



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Evaluation des maladies à inclure dans le programme national du dépistage néonatal

Andrea Lasserre
SEESP

4 février 2020 – Journée Dépistage de Maladies Héréditaires du Métabolisme 2020, Paris

Contexte (1)

Le dépistage néonatal (DNN) est une intervention de santé publique visant à détecter dès la naissance certaines maladies rares mais graves, et à mettre en œuvre, avant l'apparition de symptômes, des mesures appropriées afin d'éviter ou de limiter les conséquences négatives de ces maladies sur la santé des enfants.

En France, ce dépistage fait l'objet d'un programme national.

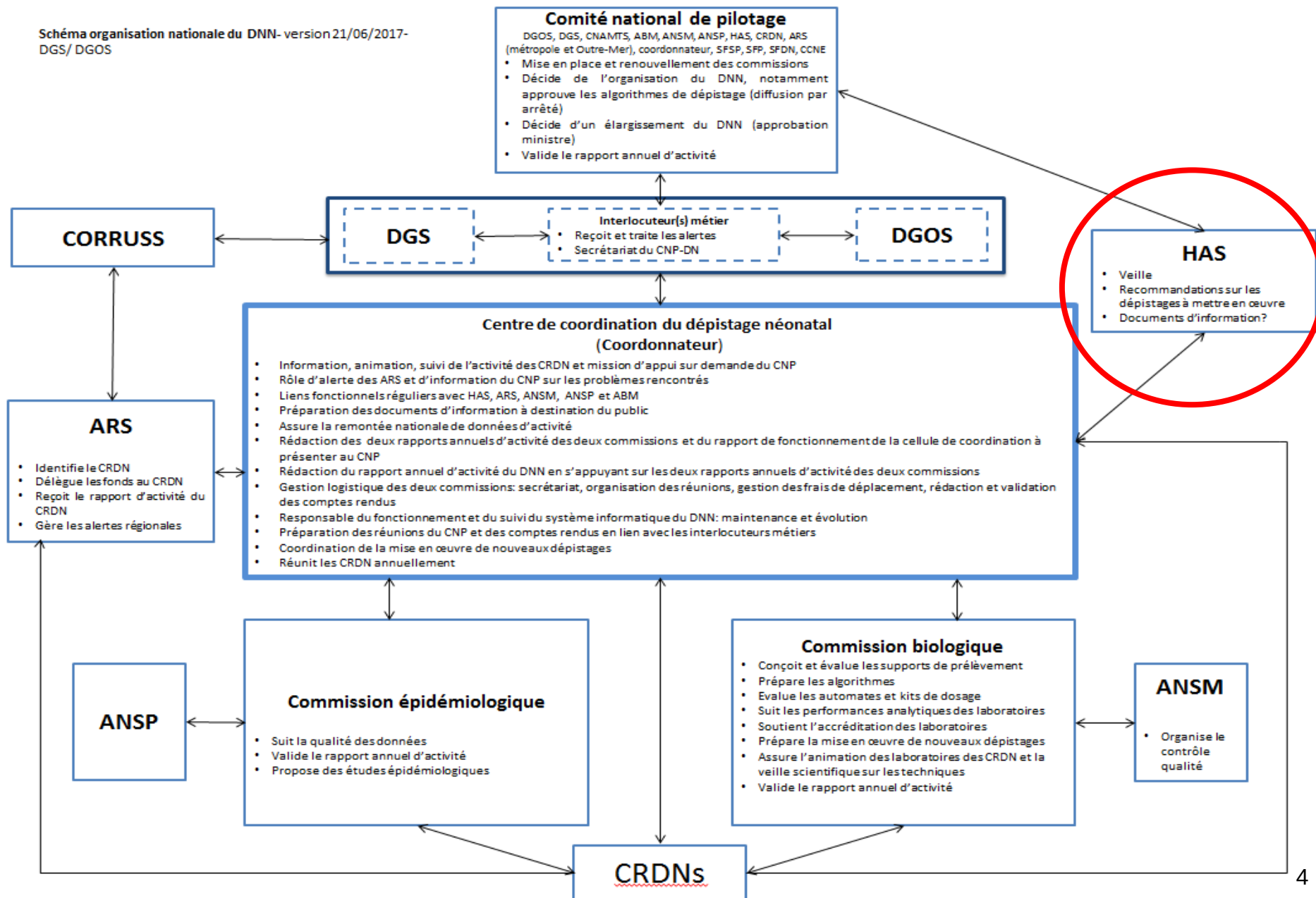
Contexte (2)

Le programme national est mis en œuvre sous l'égide du Ministère de la santé, avec un comité national de pilotage (CNP DN), un centre national de coordination du dépistage néonatal adossé au CHU de Tours (CNCNDN), et des Centres Régionaux de Dépistage Néonatal (CRDN), en lien avec les maternités et les ARS.

Les missions, et l'organisation sont précisées dans un arrêté du code de la santé publique du 28 février 2018.

Contexte (3)

Schéma organisation nationale du DNN- version 21/06/2017-
DGS/ DGOS



PLAN NATIONAL MALADIES RARES 2018-2022

Partager l'innovation,
un diagnostic et un traitement
pour chacun


maladies rares



Axe 2 – **Faire évoluer le DNN** et les diagnostics prénatal et préimplantatoire pour permettre des diagnostics plus précoces

Action 2.2 : Accélérer la mise en place de nouveaux dépistages néonataux

- **Veille sur le périmètre du programme de DNN** : dans le cadre de la réorganisation du DNN, la HAS assurera désormais en permanence une activité de veille sur les DNN en expérimentation ou en perspective en France ou à l'étranger ou bien déjà réalisés à l'étranger, permettant d'anticiper au mieux l'évaluation de nouveaux dépistages. Cette veille est dès à présent en cours d'organisation au sein de la HAS ;
- **Actualisation par la HAS des critères permettant de recommander la mise en œuvre de nouveaux DNN** : la HAS débutera en 2018 une réflexion méthodologique sur les critères et le déroulement de l'évaluation lui permettant de rendre un avis sur la mise en œuvre d'un nouveau DNN. Une comparaison avec les méthodes et les critères utilisés à l'international sera réalisée ;
- **Recours à des examens génétiques (panels de gènes ciblés) en remplacement des examens de biologie classique dans le cadre du DNN** : l'évaluation des examens biologiques fait partie de l'évaluation préalable d'un DNN menée par la HAS, en association avec l'ABM en tant que de besoin. Le recours à des examens génétiques sera évalué par la HAS dans le cadre de sa mission réglementaire et dans le cadre méthodologique actualisé qu'elle aura défini

Les missions principales de la HAS

**Évaluer les
produits de santé**

**Produire des
recommandations**

**Mesurer et
améliorer la
qualité des soins
et la sécurité des
patients**



**Améliorer la qualité des soins de santé et des services sociaux
pour servir les intérêts individuels et collectifs**

Programme de travail à la HAS

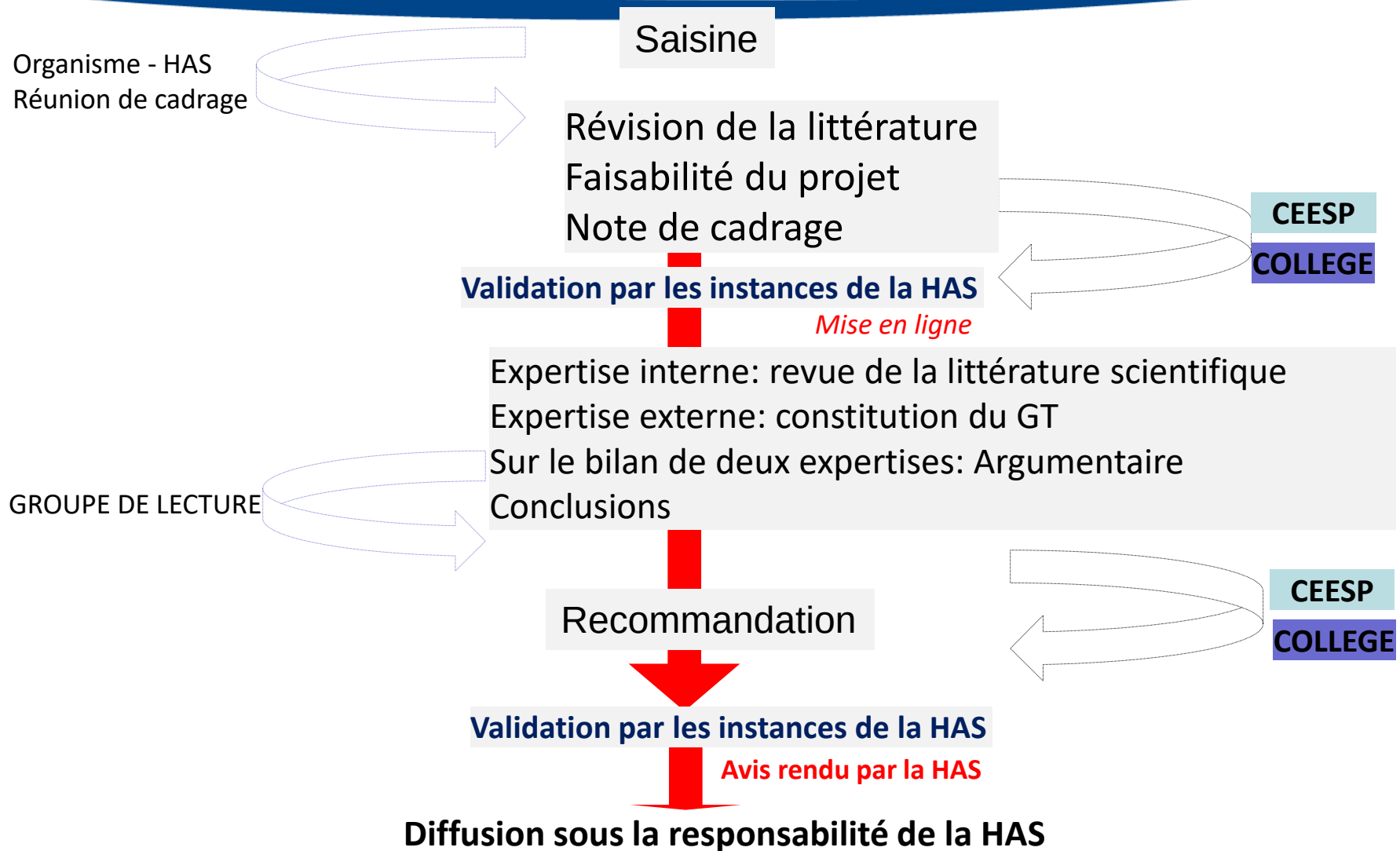
- Le programme de travail de la HAS est défini chaque année en concertation avec le ministère des affaires sociales et de la santé et la caisse nationale d'assurance maladie.
- Les demandes d'inscription au programme de travail émanent des organismes habilités à solliciter la HAS¹.
- Celles sélectionnées sont inscrites au programme de travail, après validation par le Collège.
- Le programme de travail est susceptible d'évoluer en fonction des priorités liées à l'actualité

Le processus des recommandations en santé publique



L'évaluation des actions de santé publique constitue une aide à la décision publique :
elle consiste à réunir les arguments permettant de juger de l'opportunité de mettre en place ces actions et permet d'en préciser les modalités.
Cette évaluation précise, à partir des connaissances disponibles, les bénéfices, les risques et l'efficacité des actions évaluées.

Méthode d'élaboration d'une recommandation en santé publique



Expertise interne

Une fois la note de cadrage validée

- Le service documentation prépare la stratégie et effectue la recherche documentaire
- Le chef de projet analyse les données disponibles selon les standards méthodologiques en vigueur (littérature, registres, cohortes, etc.), et rédige l'argumentaire
- Le chef de projet identifie les sociétés savantes pertinentes ainsi que les experts concernés par la thématique et les invite à participer au groupe de travail (GT) et/ou au groupe de lecture (GL).

Procédures mises en place à la HAS

Sélection des experts

- Réponse aux sollicitations et appels à candidatures
- Examen des déclarations d'intérêts des experts candidats par le comité de validation des déclarations d'intérêts (CVDI)

Grille d'analyse des intérêts déclarés

- Distinction intérêts majeurs / autres intérêts
 - Prise en compte de l'ancienneté du lien
 - Prise en compte du caractère ponctuel ou régulier du lien
- **L'identification d'un lien d'intérêt majeur au regard d'une expertise donnée conduit la HAS à exclure la participation de cet expert**

Concernant les GT du DNN

Le CVDI a exclu les experts (liens d'intérêt « **majeurs ») :**

- faisant partie du Comité National de Pilotage du Dépistage Néonatal
- travaillant sur certains tests biologiques de DNN ou ayant reçu un financement par des entreprises commercialisant des machines impliquées dans les test évalués, et/ou des kits de dépistage
- Participant dans le bureau/présidence d'une association de malades

Expertise externe: le groupe de travail

- **Groupe de travail pluridisciplinaire**
- **Quel rôle pour le groupe de travail ?**
 - Commentaires sur l'argumentaire
 - Etat de l'art – état des pratiques
 - Etudes françaises en cours, compléments de bibliographie
 - ⇒ **Par son expertise, le GT contribue à la cohérence entre l'argumentaire scientifique et la pratique et exprime son avis sur les questions d'évaluation**
- **Quels engagements ?**
 - Contribution en tant que *intuitu personae*
 - Déclaration des conflits d'intérêts
 - Engagement de **confidentialité** jusqu'à la publication des recommandations



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

Méthodologie du travail

1. Benchmark sur les critères d'évaluation

Benchmark: les critères

- Les critères de Wilson et Jungner constituent toujours un socle « historique » adapté au DNN.
- Ils ont évolué dans chaque pays pour être précisés et adaptés à leur contexte de santé publique
- En France, les critères décrits dans le guide méthodologique de la HAS (ANAES 2004) pour conduire le dépistage sont toujours d'actualité
- Reste cependant à replacer dans le contexte du DNN des maladies rares, les notions d'incidence de la maladie, de bénéficiaires, et d'errance diagnostique

Critères retenus pour évaluer les maladies

Dans le cadre de l'évaluation, qui vise des maladies rares :

Critères Majeurs :

- connaissance de l'histoire naturelle
- gravité de la maladie
- efficacité du traitement/prise en charge
- bénéfice individuel d'une intervention précoce
- fiabilité du test de dépistage
- dépistage en temps utile

Critères Mineurs :

- incidence de la maladie et,
- l'impact organisationnel.

Notion du bénéficiaire

En France, réflexion lors de la recommandation MCAD, 2011 Et des expertises en cours

- Le DNN doit viser en premier lieu l'intérêt du nouveau-né.
- L'intérêt des familles, celui des professionnels de santé et celui de la société sont, dans l'ensemble, d'une importance secondaire.
- Les bénéfices sont d'abord liés à la santé. Ils doivent être substantiels et clairement établis par une réduction de la morbi-mortalité.
- Les bénéfices peuvent également être « indirects » (par exemple en évitant l'errance diagnostique).

Les critères d'évaluation déterminés ont été transcrits sous forme de grille.

Méthodologie du travail



2. Evaluation des maladies

Erreurs innées du métabolisme évaluées

Aminoacidopathies	Aciduries organiques	Déficit en β -oxydation des acides gras
1. Homocystinurie 2. Leucinose 3. Tyrosinémie type I 4. Citrullinémie type I 5. Ac. argininosuccinique 6. Argininémie 7. Ornithine transcarbamylase	1. Acidurie Isovalérique 2. Glutarique de type I 3. Méthylcrotonyl glycinurie 4. Hydroxyméthylglutarique 5. Déficit en β-cétotiolase 6. Holocarboxylase Synthétase 7. Acidémie Propionique 8. Acidémie Méthylmalonique	1. Protéine trifonctionnelle mitochondriale 2. Déficit acides gras à chaîne longue 3. Déficit acides gras à chaîne très longue 4. Déficit acides gras à chaîne courte 5. Déficit en carnitine palmitoyl transférase I 6. Déficit en carnitine palmitoyl transférase II 7. Déficit de captation de la carnitine 8. Déficit carnitine-acylcarnitine translocase 9. Déficit Multiple Acyl-CoA déshydrogénase

Evaluation des EIM

Analyse multicritères

- Difficulté d'une approche d'évaluation séquentielle de chaque maladie se prononcer
- Mise en œuvre d'une démarche globale d'évaluation portant sur l'ensemble des maladies, pour définir les EIM qui pourraient être intégrées dans le programme national de DNN.

Réalisation d'une :

évaluation systématique (application des critères définis) **et,**

originale (approche générique et modalités de mobilisation des experts) permettant de tenir compte des enjeux identifiés.

Etat de connaissances et des pratiques pour chaque EIM

- Etablissement d'une fiche de synthèse par maladie documentant chaque critère (revue de la littérature, recommandations à l'étranger en suivant le benchmark)

Etat de connaissances et des pratiques pour chaque EIM

Trame des fiches

Descriptif de la maladie								
Définition			voie métabolique, âge d'apparition					
Epidémiologie			données européens					
Histoire naturelle			importance de la maladie, évolution					
Avantage préventif								
Traitement								
Nature du traitement			Prise en charge, si possible différence avec ou sans dépistage néonatal					
Efficacité du traitement			Si évaluation disponible					
Dépistage								
Test 1ère intention			Marqueurs MS/MS					
Test 2ème intention			Marqueurs MS/MS					
Dépistage concomitant								
Dépistage en temps utile								
Faux Positifs/négatifs			Si décrits					
Investigation diagnostique			Tests complémentaires (biochimie, analyses moléculaires)					
Performance de la MS-MS pour cette maladie								
Auteurs (Pays, année)	Nouveaux nés (n)	Moment du prélèvement jours	Marqueurs 1 ^{er} test	Cas détectés (n)	Marqueurs 2 nd test	Faux Pos. (n)	Cas détectés (n)	Sensibilité Spécificité VPP

Etat de connaissances et des pratiques pour chaque EIM

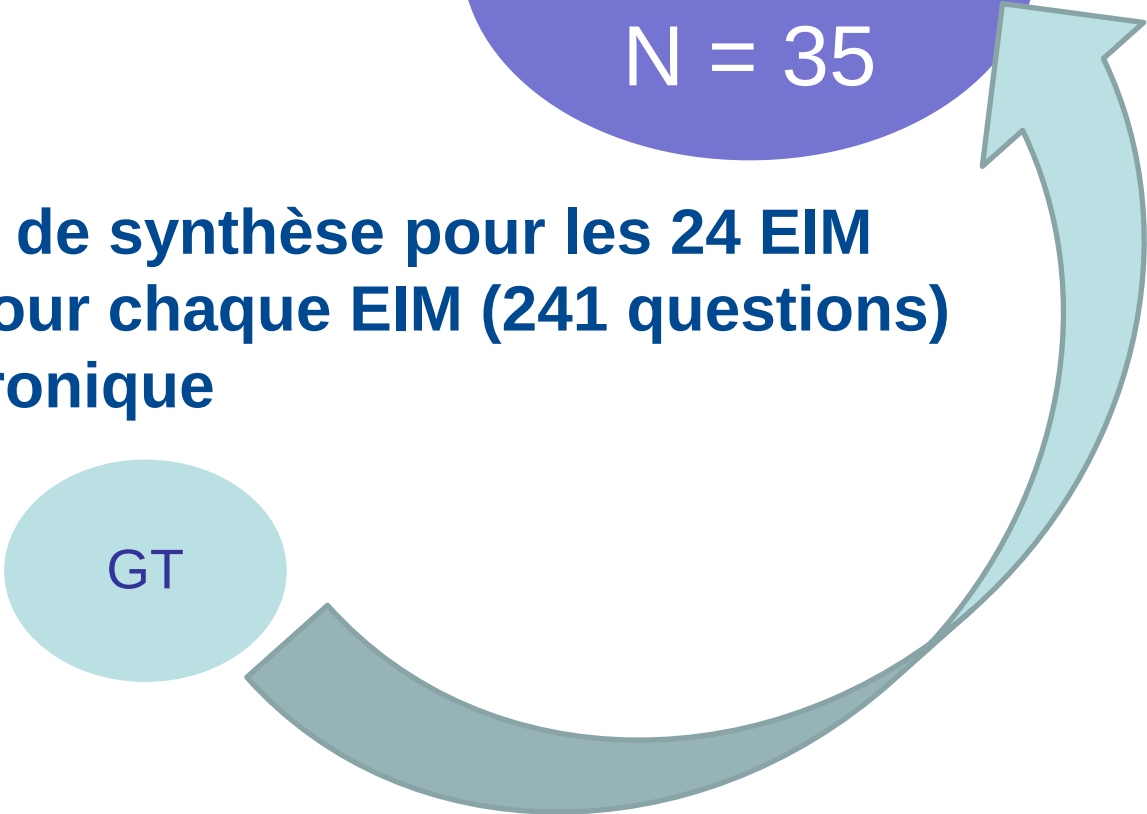
- Adoption des fiches de synthèse par les membres du GT par sous-groupes de travail (aminoacidopathies, aciduries organiques et déficits de bêta-oxydation).

Sollicitation du panel d'experts

Panel
d'experts
N = 35

- Document de synthèse pour les 24 EIM
- La grille pour chaque EIM (241 questions)
- Lien électronique

GT



Grille d'évaluation envoyée aux experts

Histoire naturelle

☐ peu connue ☐ moyennement connue ☐ bien connue

Gravité de la maladie

☐ pas grave ☐ grave ☐ très grave

Efficacité du traitement

☐ non démontrée ☐ prévient quelques conséquences
☐ prévient beaucoup de conséquences ☐ prévient toutes les formes négatives

Bénéfice individuel de l'intervention précoce

☐ non démontré ☐ partiellement établi ☐ clairement établi

Fiabilité du test par MS/MS

☐ absence de marqueur ☐ marqueur peu sensible/peu spécifique
☐ marqueur sensible/spécifique

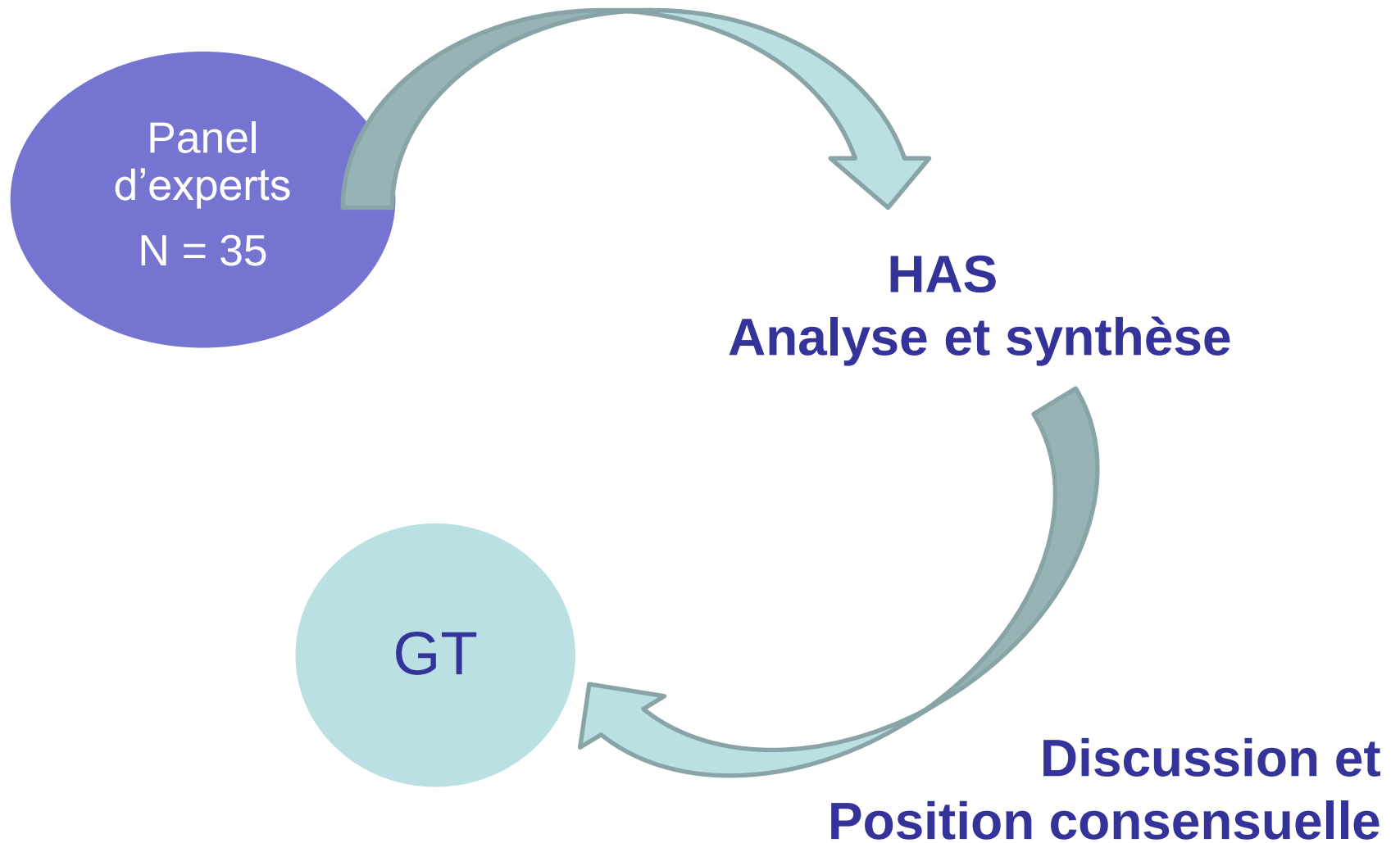
Information en temps utile

☐ maladie apparaît brutalement avant 7 j dans la majorité des cas
☐ maladie apparaît entre 7 et 28 j dans la plupart des cas
☐ maladie apparaît presque toujours après 28 j

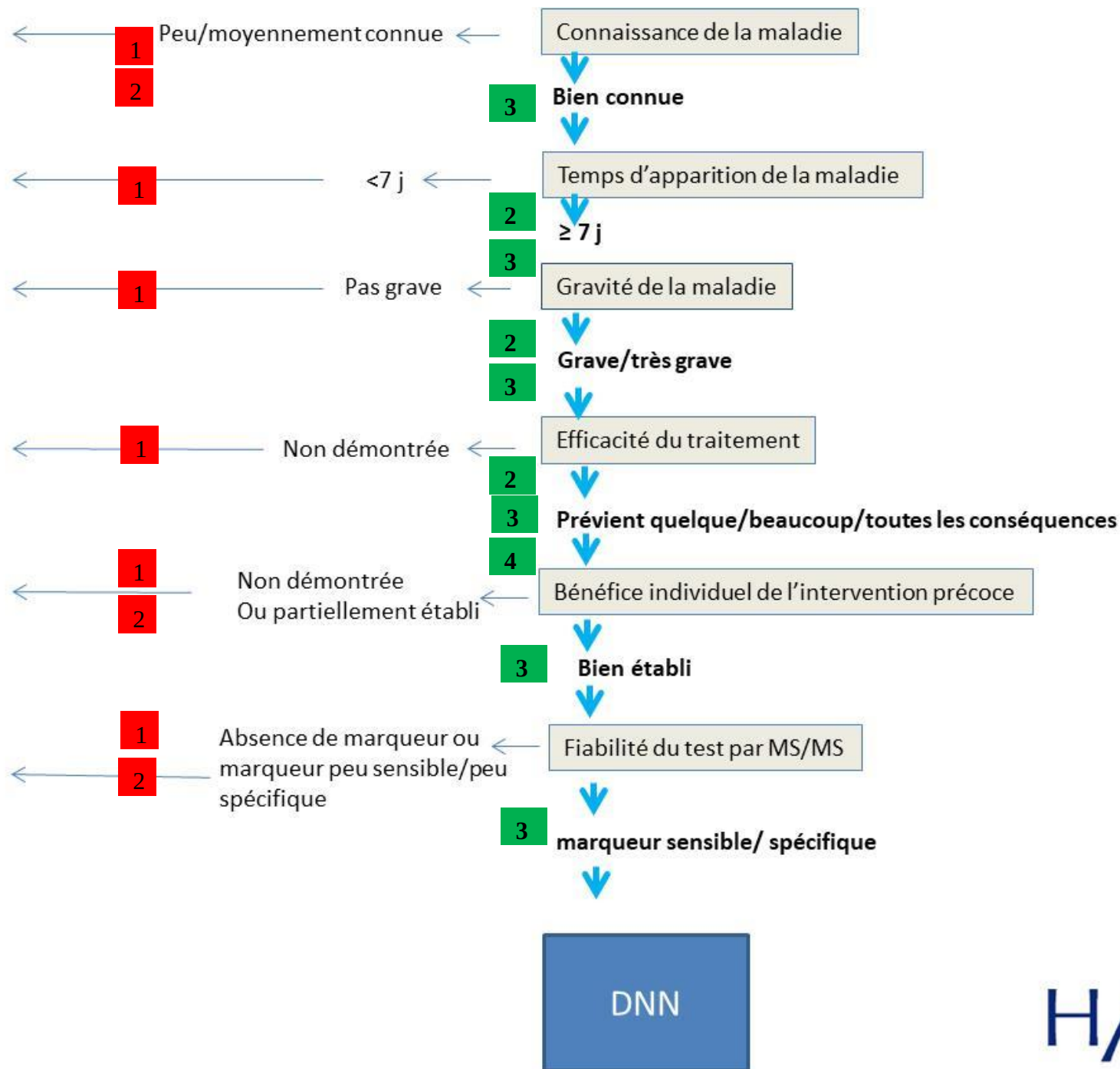
Seriez-vous favorable à l'inclusion de cette EIM ? Entourez un chiffre

(pas favorable) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 (très favorable)

Restitution du panel d'experts



exclusion



EIM proposées au DNN

EIM	Aminoacidopathies	Aciduries organiques	Déficits de bêta-oxydation
Proposées	HCY MSUD TYR-1	GA-1 IVA	LCHAD CUD
<i>Non proposées à réévaluer</i>	<i>CIT I OTC</i>	<i>PA MMA</i>	<i>VLCAD</i>
Non proposées	ASA ARG	3MCC HMG MCD BKT	SCAD CPT-I CPT-II CACT MTP MADD



Des modalités opérationnelles de mise en œuvre du dépistage pour les maladies recommandées ont été discutées et proposées en GT

Messages principaux

➤ Erreurs innées du métabolisme à dépister par MS/MS

1. L'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

2. 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.
3. La HAS recommande que le dépistage de TYR-1 prévoie l'utilisation de succinylacétone comme marqueur afin de réduire le nombre de faux positifs.
4. 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.
5. La HAS recommande aux maternités de transmettre les cartons/buvards de prélèvement sanguin aux CRDN dans les 24h (y compris les weekends et les jours fériés), ceci afin d'optimiser le rendu des résultats.

Messages principaux (2)

➤ Modalités de mise en œuvre (suite)

6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. La HAS recommande l'adéquation de moyens humains et financiers suffisants dédiés à la mise en œuvre et au suivi de ce dépistage.

Messages principaux (3)

➤ Suivi et évaluation

10. 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),
11. La HAS souligne la nécessité de favoriser la mise en œuvre de projets de recherche clinique/épidémiologiques notamment à partir de 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).

Pour aller plus loin

RECOMMANDATION EN SANTE PUBLIQUE

Evaluation *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)

Document en cours de relecture orthographique et typographique

22 Janvier 2020

Synthèse:

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-01/synthese_dnn_eim.pdf

Argumentaire complet:

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-01/rapport_dnn_eim.pdf

Perspectives

Convention de partenariat CNCDDN – HAS

Livrables en 2019

1. Feuillelet d'information sur MCAD/dépliant à destination des familles
2. Q/R sur MCAD destiné aux professionnels

Livrables prévus en 2020

1. Familles: Actualisation du document « 3 jours l'âge du dépistage »
2. Professionnels de santé délivrant l'information aux familles : document d'accompagnement
3. Professionnels de santé entourant la naissance : document Q/R sur les maladies dépistées y compris les EIM à destination des

Remerciements, GT, janvier 2019 – novembre 2019

ABI-WARDE, Marie-Thérèse, neuropédiatre, CHU de Strasbourg, Strasbourg
ARNOUX, Jean-Baptiste, pédiatre, Hôpital Necker Enfants malades, Paris
AYMÉ, Ségolène, généticienne, Inserm SC 11 Information sur les Maladies rares
BALANCA Marie, Association de patients, Les Feux Follets,
BOELLE, Pierre-Yves, Méthodologiste, UPMC – Paris
BROUE, Pierre, Pédiatre, spécialiste maladies métaboliques, CHU Toulouse, Toulouse
CORNE Christelle, Pharmacien Biologiste, CHU de Grenoble
DESCHÊNNES Marianne, Pharmacien, ANSM, Saint-Denis
FEILLET, François, pédiatre, CHRU Nancy, Nancy
GAILLARD, Hélène, Alliance Maladies Rares, Paris
LABARTHE, François, Pédiatre, CHRU Tours, Tours
LEVADE, Thierry, Biologiste, Laboratoire de biochimie, CHU de Toulouse, Toulouse
LEVY Pascale, généticienne, ABM, Saint-Denis
MAILLOT, François, métabolicien, CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau, Tours
MENTION, Karine, pédiatre, CHU de Lille ; Lille
MOREAU, Caroline, biochimiste, CHU de Rennes, Rennes
MORIN, Christine, Sage-Femme, CHU Bordeaux, Bordeaux
RIGAL Odile, biologiste, Hôpital Robert Debré, Paris

Remerciements, Panel d'experts, juin - août 2019

AQUAVIVA, Cecilia, biochimiste, Lyon, France
AUSSEIL, Jérôme, biochimiste, Toulouse, France
BADIOU, Stéphanie, biochimiste, Montpellier, France
BARTH, Magalie, pédiatre, Angers, France
BEKRI, Soumeia, biochimiste, Rouen, France
BENDAVID, Claude, biochimiste, Rennes, France
BENOIST, Jean-François, biochimiste, Paris, France
BLASCO, Hélène, biochimiste, Caen, France
BOEMER, François, biochimiste, Liège, Belgique
BONNEMAIS, Chrystèle, pédiatre, Nancy, France
BRASSIER, Anaïs, pédiatre, Paris, France
CANO, Aline, pédiatre, Marseille, France
CARUBA, Céline, biochimiste, Nice, France
DAMAJ, Léna, pédiatre, Rennes, France
DE PARSCAU, Loïc, pédiatre, BREST, France
DESSEIN, Anne-Frédérique, biochimiste, Lille, France
DOBBELAERE, Dries, pédiatre, Lille, France
GASTALDI, Marguerite, biochimiste, Marseille, France
FOUILHOUX, Alain, pédiatre, Bron, France
JEANNESSON-THIVISOL, Elise, biochimiste, Vandoeuvre-lès-nancy, France
KUSTER, Alice, pédiatre, Nantes, France
MARELLI, Cécilia, clinicienne adulte, Montpellier, France
MARIE, Sandrine, biochimiste, Louvain, Belgique, France
MENEGAUT, Louise, biochimiste, Dijon, France

MESLI, Samir, biologiste, Bordeaux, France
OTTOLENGHI, Chris, biochimiste, Paris, France
PAGAN, Cécile, biochimiste, Lyon, France
REDONNET, Isabelle, biochimiste, Bordeaux, France
ROMAIN, Sarah, biochimiste, Strasbourg, France
SABOURDY, Frédérique, biochimiste, Toulouse, France
SIMARD, Gilles, biochimiste, Angers, France
TORRE, Stéphanie, pédiatre, Rouen, France
TOUATI, Guy, pédiatre, Toulouse, France
VAN NOOLEN, Laetitia, biochimiste, Grenoble, France
TARDIEU, Marine, pédiatre CHU Tours, France



Merci pour votre attention