

Le dépistage néonatal (DNN) : état d'avancement, difficultés rencontrées et projets

Plan Stratégique FILNEMUS 5 ans, AXE 1 : Diagnostic et prise en charge,
Action n°7

Pour le groupe de travail DNN AFM / FILNEMUS

Christian Cottet, Isabelle Desguerre

ACTION n° 7 : Accélérer la réflexion et le déploiement du dépistage néonatal (DNN) en population générale

(Responsables : C Cottet et I Desguerre)

Extrait plan stratégique FILNEMUS (janvier 2019)

« Des maladies neuromusculaires jusqu'ici incurables ont accédé à des thérapeutiques et d'autres vont bientôt suivre. Toutes les études récentes montrent que ces thérapies innovantes sont plus efficaces si elles sont administrées tôt voire en pré-symptomatique. L'amyotrophie spinale infantile (SMA) est la plus avancée avec un traitement sous AMM, plusieurs autres, dont la thérapie génique, en essais cliniques, et trois essais d'administration en pré-symptomatique. Ceci fait du dépistage néonatal un enjeu majeur de santé publique »

ACTION n° 7 : Accélérer la réflexion et le déploiement du dépistage néonatal (DNN) en population générale *(Responsables : C Cottet et I Desguerre)*

Missions du groupe de travail :

- a) définir les conditions et la faisabilité du dépistage néonatal de la SMA, en proposant, le cas échéant, une expérience pilote en utilisant des outils de biologie moléculaire.
- b) un travail approfondi sur la pertinence de mettre en place le DNN dans la myopathie de Duchenne et d'autres maladies pédiatriques graves dans le cadre de la lutte contre l'errance diagnostique et de l'amélioration du conseil génétique donné aux familles.
- c) de recenser de manière exhaustive les maladies neuromusculaires et mitochondriales pour lesquelles un dépistage néonatal aurait un impact sur la prise en charge des patients et serait réalisable.

IMPACTS ATTENDUS

Mise en place d'une expérience pilote au niveau régional et national

Les acteurs : le groupe de travail

Cliniciens neuro-pédiatres ou neurologues : Shahram ATTARIAN ; Claude CANCES ; Brigitte CHABROL ; Isabelle DESGUERRE ; Caroline ESPIL ; Vincent LAUGEL ;

Généticiens : Séverine DRUNAT ; Didier LACOMBE ; France LETURCQ ; Judith MELKI ; Elisabeth OLLAGNON ;

Psychologue : Marcela GARGIULO ;

STAFF FILNEMUS : Annamaria MOLON

AFM-TELETHON : Carole ANDRE ; Christian COTTET ; Christophe DUGUET ; François LAMY ; Anne-Claude LEVOYER ; Jean-François MALATERRE ; Laetitia OUIILLADE ; Marie Christine OUIILLADE ; Sandrine SEGOVIA-KUENY ;

Experts auditionnés : Michel POLAK ; Isabelle SERMET ; Frédéric HUET ;

Un sous-groupe de travail : dépistage néonatale de la SMA

Cliniciens neuro-pédiatres ou neurologues : Claude CANCES ; Caroline ESPIL ; Vincent LAUGEL ;

Généticiens : Séverine DRUNAT ; Didier LACOMBE ; Judith MELKI

AFM-TELETHON : Carole ANDRE ; Christian COTTET ; Anne-Claude LEVOYER ; Laetitia OUIILLADE ; Sandrine SEGOVIA-KUENY ;

Un sous-groupe de travail : dépistage néonatale de la DMD (en constitution)

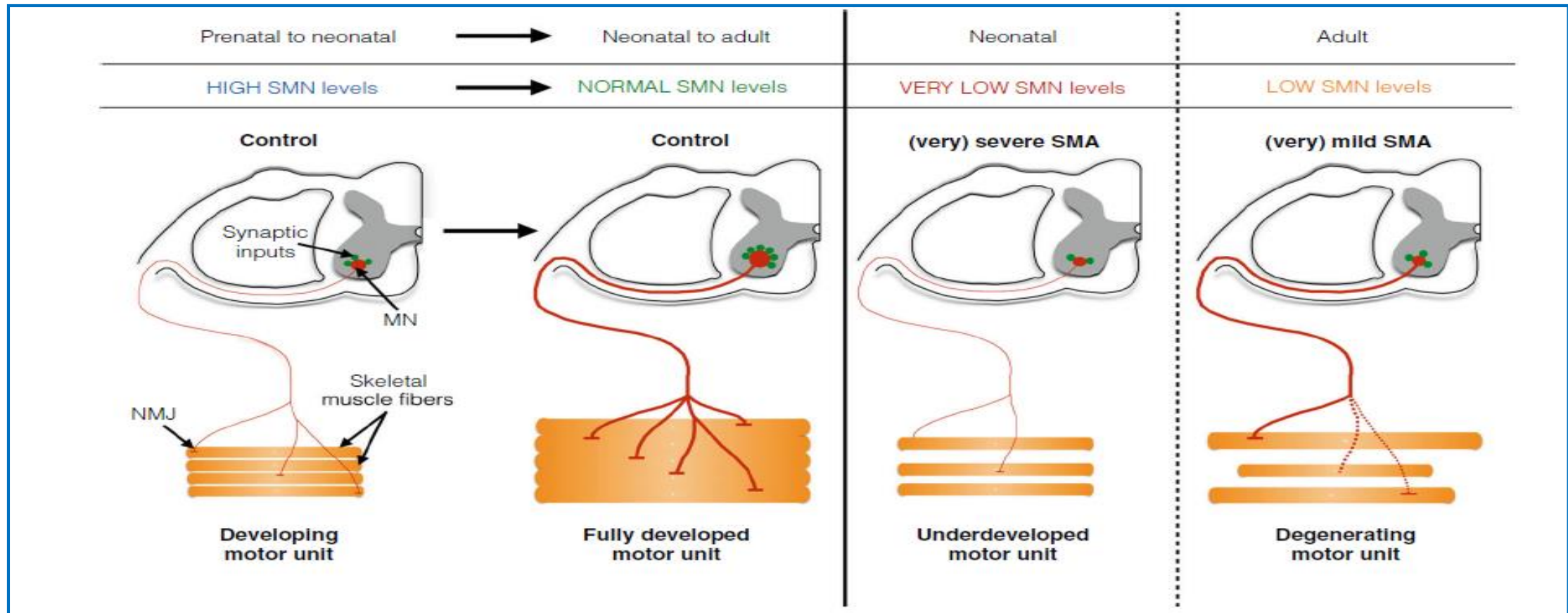
Isabelle Desguerre, France Leturcq ; François Lamy ; Jean-François Malaterre ; ...

Amyotrophie spinale : la révolution médicale

- ✓ SMA, une maladie pionnière pour le progrès thérapeutique et de nouveaux challenges
- ✓ Hier, une maladie incurable, vers une maladie que l'on sait prendre en charge et traiter
- ✓ De nouveaux phenotypes après traitement
- ✓ Parmi les nouveaux challenges : positionner les traitements innovants dans leur meilleure fenêtre d'efficacité thérapeutique

Spinal Muscular Atrophy Therapeutics: Where do we Stand?

Constantin d'Ydewalle • Charlotte J. Sumner



Thoracic circumference: A new outcome measure in spinal muscular atrophy type 1?

Juliette Ropars^{a,b,*}, Christine Barnerias^c, Marie Hully^c, Delphine Chabalier^c,
Sylviane Peudenier^a, Audrey Barzic^a, Pierrick Cros^a, Isabelle Desguerre^c

^aService de pédiatrie, CHRU de Brest, 2 Avenue Foch, 29609 Brest, France

^bLaboratoire de Traitement de l'Information Médicale INSERM U1101, Brest, France

^cHôpital Necker Enfants Malades, APHP, Paris

Received 5 October 2018; received in revised form 20 December 2018; accepted 10 March 2019

Table 2

TC/HC ratio in infants with SMA 1 and time till death.

TC/HC	Number of values	Time from final visit till death (months)		
		Mean (SD)	Minimum	Maximum
>0.95	11	4.51 (3.74)	0.6	11.4
0.9–0.95	17	2.88 (2.44)	0.3	9.56
0.85–0.9	18	3.34 (2.09)	0.4	7.99
<0.85	11	1.33 (0.79)	0.01	2.47

SD, standard deviation; HC, head circumference; TC, thoracic circumference.
The available data were analyzed (57 visits).

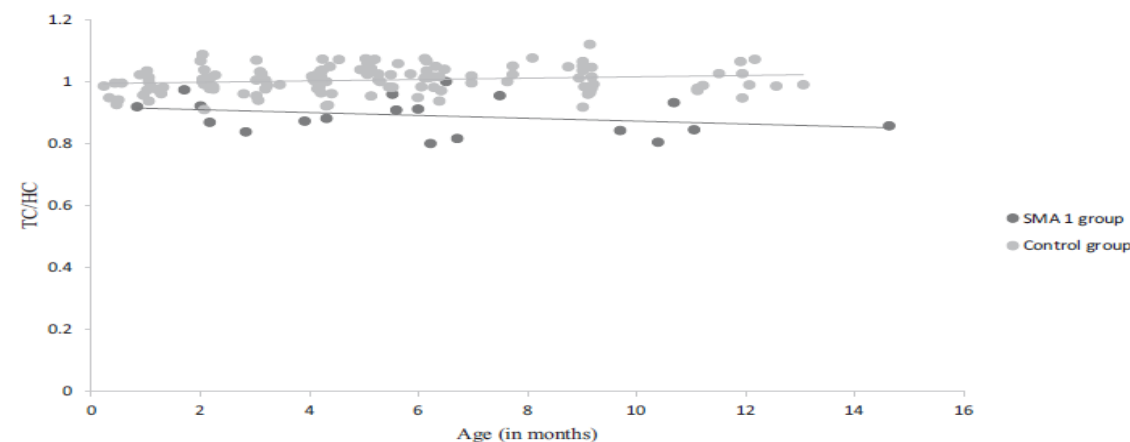
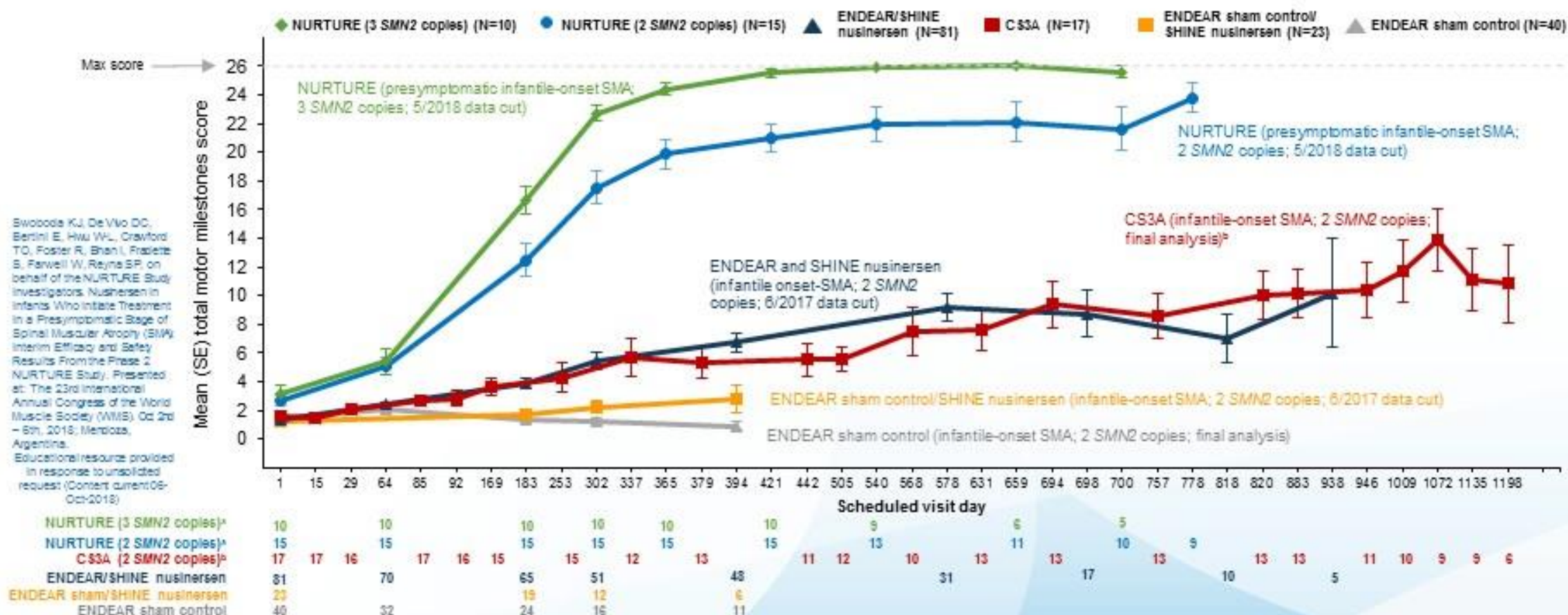


Fig. 1. TC/HC ratio as a function of age in each group.
Age is presented on the X-axis and the HC/TC value on the Y-axis. Grey represents control infants and black represents infants with SMA1.
Trend lines are presented in each group.

HINE Motor Milestone Scores Over Time Across Studies

- The greatest improvements in HINE Section 2 total motor milestone scores were observed in infants treated with nusinersen in the presymptomatic stage of SMA



NURTURE study interim analysis data cutoff date: May 15, 2018; ENDEAR-SHINE integrated analysis data cutoff date: June 30, 2017. ^aHINE Section 2 was assessed in NURTURE participants up until the Day 778 study visit. ^bCS3A end-of-study data for the cohort of infants with 2 SMN2 copies. ENDEAR participants with 2 SMN2 copies in the intention-to-treat population. ENDEAR data were windowed into intervals based on time from baseline. For each study, n=5 are plotted.

Amyotrophie spinale : la révolution médicale

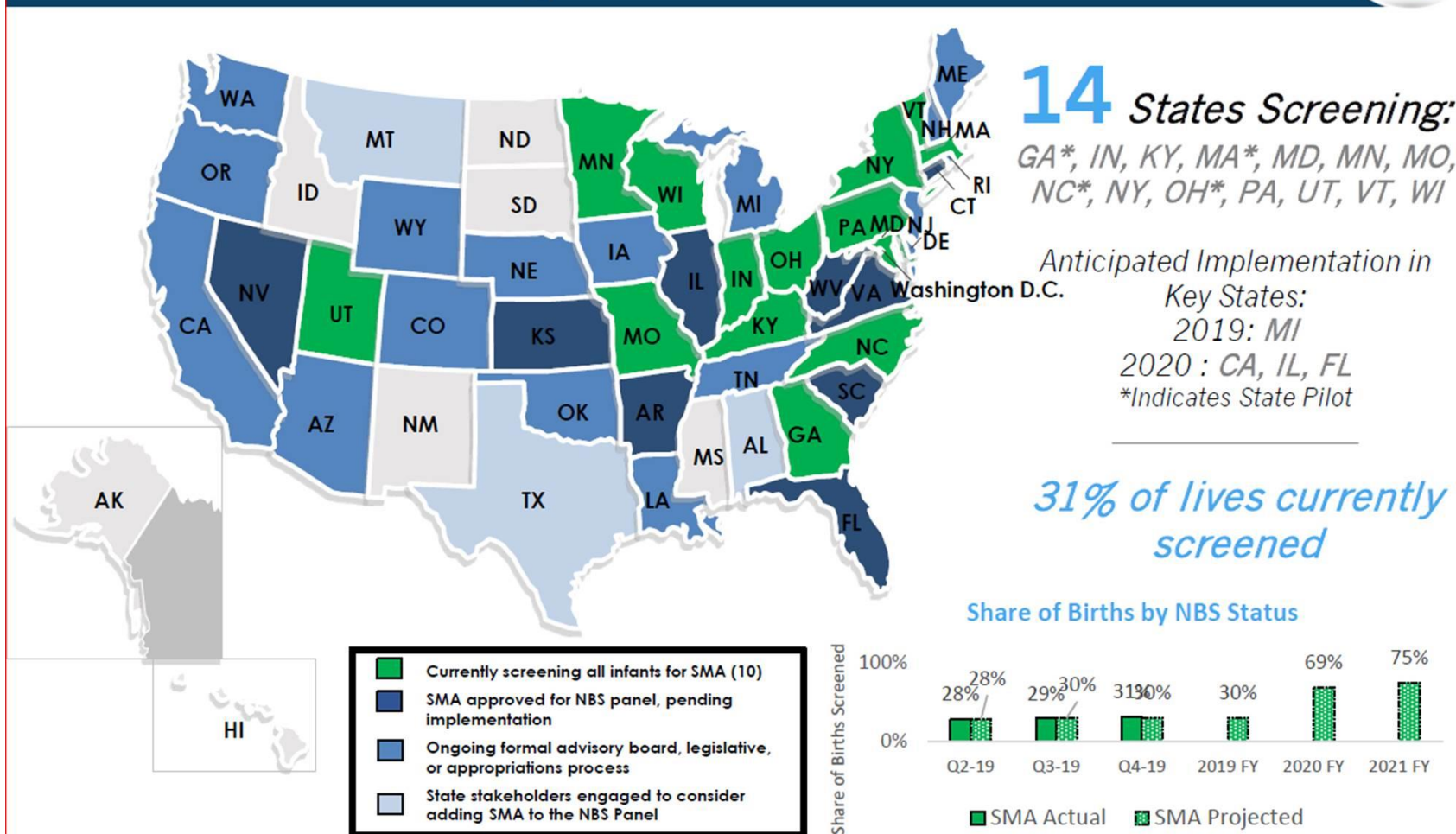
- ✓ Ces nouvelles et puissantes thérapeutiques agissent sur le mécanisme causale de la maladie.
- ✓ Des outils d'une médecine préventive qui agissent avec le maximum d'efficacité dans les premiers stades ou mieux, **avant que la maladie ne se soit déclarée.**
- ✓ Cette vision, qui se fonde sur les mécanismes d'action, est maintenant corroborée par des résultats d'essais cliniques.
- ✓ Nous devons prévenir la mort précoce du motoneurone pour vaincre la maladie.
- ✓ Et cela doit être fait dès la naissance, pour garder en vie le stock de motoneurones qui malheureusement ne se renouvelle pas.
- ✓ La SMA doit être dépistée dès la naissance pour traiter au plus tôt, avant que les symptômes, non réversibles, apparaissent ; avant que la maladie ne dégrade le corps irréversiblement.

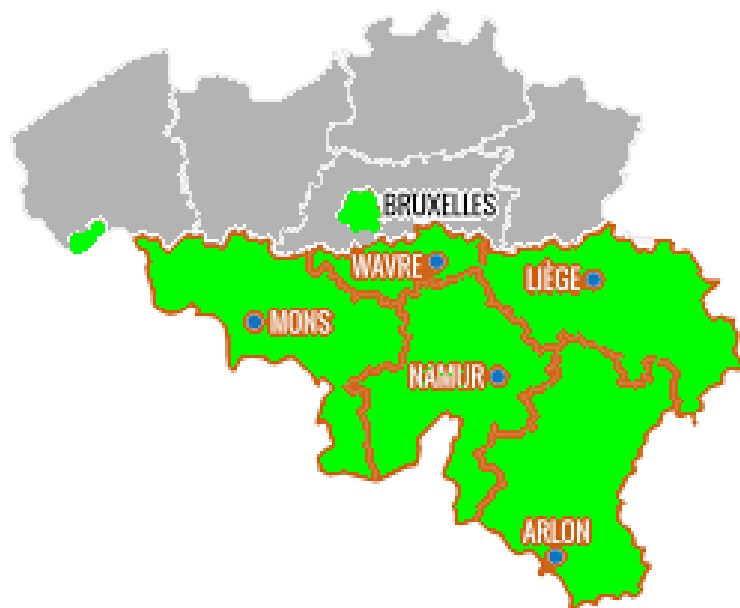
Le programme français de dépistage néonatal : peut mieux faire...

- ✓ La France n'est pas la première de la classe dans le champ du dépistage néonatal...
- ✓ Des programmes pilotes de dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale sont déjà à l'œuvre :
 - Aux Etats-Unis, Taiwan, Australie
 - En Belgique, Allemagne, Italie
 - D'autres sont en préparation en Espagne et dans d'autres pays européens
- ✓ Il faut rattraper le retard pris par la France dans le domaine du dépistage néonatal. Mais pas uniquement sur les maladies du métabolisme ou les déficits immunitaires.
- ✓ Pour l'amyotrophie spinale comme pour d'autres maladies, c'est aussi une urgence vitale.
- ✓ Deux propositions du sous-groupe SMA :
 - ✓ dans le Sud-Ouest, autour de Bordeaux,
 - ✓ dans le Nord-Est autour de Strasbourg,
 - ✓ dont les périmètres géographiques doivent être encore précisés mais probablement en cohérence avec les périmètres des Centre Régionaux de Dépistage Néonatal de ces régions.

Newborn Screening Update

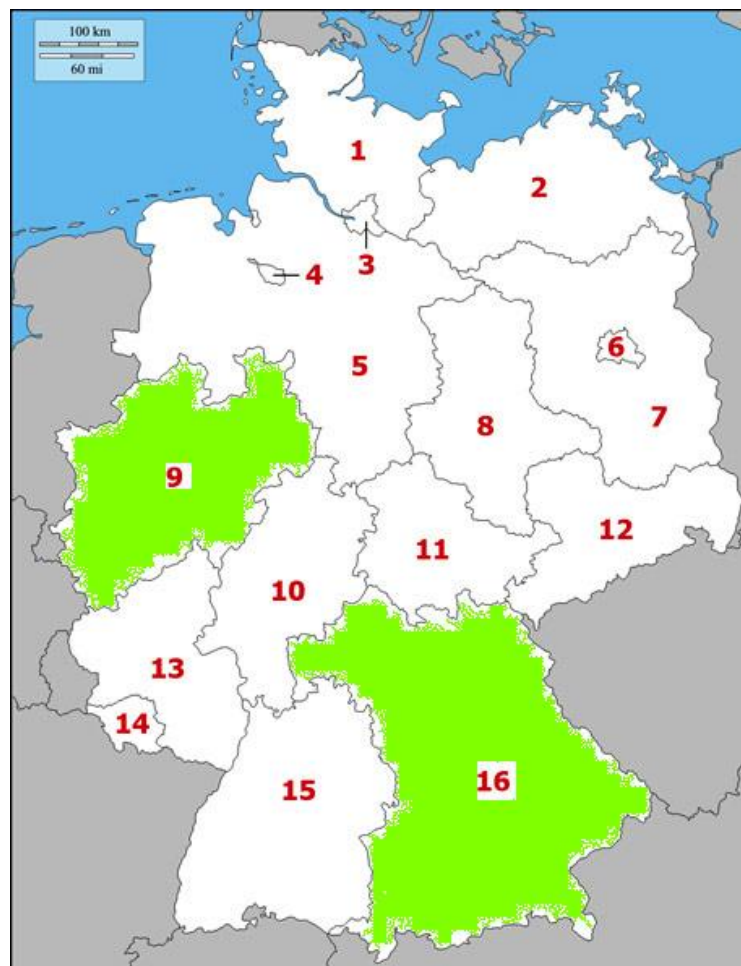
Q3 2019 Review





Belgium

04/12/2019



Germany

Dépistage néonatal des maladies neuromusculaires



Italy

13

Le programme français de dépistage néonatal : peut mieux faire...

- ✓ La France n'est pas la première de la classe dans le champ du dépistage néonatal...
- ✓ Des programmes pilotes de dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale sont déjà à l'œuvre :
 - Aux Etats-Unis, Taiwan, Australie
 - En Belgique, Allemagne, Italie
 - D'autres sont en préparation en Espagne et dans d'autres pays européens
- ✓ Il faut rattraper le retard pris par la France dans le domaine du dépistage néonatal. Mais pas uniquement sur les maladies du métabolisme ou les déficits immunitaires.
- ✓ Pour l'amyotrophie spinale comme pour d'autres maladies, c'est aussi une urgence vitale.
- ✓ Deux propositions de programmes pilotes du sous-groupe SMA :
 - ✓ dans le Sud-Ouest, autour de Bordeaux,
 - ✓ dans le Nord-Est autour de Strasbourg,
 - ✓ dont les périmètres géographiques doivent être encore précisés mais probablement en cohérence avec les périmètres des Centres Régionaux de Dépistage Néonatal de ces régions.

Besoin de changer d'outil : De la biochimie au dépistage génétique

- ✓ Le traceur biologique pertinent pour le dépistage de la sma à la naissance est la recherche de la double délétion de l'exon 7 du gene SMN1.
- ✓ Cette pratique n'est pas aujourd'hui inscrite dans le programme français de dépistage néonatal, les seuls outils utilisés sont des analyses biochimiques (en première intention) ...
- ✓ De quoi s'agit-il : aujourd'hui la recherche d'une caractéristique génétique d'une personne est très encadrée par le code de santé publique : « *Préalablement à la réalisation d'un examen des caractéristiques génétiques d'une personne, le médecin prescripteur informe celle-ci des risques qu'un silence ferait courir aux membres de sa famille potentiellement concernés si une anomalie génétique grave dont les conséquences sont susceptibles de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins était diagnostiquée. Il prévoit avec elle, dans un document écrit ... les modalités de l'information destinée aux membres de la famille potentiellement concernés afin d'en préparer l'éventuelle transmission* »

Nécessité de faire évoluer le cadre légal français pour déployer un dépistage génétique

- ✓ Le cadre légal, adapté pour le diagnostic, ne peut être appliqué en situation de dépistage neonatal.
- ✓ Une telle procédure serait inutilement lourde pour le système de santé et créerait de l'angoisse chez 740,000 jeunes couples de parents chaque année en France.
- ✓ Il est nécessaire de modifier le code de santé publique en simplifiant les conditions de mise en oeuvre du dépistage génétique.
- ✓ Pour autant il ne s'agit pas d'examiner l'ensemble du génome des bébés mais très simplement de rechercher certaines mutations génétiques spécifiques de maladies rares et mortelles telles la SMA.
- ✓ lorsque le moment sera venu de la généralisation de ce dépistage, la loi devra être adaptée pour simplifier les conditions de son implementation.

Les questions en cours de traitement au sein du sous-groupe SMA

- ✓ Choisir une méthode pour rechercher la mutation
- ✓ Rechercher la mutation homozygote et uniquement elle, et ne pas identifier, ni communiquer, le statut des hétérozygotes
- ✓ Quel traitement pré-symptomatique ?
- ✓ Définir une attitude thérapeutique en fonction du statut génétique du bébé dépisté
- ✓ Questionnement pour les bébés présymptomatiques qui n'ont qu'une copie SMN2
- ✓ Questionnement pour ceux qui ont 4 copies et plus, pour lesquelles la maladie, statistiquement, apparaîtra plus tardivement, mais il y a des exceptions de formes gravissimes malgré un nombre de copies SMN2 important ?
- ✓ Enfin les pilotes devront démontrer la faisabilité d'un tel dépistage pour 740 000 bébés chaque année, dans un rapport coût / bénéfice acceptable

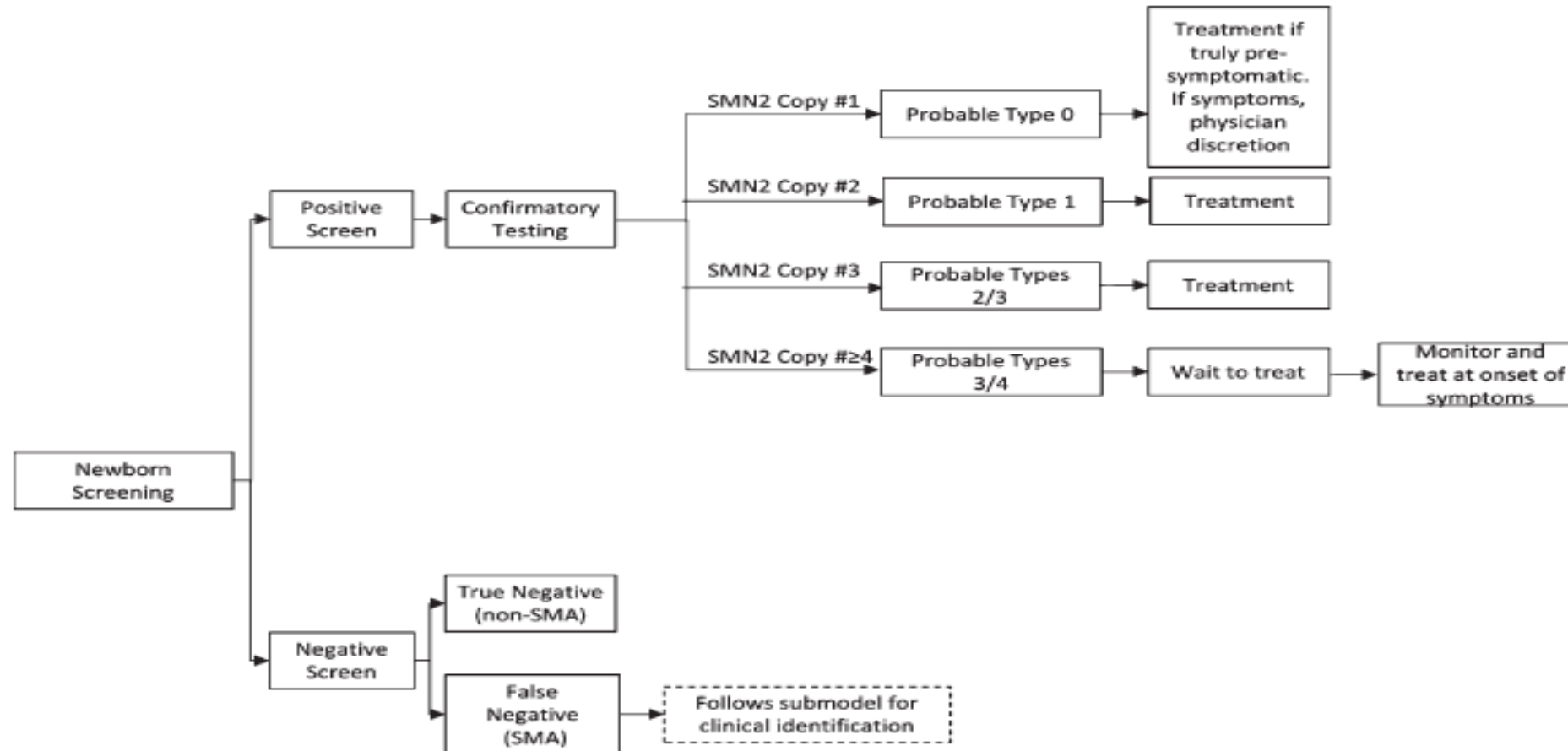
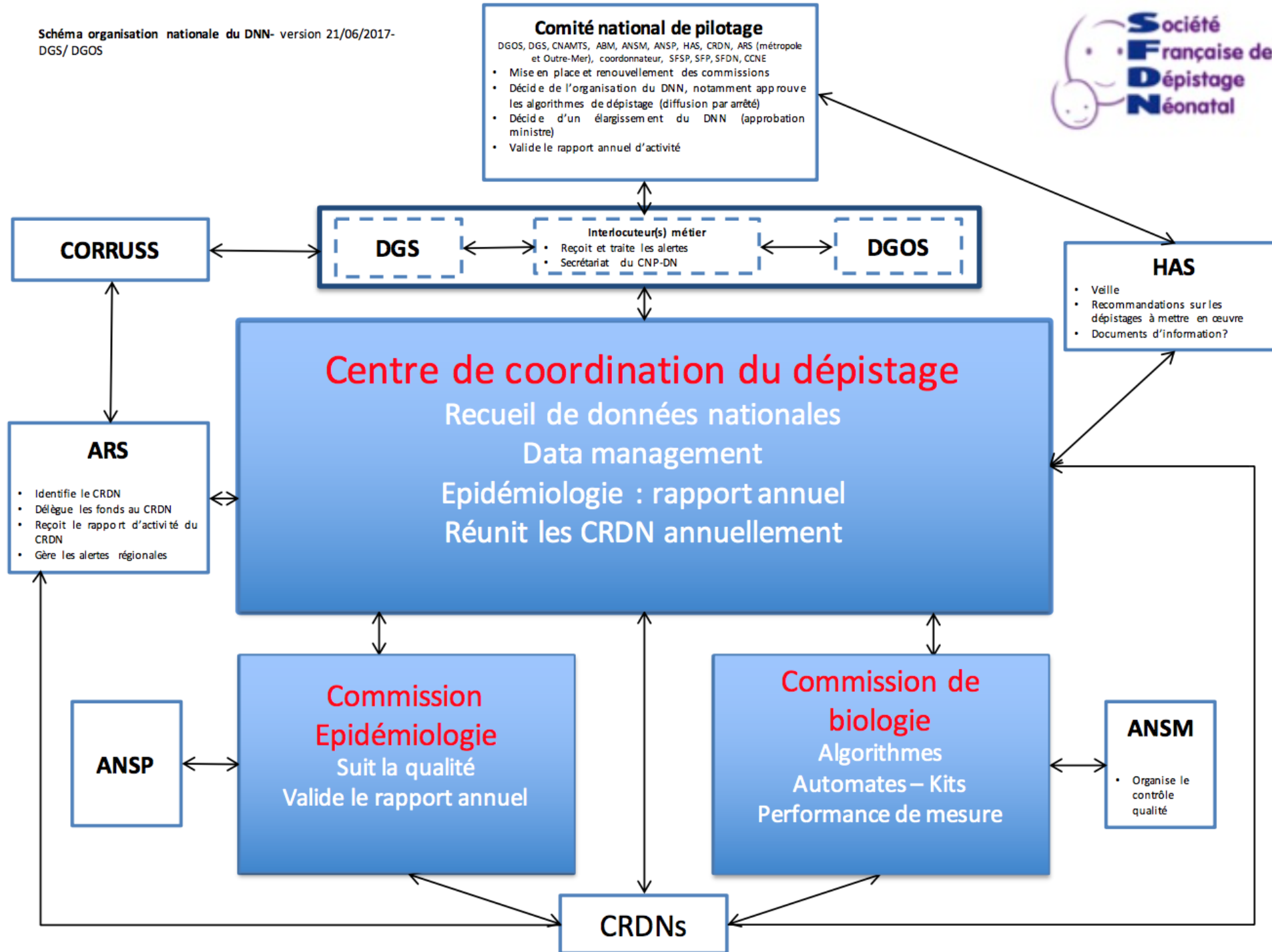
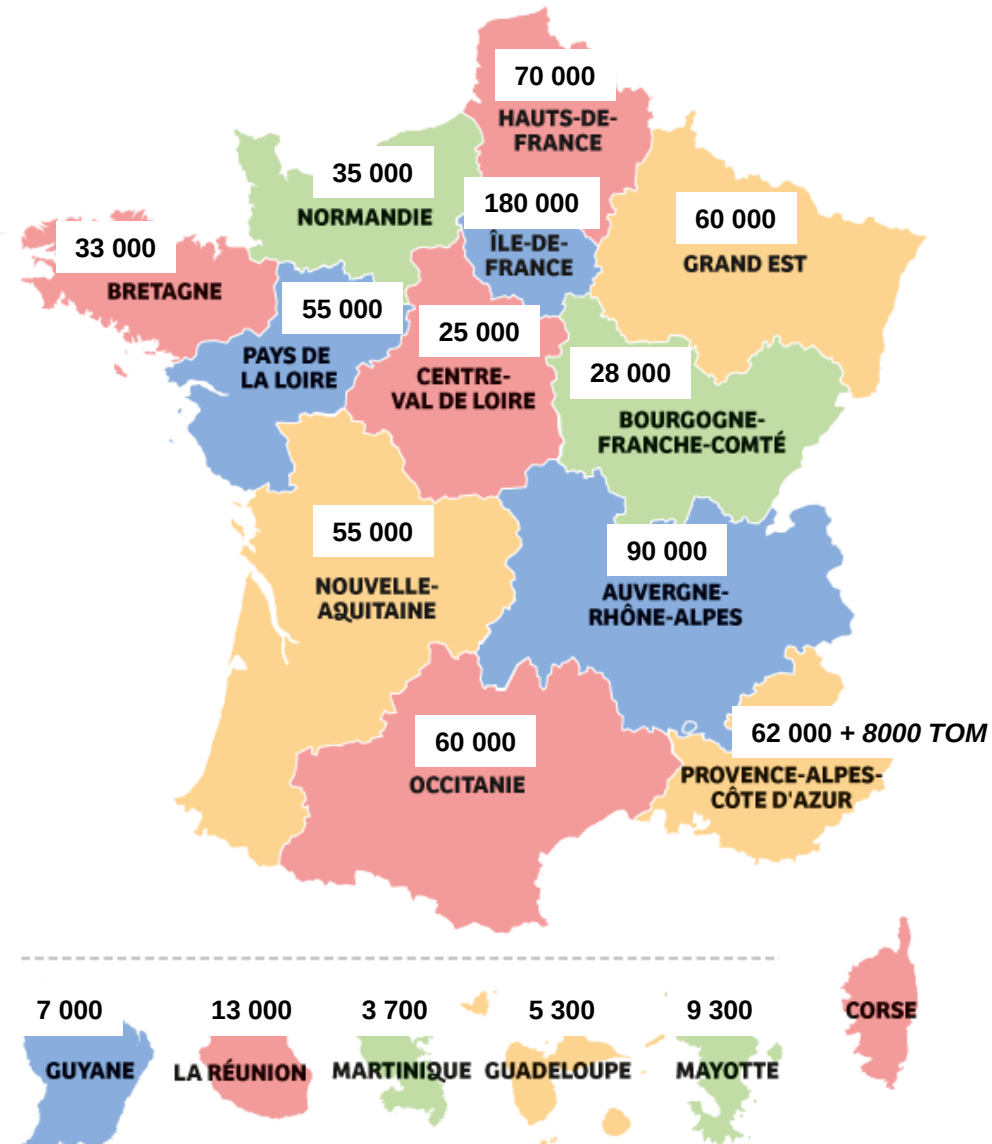


fig. 1. SMA Newborn Screening Treatment Schematic for SMN-Up-Regulating Therapy. SMA=spinal muscular atrophy; SMN=survival motor neuron.



Répartition des naissances / Région

Données 2016 = 790 000 NN



- Accessibilité équivalente à tous les nouveau-nés d'une juridiction
- Les conséquences fonctionnelles de chaque anomalie génomique détectable doivent être connues et disponibles (variant normal ou pathologique)
- Limitation aux maladies spécifiques de la période néonatale et traitable durant l'enfance
- Dépistage limité aux maladies permettant un diagnostic fiable, bénéficiant d'un protocole thérapeutique
- Les techniques actuelles de dépistage ne devront être remplacées que lorsque la NGS aura montré une meilleure sensibilité et spécificité
- **Notre capacité actuelle à interpréter les variants génomiques ne permet pas aujourd'hui l'utilisation de la NGS en matière de dépistage**

Limitations et complexité

- Algorithme décisionnel sur le plan génétique
 - Identifier les labos de BM sur le territoire et augmenter leur capacité technique qui pourront assurer 800.000 prélèvements/an
 - Choisir une méthode fiable, que les homozygotes
 - Problème du nombre de copies
- Chemin du soin
 - Information prébuvard? Infos dans les carnet de santé?
 - Information post résultat + relai neuropédiatrique
 - RCP pour choix de traitement? Choix financier, régional, médical
 - Encadrement **psychologique de l'annonce**, des possibilités de traitements
- Evaluation et suivi
 - Concerne environ 120 cas par an toutes formes confondues sur l'ensemble du territoire
 - Des pratiques/ des moyens: site pilotes?
 - Des enfants inclus dans une base de données dans le cadre de la filière

Et la Myopathie de Duchenne ?

- ✓ Pas de thérapeutique de rupture disponible mais « work in progress ... »
- ✓ Arguments controversés de l'accès au conseil génétique et de limitation de l'errance diagnostique !
- ✓ Le dépistage ne serait pas génétique, donc ne soulève pas les mêmes questions
- ✓ Mais une mesure de CPK élevées n'est pas spécifique de la DMD
- ✓ Si CPK élevées, renouveler le dosage de CPK après un mois ?
- ✓ Pour les CPK élevées confirmées : Panel de gènes en deuxième intention ? Gene de la dystrophine ? Lesquels ?
- ✓ **L'accompagnement psychologique +++**
 - ✓ le statut des transmettrices
 - ✓ Le délai d'apparition de la maladie avec un intervalle libre de 1 an à 50 ans !!!
- ✓ Des thérapeutiques disponibles ou pas ... selon les maladies...
- ✓ Une alternative serait le dépistage génétique spécifique en première intention ?
- ✓ Une anticipation du progrès thérapeutique ? **Il est urgent de se poser les bonnes questions**
- ✓ **Et le sous-groupe DNN DMD recrute !!! Voir Isabelle et France**

Conclusion prospective : une révolution thérapeutique qui appelle un profond changement dans les approches de santé publique

- ✓ Aujourd'hui l'amyotrophie spinale infantile conjugue toutes les conditions pour avancer vers le dépistage génétique.
- ✓ Dans les trois ans c'est plus de 40 thérapies géniques qui sont annoncées par les autorités de santé.
- ✓ Nous ne sommes qu'au début d'une révolution médicale et le dépistage génétique va probablement s'imposer.
- ✓ L'espoir, c'est la souffrance que l'on pourra, sinon éviter, a minima atténuer, par une attitude préventive, dès la naissance.

Merci...

Contacts : ccottet@afm-telethon.fr
isabelle.desguerre@aphp.fr