du DNN dans le monde montre le besoin de bien poser la problématique de chaque maladie en France d'après son contexte de santé publique.

UNE MÉTHODE D'ANALYSE MULTICRITÈRES POUR CHACUNE DES MALADIES DÉPISTÉES AVEC LES CONTRIBUTIONS D'UN GROUPE DE TRAVAIL ET D'UN PANEL D'EXPERTS ET STRUCTURÉE EN TROIS ÉTAPES

Devant la difficulté de se prononcer sur la pertinence de dépister chacune des maladies en procédant à une évaluation séquentielle maladie par maladie, il a été décidé, dans le cadre des présents travaux, de mettre en œuvre une démarche globale d'évaluation portant sur l'ensemble des maladies incluses dans le périmètre retenu, avec comme objectif d'aboutir à un choix des EIM qui pourraient être intégrées dans le programme national de DNN. Le travail ici proposé a reposé sur une démarche d'évaluation à la fois systématique (mobilisant les critères habituels d'évaluation d'un dépistage) et originale (étant donné le nombre de maladies évaluées et les modalités de consultations des experts), permettant de tenir compte des enjeux identifiés.

Pour ce faire, une méthode d'analyse décisionnelle multicritère a été mise en œuvre. Les critères d'évaluation déterminés par le chef de projet en lien avec le groupe de travail (GT) ont été transcrits sous forme de grille. Cette méthode a permis à un panel d'autres experts d'évaluer chaque EIM à l'aide d'un logigramme construit *ad hoc*, et, ensuite de les comparer entre elles. La présente recommandation est ainsi structurée autour de trois étapes.

La première étape de la démarche a consisté à déterminer les critères propres à l'évaluation des EIM. Ainsi, le GT a considéré que pouvaient être distingués des critères majeurs (la connaissance de l'histoire naturelle ; la gravité de la maladie ; l'efficacité du traitement ; le bénéfice individuel d'une intervention précoce ; et la fiabilité de l'examen de dépistage) et mineurs (l'incidence d'une maladie rare et l'impact organisationnel). Les notions de bénéficiaire (enfant) et de réduction de l'errance diagnostique ont été intégrées. Le chef de projet en lien avec les membres du GT a également examiné la pertinence, la non-redondance, l'indépendance et le pouvoir discriminant (entre les maladies) de chacun des critères potentiels et a déterminé la liste des critères pertinents.

La seconde étape a présenté l'état des connaissances et des pratiques pour chacune des 24 maladies examinées. Pour chacune d'entre elles, une fiche de synthèse a été réalisée par le chef de projet en charge de la recommandation, afin de documenter chacun des critères dans la mesure du possible. Ces fiches de synthèse ont été relues et validées par les membres du GT par sous-groupes de travail (aminoacidopathies, aciduries organiques et déficits de béta-oxydation).

Parallèlement, le chef de projet a proposé aux membres du GT une méthode *ad hoc* pour l'évaluation des maladies à dépister. Cette évaluation a consisté à développer une grille d'évaluation hiérarchisant/organisant les critères selon une suite logique. L'application de ce logigramme a permis de « retenir » ou pas les EIM examinées.

Lors d'une troisième étape, 35 experts (cliniciens et biochimistes/biologistes) ont noté chaque critère pour chaque EIM à l'aide de la grille d'évaluation et des synthèses bibliographiques produites à cet effet. Au final, en se fondant sur les fiches bibliographiques et les résultats du panel d'experts, le chef de projet en lien avec le GT en séance délibérative a abouti à une proposition d'EIM à intégrer au programme national du DNN pouvant être dépistées par MS/MS.

LES MALADIES RETENUES À L'ISSUE DE L'ÉVALUATION

Le GT a procédé à l'analyse puis a discuté les résultats du panel d'experts pour chacune des 24 EIM évaluées. L'analyse et la discussion ont tenu compte des cinq critères décisionnels majeurs, en considérant qu'il devait y avoir un consensus de plus de 85 % pour chaque critère pour que la maladie soit éligible.

Ainsi, trois catégories de maladies ont été définies (Tableau 1) : celles pouvant être proposées pour être incluses au programme de DNN (cible primaire), celles qui ne peuvent pas être proposées actuellement et méritent une réévaluation d'ici trois ans (en fonction de nouvelles données attendues), et celles dont les connaissances ne permettent pas de les proposer au programme national de DNN, les critères n'étant pas remplis à ce jour.

Tableau 1. Résultat de l'évaluation des maladies métaboliques : maladies proposées pour être intégrées au programme national de DNN, en plus de la PCU et du déficit en MCAD, et maladies non proposées.

Maladies	Aminoacidopathies	Aciduries organiques	Déficits de béta-oxydation
Proposées	HCY Homocystinurie MSUD Leucinose TYR1 Tyrosinémie type 1	GA-1 Acidurie glutarique de type 1 IVA Acidurie isovalérique	LCHAD déficit en déshydrogénase des hydroxyacyl-CoA de chaîne longue CUD déficit en captation de carnitine
Non proposées à réévaluer	CIT1 Citrullinémie type 1 OTC Ornithine transcarbamylase	PA Acidurie propionique MMA Ac. méthylmalonique	VLCAD déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à très longues chaînes
Non proposées	ASA Acidurie argininosuccinique ARG Argininémie	3MCC Méthylcrotonyl glycinurie HMG Ac. hydroxyméthylglutarique MCD Holocarboxylase Synthétase BKT β -cétotiolase	SCAD déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne courte CPT1 déficit en carnitine palmitoyl transférase I CPT2 déficit en carnitine palmitoyl transférase II CACT déficit en carnitine-acylcarnitine translocase MTP déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale MADD Déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénases

Lors du [volet 1](#) de cette recommandation, la HAS avait préconisé de réduire le nombre de laboratoires réalisant le DNN. En effet, l'analyse des maladies métaboliques par MS/MS nécessite une centralisation des examens dans un nombre limité de laboratoires équipés en MS/MS afin d'assurer l'acquisition et le maintien de l'expertise, ainsi que l'efficacité du processus. Cette réorganisation a été faite en fonction de critères démographiques, des compétences existantes et des réseaux de collaboration inter-régionaux. Elle a nécessité la réduction du nombre de laboratoires mais aussi l'équipement des 13 centres régionaux avec des machines de spectrométrie de masse dédiées à cet effet.

Parallèlement aux investissements matériels, l'extension du DNN nécessite une attention toute particulière sur divers aspects :

- **Aspects organisationnels** : il est indispensable de rappeler et d'insister sur un délai « idéal » de rendu de résultats strictement inférieur à 8 jours après la naissance. Pour rappel, le sang doit être prélevé entre 48-72 h de vie (ni plus tôt, ni plus tard). Les buvards doivent être transmis au centre dans les 24 h pour que le dépistage soit utile.
 - L'introduction et l'augmentation du nombre de pathologies dépistées par MS/MS va impacter l'organisation des centres de référence et de compétence en maladies héréditaires du métabolisme, notamment en termes de charge de travail et de gestion des contrôles de résultats. Il est également attendu un impact sur l'articulation avec les services cliniques pour garantir une prise en charge optimale et rapide des patients dépistés. Les processus de travail devront être clairement définis.
 - Les questions sur la conservation des données de MS/MS, pour une utilisation *a posteriori* à des fins diagnostiques, et sur la durée de leur stockage (infrastructure, confidentialité des données, protection des données) devront être clairement résolues en adéquation avec les normes en vigueur.
 - L'importance de documenter les antécédents familiaux, le mode de vie et les expositions notamment de la mère au moment de la naissance (alimentations, carences dues au régimes végétalien, prise d'antibiotiques) a été soulignée.
- **Aspects techniques** : une définition des marqueurs biochimiques et des valeurs seuils pour chaque EIM devra être réalisée. Cet axe de travail ne rentre pas dans le cadre de la présente recommandation mais doit être mentionné. Un rappel sur les précautions à prendre vis-à-vis des prématurés (notamment déficit de captation en carnitine (CUD) à faire à la sortie de la maternité en même temps que l'hyperplasie congénitale) ou en cas de situations de carence de carnitine (nécessité de refaire les analyses après supplémentation) devra être fait. La mise en place du dépistage néonatal de chaque erreur du métabolisme, tout comme le déficit en MCAD, nécessite le développement et l'utilisation d'un algorithme de dépistage, visant à obtenir un diagnostic présomptif pourvu d'un degré de certitude le plus élevé possible à partir du premier échantillon et une confirmation (ou infirmation) du diagnostic dans les délais les plus brefs. Un tel dépistage nécessite également l'adoption d'un protocole standardisé de prise en charge des cas dépistés et des cas positifs.
- **Aspects professionnels** : le renforcement des collaborations entre les biologistes et les cliniciens est impératif. L'introduction des EIM dans le programme du DNN va amener à une meilleure connaissance des maladies, à l'organisation de la prise en charge par les cliniciens, imposant la rédaction des protocoles nationaux de soins (PNDS) en priorité pour chaque pathologie retenue lors de cette évaluation. Le Réseau de périnatalité va devoir anticiper l'information qui pourrait être délivrée au stade prénatal ; le périmètre des formations devra être élargi.
 - La formation de personnels capables d'utiliser les machines, d'interpréter les résultats et d'assurer les investigations nécessaires à la confirmation des examens positifs, est impérative au bon déroulement du programme. L'extension du DNN implique que l'ensemble des professionnels qui interviennent dans la prise en charge aient été formés.
- **Aspects relatifs à l'information des publics** : il faudra prévoir deux moments distincts d'information des familles et des professionnels de santé impliqués autour de la naissance sur la nature de ces nouvelles maladies qui seront dépistées.
 - Le premier concerne toutes les familles dont les enfants seront dépistés. L'élargissement du dépistage à de nouvelles maladies risque d'augmenter la difficulté de transmettre efficacement une information complexe aux parents sous contrainte d'un temps limité disponible pour la dispenser. D'après la littérature et l'avis du groupe de travail, les jours suivant la naissance ne constituent pas le meilleur moment pour fournir l'information aux parents sur la réalisation d'examens biologiques recommandés pour le dépistage de maladies rares à partir d'une goutte de sang. Il conviendrait de la délivrer, en plus, au cours du troisième trimestre de la grossesse, d'une part pour éviter les refus, d'autre part pour diminuer l'anxiété au moment d'un éventuel rappel dont ils n'auraient jamais entendu parler auparavant. L'importance de donner l'information au cours de la grossesse avait été aussi soulignée lors du [volet 1](#) (1) et est mentionné dans l'[arrêté du 28 février 2018](#) (2).

- Le second moment d'information concernera les familles dont les enfants seront touchés par ces maladies. Des fiches d'information du public et des professionnels de santé devront être réalisées pour accompagner le dispositif d'annonce. Il est prévu que les fiches bibliographiques produites dans le cadre de cette expertise soient utilisées pour la mise à jour ou la création de fiches Orphanet.

SUIVI DU PROGRAMME

Un programme de dépistage doit inclure un plan de gestion et de contrôle du programme et un ensemble de standards d'assurance qualité reconnus par la communauté médicale. Par ailleurs, les critères et les indicateurs d'évaluation doivent être validés, en nombre limité, et choisis dès l'étape d'évaluation *a priori* sur la base de données probantes.

En cohérence avec l'[arrêté du 28 février 2018](#) (2), des évaluations régulières avec des indicateurs bien définis permettront de faire un suivi prospectif des maladies introduites au programme de DNN au niveau national et par territoire (le taux de participation, le taux de rappel pour résultat anormal, la prévalence (et la distribution des différentes mutations), la valeur prédictive positive, le nombre de faux positifs, de faux négatifs, le nombre de cas avérés, le moment du prélèvement en jours après la naissance, le moment du résultat rendu au pédiatre, le délai de rencontre avec la famille, le délai de prise en charge, le taux de suivi, les résultats cliniques (évolution clinique, complications, décès), coût global et par EIM, etc.). Cette liste n'est pas exhaustive, d'autres indicateurs pouvant être définis en fonction d'objectifs spécifiques du programme.

La participation des laboratoires à des programmes d'assurance qualité et à des collaborations internationales est essentielle à l'optimisation de la sensibilité et de la spécificité de l'examen et de l'algorithme de dépistage. Il est important qu'un système d'assurance qualité soit également mis en place pour les autres composantes du programme de dépistage (information, diagnostique, suivi et prise en charge, évaluation). Un système de suivi et d'évaluation comprend le suivi de routine et les diverses formes d'évaluation, à savoir celles s'appliquant aux structures, aux processus, aux résultats et aux impacts. Le recueil des données statistiques de routine permet essentiellement d'évaluer la structure et les processus et dans une moindre mesure, certains résultats. Le recueil de données statistiques de routine devra être étendu aux informations pertinentes au dépistage des déficits dépistés par MS/MS et intégré dans le système d'information informatisé. Il est important de disposer d'une politique d'archivage et d'utilisation possible ultérieure des échantillons (buvards) dans des conditions assurant la protection de la vie privée de l'individu et de la famille.

Il est en outre très important d'évaluer l'impact du DNN, en particulier l'impact à long-terme, et de mesurer les effets positifs et les effets négatifs du programme. Ceci implique de pouvoir comparer l'évolution clinique des enfants dépistés à celle des enfants diagnostiqués sur la base de symptômes cliniques. L'évaluation de l'impact du dépistage devra faire appel à des études observationnelles. Ceci nécessite la mise en place de registres contenant des informations sur le suivi des patients diagnostiqués par dépistage et sur la base de symptômes cliniques. La mise en place d'études sur les maladies rares à l'échelle internationale est importante car elle permet d'augmenter la puissance statistique des études. L'évaluation d'aspects spécifiques comme par exemple l'impact des faux positifs nécessite la mise en place d'études *ad hoc*.

Une veille scientifique active ainsi que le suivi et l'évaluation du programme du DNN permettront d'évaluer l'opportunité d'élargir ce dépistage à de nouvelles maladies. C'est dans cette perspective que le GT a proposé la réévaluation de cinq maladies (CIT1, OTC, PA, MMA et VLCAD) dans les trois ans, si des nouvelles données le permettent.

Messages principaux

■ Erreurs innées du métabolisme à dépister par MS/MS

- LA HAS recommande d'élargir aux déficits TYR-1, HCY, MSUD, GA-1, IVA, LCHAD, et CUD, le DNN en population générale en France. Ce dépistage implique nécessairement l'utilisation de la technologie de MS/MS.

■ Modalités de mise en œuvre

- La HAS recommande que soient utilisés des algorithmes validés de dépistage pour chaque EIM recommandé ainsi qu'un schéma de prise en charge standardisé des cas de déficits « TYR-1, HCY, MSUD, GA-1, IVA, LCHAD et CUD » dépistés.
- La HAS recommande que le dépistage de TYR-1 prévoie l'utilisation de succinylacétone comme marqueur afin de réduire le nombre de faux positifs.
- La HAS recommande que le dépistage de HCY prévoie l'utilisation de tHCy comme test de deuxième intention afin de réduire le nombre de faux positifs.
- La HAS recommande aux maternités de transmettre les cartons/buvards de prélèvement sanguin aux centres régionaux de dépistage néonatal (CRDNN) dans les 24h (y compris les weekends et les jours fériés), ceci afin d'optimiser le rendu des résultats.
- La HAS recommande que la proposition d'élargissement du DNN soit accompagnée d'une formation de l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans le DNN. Cette formation devra porter tant sur les aspects techniques que sur les aspects relationnels, en particulier sur la délivrance de l'information.
- La HAS recommande qu'une première information sur le DNN soit donnée aux parents pendant la grossesse, au cours des consultations prénatales du troisième trimestre.
- La HAS recommande que soit développé du matériel d'information adapté aux différents publics, y compris les parents et les futurs parents, les professionnels de santé impliqués dans le DNN et la prise en charge des malades dépistés, les patients et leurs familles ainsi que le public en général.
- La HAS recommande l'adéquation de moyens humains et financiers suffisants dédiés à la mise en œuvre et au suivi de ce dépistage.

■ Suivi et évaluation

- La HAS rappelle l'importance des indicateurs signalés dans l'annexe I de l'arrêté du 28 février 2018, dont le respect permettra d'évaluer le délai d'obtention du prélèvement, le délai de son acheminement, sa qualité, le délai de réalisation des examens biologiques de dépistage, le délai de rendu du résultat, les résultats du DNN, la prévalence des nouvelles maladies dépistées ici recommandées, la performance de l'examen (faux positifs, VPP, faux négatifs), etc.
- La HAS souligne la nécessité de favoriser la mise en œuvre de projets de recherche cliniques/épidémiologiques notamment à partir des données collectées et l'importance de leurs évaluations. Dans ce cadre, elle rappelle le rôle central de la commission d'épidémiologie du Centre National de Coordination du Dépistage Néonatal (CNCDNN).



Ce document présente les points essentiels des recommandations de santé publique
« Évaluation *a priori* de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme
par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France ».

Ces recommandations et l'argumentaire scientifique sont consultables dans leur intégralité sur www.has-sante.fr