



14 Juin 2022

**Lancement du projet *Depisma*,**  
***Une étude préfiguratrice du premier***  
***dépistage néonatal génétique en France***

**Dossier de presse**

Contacts presse :

Stéphanie Bardon, Marion Delbouis, Ellia Foucard-Tiab  
01 69 47 29 01 / 06 45 15 95 87 – [presse@afm-telethon.fr](mailto:presse@afm-telethon.fr)

# 1 – Le dépistage néonatal : définition et état des lieux en France

Le dépistage néonatal consiste à dépister des maladies grâce au prélèvement d'une goutte de sang effectué chez les nouveau-nés, 3 à 5 jours après leur naissance. Diagnostiquer de manière précoce la présence d'une maladie permet au bébé de bénéficier d'un traitement ou d'une prise en charge adaptée immédiate et de lui donner ainsi les meilleures chances.

**Mis en place en France il y a 50 ans cette année, le dépistage néonatal (DNN) concerne 7 pathologies :**

- la phénylcétonurie : maladie génétique qui entraîne un retard mental sévère et des complications neuropsychiatriques

- l'hypothyroïdie congénitale : défaut du fonctionnement de la glande thyroïde qui génère notamment un retard mental sévère

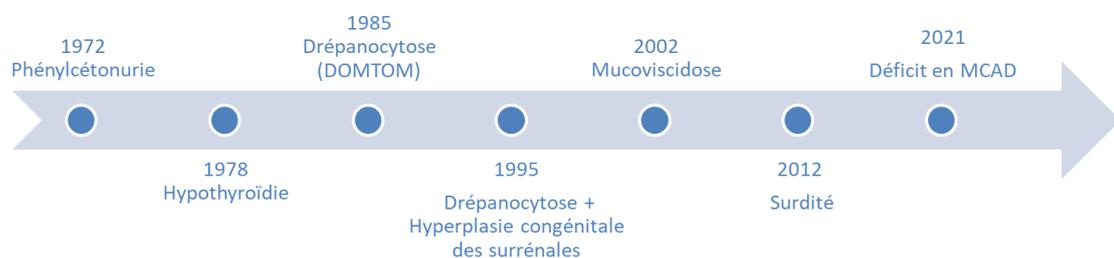
- l'hyperplasie congénitale des surrénales : défaut génétique du fonctionnement des glandes surrénales qui peut déboucher sur des déshydratations aiguës sévères et des troubles du développement génital

- la drépanocytose : anomalie génétique de l'hémoglobine qui peut se traduire par une anémie persistante, des complications vasculaires, des crises douloureuses et des infections répétées

- la mucoviscidose : maladie génétique qui entraîne des infections respiratoires sévères et répétées ainsi que des complications digestives.

- la surdité permanente néonatale : déficit sensoriel le plus fréquent qui peut entraîner des troubles du développement de la communication, du langage, et de l'évolution cognitive.

- Le déficit en MCAD (acyl-coenzyme A déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne) : maladie génétique métabolique qui peut engendrer une hypoglycémie, des troubles du rythme cardiaque ou une atteinte neurologique aigue



Le DNN a permis de dépister, depuis 1972, en France, plus de 24000 enfants atteints de l'une des six pathologies (hors surdité néonatale).

**Si la France a été pionnière en la matière dans les années 70, elle accumule aujourd'hui un important retard par rapport à d'autres pays.** Certains dépistent déjà plus de 15 pathologies (Autriche, Espagne, Islande, Hongrie, Portugal...), d'autres ont déjà ouvert, fort de l'arrivée de traitements innovants efficaces et disponibles sur le marché, le dépistage néonatal génétique notamment pour l'amyotrophie spinale (Belgique, Etats-Unis, Japon, Québec...).

La Haute Autorité de Santé proposait en février dernier [d'étendre le dépistage néonatal au déficit immunitaire combiné sévère](#) (DICS), un groupe de maladies génétiques rares. Par ailleurs, des discussions sont en cours pour l'introduction de 7 maladies du métabolisme dans le dispositif : *leucinose (MSUD)*, *homocystinurie (HCY)*, *tyrosinémie de type 1 (TYR-1)*, *acidurie glutarique de type 1 (GA-1)*, *acidurie isovalérique (IVA)*, *déficit en déshydrogénase des hydroxyacyl-CoA de chaîne longue (LCHAD)*, *déficit en captation de carnitine (CUD)*.

Aujourd'hui, le dépistage néo-natal repose sur l'identification de marqueurs biologiques simples grâce au test de Guthrie, l'analyse de quelques gouttes de sang permettant d'identifier une anomalie biochimique, avant même l'apparition de signes cliniques. Pour certaines maladies, ces marqueurs n'existent pas mais un test génétique simple permet de rechercher l'anomalie génétique à l'origine de la maladie.

Jusqu'en 2021, la réglementation française ne permettait pas l'utilisation de tels outils de génétique dans le cadre du dépistage néonatal. **C'est pourquoi l'AFM-Téléthon s'est fortement mobilisée depuis 2018 pour que dans le cadre de la révision des Lois de bioéthique soient adoptées les nécessaires évolutions règlementaires permettant le dépistage neo-natal génétique. Cela a été chose faite avec l'article 27 de la loi de bioéthique du 2 août 2021.**

### **Article 27 de la LOI n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique (1)**

« Art. L. 1411-6-1.-Le dépistage néonatal recourant à des examens de biologie médicale, y compris à des examens de caractéristiques génétiques, constitue un programme de santé national au sens de l'article L. 1411-6.

« Les modalités d'organisation de ce dépistage et la liste des maladies sur lesquelles il porte sont fixées par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, après avis de la Haute Autorité de santé et de l'Agence de la biomédecine.

« Le dépistage néonatal est systématiquement proposé aux titulaires de l'autorité parentale de tous les nouveau-nés et, dans certains cas, des nouveau-nés qui présentent un risque particulier de développer l'une des maladies fixées par l'arrêté mentionné au deuxième alinéa du présent article.

« Lorsque le dépistage néonatal recourt à un examen des caractéristiques génétiques, les dispositions du chapitre Ier du titre III du livre Ier de la présente partie sont adaptées par décret en Conseil d'Etat. Ce décret adapte notamment les modalités d'information de la parentèle prévues au I de l'article L. 1131-1 et les modalités de communication des résultats de l'examen des caractéristiques génétiques prévues à l'article L. 1131-1-3, pour les rendre applicables uniquement lorsqu'est diagnostiquée une anomalie génétique pouvant être responsable de l'une des maladies fixées par l'arrêté mentionné au deuxième alinéa du présent article et pour permettre la communication des résultats de cet examen aux parents ou aux personnes titulaires de l'autorité parentale par un professionnel de santé autre que celui l'ayant prescrit. »

Ainsi, grâce à cette évolution législative qui modifie les conditions d'information de la parentèle et le retour de l'information génétique aux parents, il est maintenant possible d'utiliser les outils génétiques dans le cadre du dépistage néonatal.

## 2 – Dépister à la naissance pour une efficacité optimale des traitements innovants : l'exemple de l'amyotrophie spinale infantile.

L'amyotrophie spinale infantile est une maladie génétique rare qui touche les neurones moteurs (motoneurones) entraînant une atrophie progressive des muscles. Dans sa forme la plus grave (SMA type I, 60% des cas), 95% des enfants atteints meurent avant l'âge de 2 ans. La mutation du gène SMN 1 empêche la production de la protéine SMN, indispensable à la survie des motoneurones.

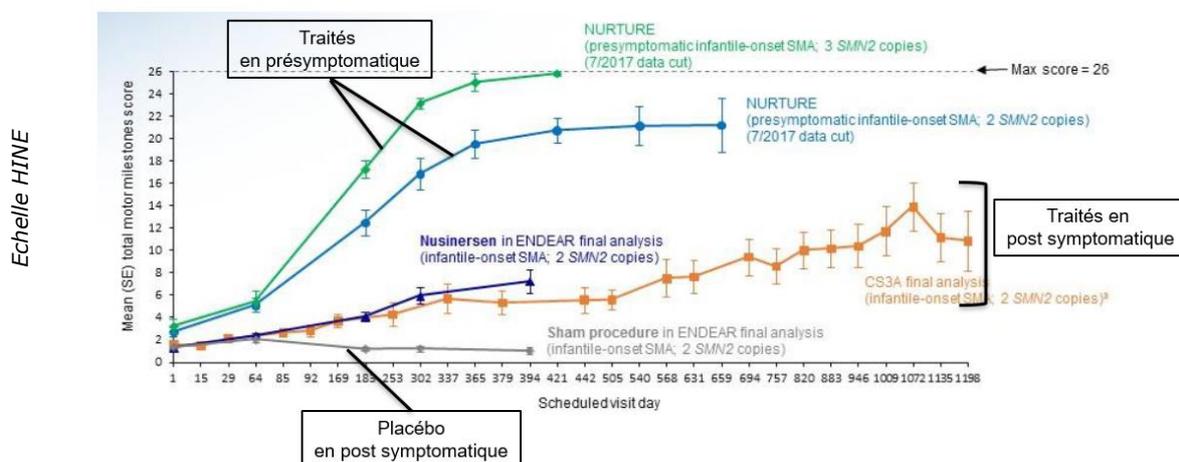
### **Grâce à l'émergence des thérapies innovantes, il existe désormais plusieurs options thérapeutiques disponibles pour traiter l'amyotrophie spinale**

- SPINRAZA (Nusinersen) – oligonucléotide antisens
  - Injections intrathécales répétées (la première année, 3 par an par la suite)
  - Autorisation de mise sur le marché en Europe en mai 2017
- ZOLGENSMA (Thérapie génique)
  - Injection unique en mode systémique (intraveineuse)
  - Autorisation de mise sur le marché en Europe en mai 2020
- Evrysdi (Risdiplam) – Pharmacogénétique
  - Prise orale quotidienne
  - Autorisation de mise sur le marché en Europe en mars 2021

Des essais cliniques\* ont permis d'évaluer l'efficacité d'un traitement administré avant l'apparition des symptômes. Les résultats montrent une efficacité bien supérieure des traitements (ci-dessous exemple du Nusinersen et Zolgensma) lorsqu'ils sont administrés précocement, et notamment avant 6 semaines de vie.

### Exemple de traitements administrés en pré-symptomatique :

#### ➤ Nusinersen



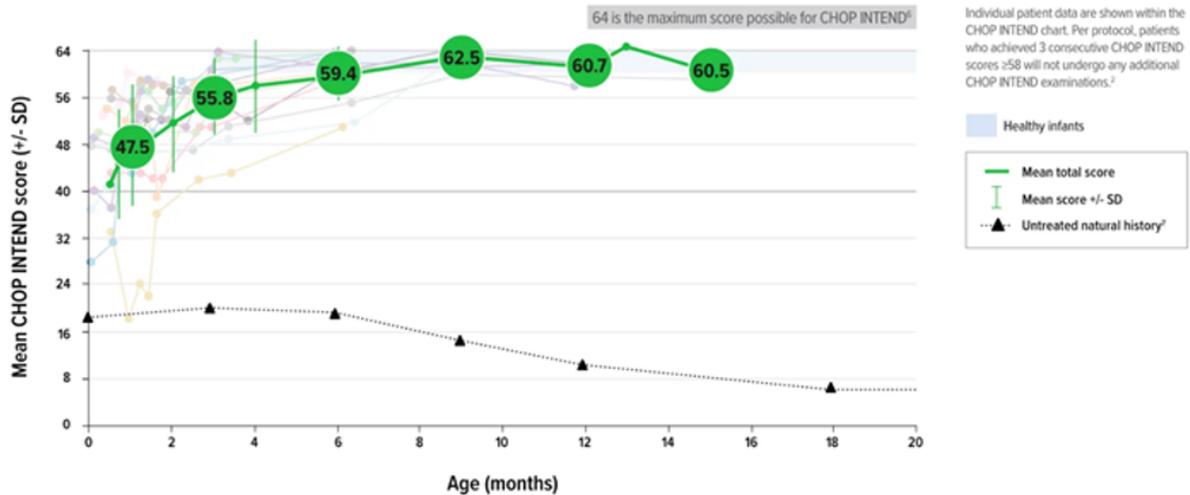
Ce graphique démontre précisément l'efficacité du traitement Nusinersen administré avant l'apparition des premiers symptômes, certains enfants atteignant le maximum sur l'échelle de mesure du développement moteur (Echelle HINE\*).

\*Le HINE se base sur 26 points évaluant différents aspects de l'examen neurologique, comme la posture, le tonus musculaire, les mouvements spontanés et les réflexes musculo-tendineux. Il permet d'examiner des enfants de 2 à 24 mois et a démontré que le HINE est un outil fiable pour l'évaluation d'enfants avec un risque accru d'infirmité motrice cérébrale

## ➤ Zolgensma

### SPRINT: ZOLGENSMA improved or maintained motor function in presymptomatic patients with 2 copies of SMN2<sup>2</sup>

Mean and individual CHOP INTEND scores as of Dec 2019 data cut<sup>2</sup>

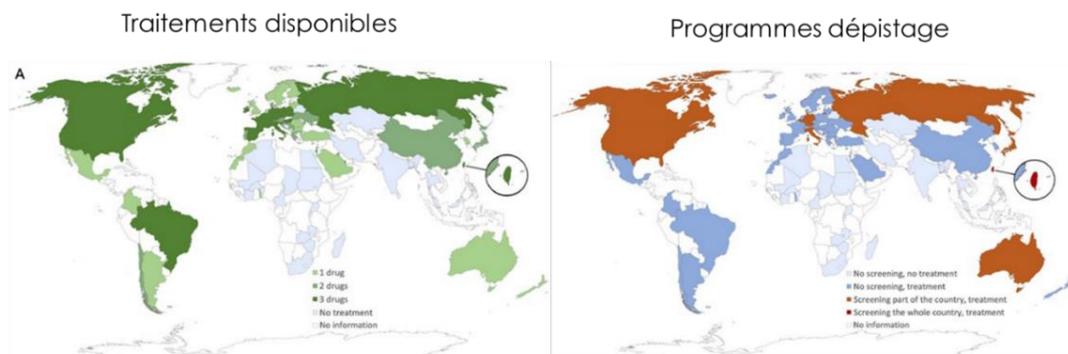


Sur ce graphique, l'on observe que le développement des enfants atteints de SMA et traités avec le Zolgensma® avant l'apparition des premiers symptômes, rejoint les courbes de mesure du développement normal de l'enfant. La courbe inférieure montre la force musculaire d'un enfant malade non traité, très faible à la naissance avec un déclin rapide.

**Parmi les trois traitements, les deux premiers ont déjà obtenu une autorisation pour une utilisation en présymptomatique.** Pour le troisième, les autorisations ont été accordées aux Etats-Unis et devraient l'être dans les prochains mois en Europe.

## ➔ Des expérimentations ont fait la preuve d'efficacité du dépistage génétique à la naissance

Le dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale a fait l'objet de nombreuses études pilotes à travers le monde notamment à Taiwan, en Belgique, en Allemagne, aux Etats-Unis ou en Australie.



Dangoulff T, Vričej E, Servais L, Oredkar D: SMA NBS World Study Group. Newborn screening programs for spinal muscular atrophy worldwide: Where we stand and where to go. *Neuromuscul Disord.* 2021 Apr; 7:509-60-6966(2)100071-7.

**En Australie**, le programme a été mené en 2018 et 2019 en Nouvelle-Galles du Sud et à Canberra. Le dépistage de 103 903 nouveau-nés a permis de dépister puis confirmer le diagnostic de 10 enfants atteints d'amyotrophie spinale. Un traitement approprié leur a été administré en moyenne à 26,5 jours de vie (16 – 37 jours de vie).

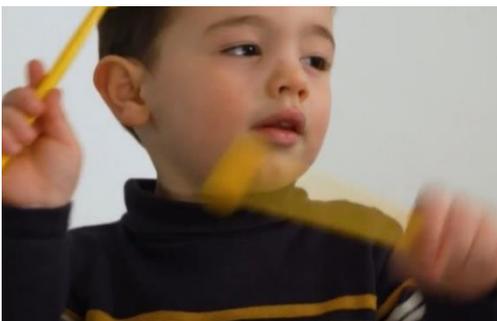
**Aux États-Unis**, une étude pilote a eu lieu à New York en 2016 sur un nombre de naissances limité (3826 nouveau-nés), révélant un seul cas de SMA, traité (*Nusinersen*, seul traitement disponible à date) à 15 jours de vie. L'extension de ce programme à l'ensemble de l'Etat de New York, réalisée en 2018, a confirmé la faisabilité du dépistage et a permis de traiter 8 nouveau-nés. A ce jour, 23 Etats pratiquent ce dépistage néonatal, 14 l'ont adopté et sont en cours d'implémentation et 3 autres sont au stade de pilote.

**Au Japon**, une étude de faisabilité technique a été menée récemment chez 4157 nouveaux-nés.

**En Allemagne**, le projet pilote, mené dans 2 régions (Bavière et Westphalie) pendant un an, a permis d'inclure 165 525 enfants et d'identifier 22 cas de SMA. Le projet a couvert 80% des naissances en Bavière et 40% en Westphalie. Sur la base de ces études, le dépistage néonatal de la SMA est entré en vigueur en Allemagne le 1<sup>er</sup> avril 2021.

**En Belgique**, un projet pilote a été lancé en Wallonie en 2018, pour 3 ans. Un an plus tard, 35 000 nouveau-nés avaient été inclus dans le programme et 5 cas positifs avaient été dépistés, puis traités.

**Le Québec** a annoncé le 9 juin 2022 que le dépistage de l'amyotrophie spinale sera ajouté à l'offre de dépistage dans le cadre du Programme québécois néonatal de dépistage sanguin et urinaire.



### **Oscar, traité à 41 jours, grâce au dépistage néonatal génétique**

Oscar a 3 ans. Il marche, court et saute partout comme tous les enfants de son âge. Ce qui peut paraître anodin l'est beaucoup moins quand on sait qu'Oscar est atteint d'amyotrophie spinale. Né en Belgique, Oscar a eu la chance d'une vie meilleure grâce au dépistage néonatal génétique.

L'hôpital belge où Oscar est né venait de lancer le programme de dépistage néonatal génétique de l'amyotrophie spinale. Ainsi, à quelques jours de vie, Oscar a été diagnostiqué, puis a bénéficié, à 41 jours seulement, de la thérapie génique disponible pour traiter cette maladie.

**« Nous avons eu la chance qu'Oscar naisse au bon endroit puisque l'accord autour du diagnostic néo-natal n'était pas encore attribué partout, et qu'il naisse au bon moment... s'il était né un mois plus tôt, nous n'aurions pas su tout de suite la maladie et il n'aurait pas pu bénéficier si tôt du traitement »** souligne Julie, sa Maman.

Du haut de ses 3 ans, sans ce traitement précoce, Oscar devrait présenter des symptômes de la maladie. Mais aujourd'hui, même s'il a des difficultés à faire de petites choses... *« Oscar bouge dans tous les sens, c'est une pile électrique ! il court partout et saute partout ! C'est un petit garçon plein de vie. La thérapie génique a changé le destin de notre fils »*. Comme tous les enfants de son âge, Oscar a fait sa rentrée à l'école en maternelle.

→ [Découvrir l'histoire d'Oscar en images](#)

### 3 - *Depisma*, un projet pilote préfigurateur



« A l'heure actuelle, alors que les traitements sont disponibles, en l'absence de dépistage néonatal les bébés atteints de la forme la plus grave d'amyotrophie spinale (une soixantaine par an) sont repérés trop tard par le système de santé. En conséquence, ceux qui ont des symptômes encore modérés sont traités mais pas dans la meilleure fenêtre d'efficacité thérapeutique et conserveront des séquelles parfois importantes. Mais pire, ceux pour lesquels les symptômes sont les plus avancés ne sont pas traités et meurent avant deux ans. Le dépistage génétique de l'amyotrophie spinale est la seule solution pour sortir de cette situation inacceptable. » Christian Cottet, Directeur Général de l'AFM-Téléthon.

**Le projet *Depisma*, lancée par l'AFM-Téléthon, en collaboration avec les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, le Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, les Agences régionales de santé Grand-Est et Nouvelle Aquitaine et le soutien de la filière de santé FILNEMUS, est la première étude de dépistage néonatal génétique réalisée en France.**



Pr Laugel



Pr Lacombe

Portée par Le Pr Vincent Laugel, neuropédiatre et responsable du centre de référence des maladies neuromusculaires à l'Hôpital Universitaire de Strasbourg, Centre Promoteur de l'étude, et le Pr Didier Lacombe, généticien et coordonnateur du Centre Régional de Dépistage Néonatal Nouvelle Aquitaine au CHU de Bordeaux, l'étude *Depisma* a pour objectifs de :

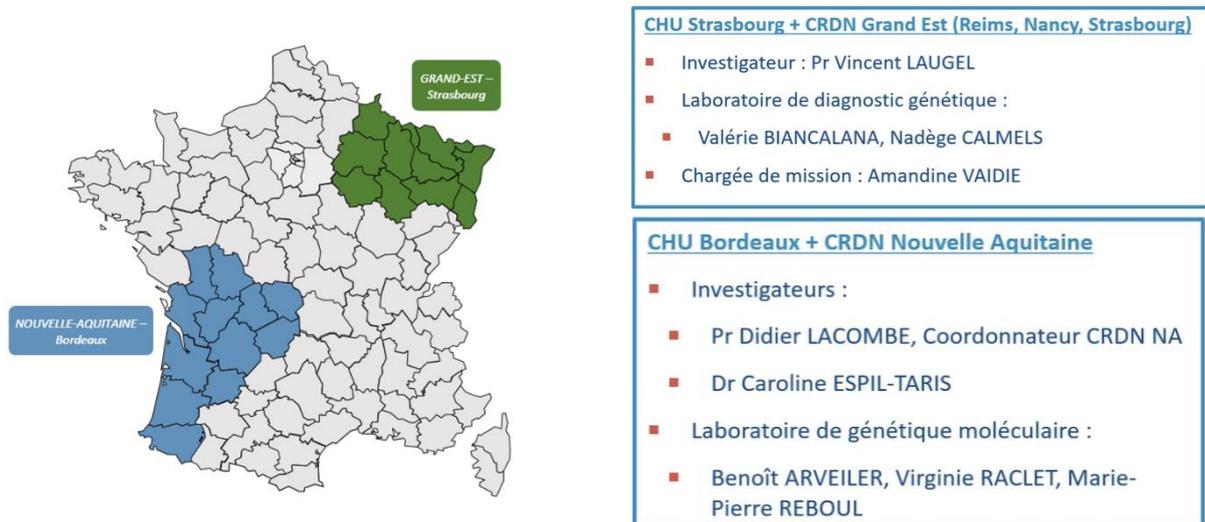
- **Evaluer la faisabilité du dépistage néonatal génétique généralisé sur l'ensemble de ces deux régions Grand Est et Nouvelle Aquitaine**
- **Evaluer et définir des méthodes de dépistage, du prélèvement jusqu'au traitement : circuit d'analyse, outils diagnostics, information et prise en charge des patients, accès au traitement sous avis de la Réunion Concertation Pluridisciplinaire, composée d'experts de Filnemus notamment (neuropédiatrie, pneumopédiatrie, médecine physique et de réadaptation...)**
- **Faire la preuve de concept et d'efficacité pour ouvrir la voie à d'autres maladies génétiques rares qui disposeront d'un traitement efficace en présymptomatique.**

→ **[Grand-Est et Nouvelle-Aquitaine, deux régions pilotes du projet.](#)**

Le groupe de travail *Depisma* a identifié deux régions pilotes pour mettre en place le projet préfigurateur du dépistage néonatal génétique de l'amyotrophie spinale : la Nouvelle-Aquitaine et le Grand-Est.

En effet, ces deux grandes régions disposent d'un centre de références pour les maladies neuromusculaires et comptent un nombre important de naissances. Ce programme qui se déroulera sur deux ans, permettrait de dépister, parmi les 110 000 naissances en moyenne en Nouvelle-Aquitaine et 112 000 en moyenne dans le Grand-Est, et traiter plus de 30 enfants SMA.

Par ailleurs, ces deux régions ont des modes de fonctionnements différents : en Nouvelle-Aquitaine, le dépistage est centralisé à Bordeaux alors que dans le Grand-Est, deux centres de régionaux de dépistage (Nancy et Strasbourg) analysent les prélèvements sanguins. Un atout pour l'évaluation du dispositif et la création de « standards » pour son développement au niveau national.



**Les premiers dépistages devraient être réalisés au 3<sup>ème</sup> trimestre 2022.**

### ➤ Les étapes du processus et analyse du dépistage néonatal génétique de l'amyotrophie spinale :

L'amyotrophie spinale est liée à un défaut génétique homozygote (anomalie présente sur les deux chromosomes) du gène *SMN1*. En l'absence d'un marqueur biologique biochimique, l'analyse consiste donc à rechercher la mutation responsable de la maladie.

Ainsi, à la naissance d'un nouveau-né, lors de la procédure de dépistage « standard » par le test dit de Guthrie, 2 gouttes de sang supplémentaires seront prélevées à la maternité et déposées sur un buvard spécifique à l'étude. Ce buvard « SMA », accompagné du consentement parental, sera ensuite envoyé le jour même au centre régional de dépistage dont dépend l'établissement puis l'analyse (recherche de la mutation homozygote du gène *SMN1*) sera effectuées par le laboratoire de génétique régional.

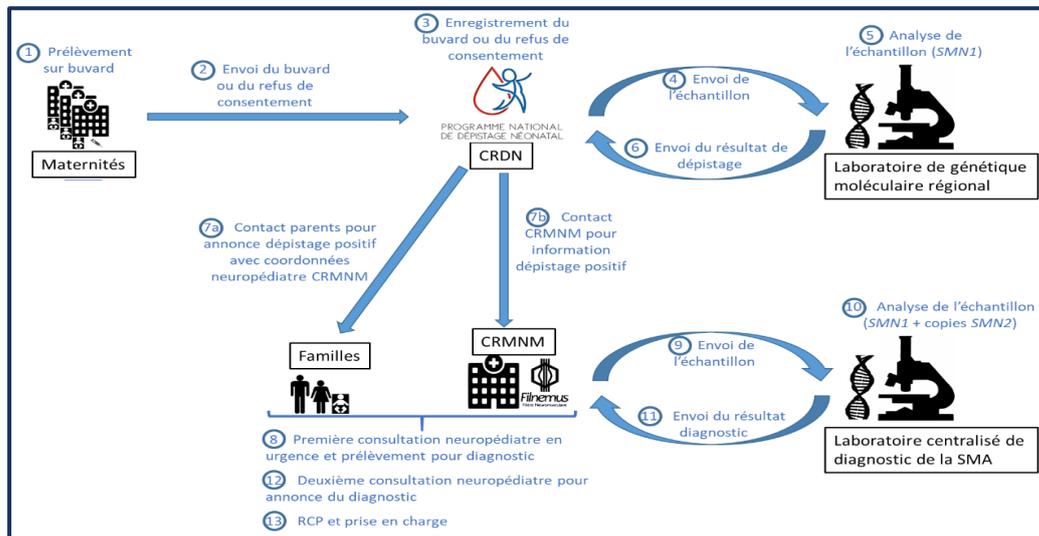
#### **Trois cas de figure :**

##### **1) Aucune mutation n'est détectée.**

##### **2) L'enfant est dépisté homozygote du gène *SMN1*, c'est à dire que la mutation présente sur les deux chromosomes déclenche la maladie (1 naissance sur 7000, soit près de 100 bébés chaque année en France incluant, toutes les formes ; 32 enfants (16 par région) potentiellement dépistés dans le cadre du projet Depisma)**

➔ Les parents et le bébé sont pris en charge par le centre de référence des maladies neuromusculaire et un deuxième échantillon biologique est prélevé et envoyé dans un laboratoire de diagnostic génétique de référence (Rouen) pour confirmer la maladie affiner le statut génétique du bébé : mutation homozygote du gène *SMN1* et détermination du nombre de copie d'un gène modulateur de la maladie, le gène *SMN2*. En cas de diagnostic confirmé, la famille est ensuite accompagnée (consultation génétique, accompagnement psychologique, ...) pour une prise en charge adaptée de l'enfant et organiser l'accès au traitement.

- 3) L'enfant est hétérozygote**, c'est-à-dire qu'un seul un gène est touché par la mutation du gène SMN1,  
 → il sera porteur sain mais n'exprimera pas la maladie et n'est donc pas concerné par le dispositif.



C'est en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), composée de médecins de centres de référence, que sera choisi le traitement le mieux adapté à l'enfant dépisté positif. L'accès à une thérapies innovantes disponibles dans la SMA est, en général, évalué en RCP (nationale, adulte ou enfant) avant administration à un patient.

**Le dispositif *Depisma* a été conçu pour proposer un traitement des nouveau-nés 1 mois au plus tard après la naissance, c'est à dire dans la meilleure fenêtre d'efficacité des traitements disponibles.**

**Ce programme dit « préfigurateur » sera évalué 1 an après son lancement et pourra, si les résultats attendus sont efficaces, ouvrir le déploiement du dépistage de l'amyotrophie spinale à d'autres régions françaises, voire au territoire dans sa globalité.**

### **Une participation cruciale des maternités**

Cette expérimentation repose également sur la participation volontaire des maternités des deux régions impliquées. A date, **35 maternités sur 44 dans le Grand Est et 22 sur 42 en Nouvelle-Aquitaine ont répondu présent.** Leur collaboration est essentielle pour optimiser les chances de traitement pour les nouveaux-nés éventuellement concernés.

*Pour participer au programme, les maternités doivent contacter :*  
 Amandine Vaidie - 03 88 11 63 53 - [amandine.vaidie@chru-strasbourg.fr](mailto:amandine.vaidie@chru-strasbourg.fr)

## ➤ Les coûts de l'étude

### ➤ **Coût du projet : 4,8 millions d'euros soit 22€ par patient**

L'étude permettra également de définir précisément les coûts liés au dépistage néonatal génétique de la SMA dans sa phase de plein déploiement. Les 22 euros évalués dans le projet Depisma prennent en compte le coût de la recherche (indemnisation des maternités, temps médical consacré à l'information aux patients et aux consultations neuropédiatriques, génétiques, buvards – prélèvement et analyse...). Lorsque le dépistage sera inclus dans les activités des médecins, maternités et autres, le coût par patient sera divisé au moins par deux.

L'étude belge a démontré que le processus représente 3,50 euros par patient (prix du Kit diagnostic auquel s'ajoute des frais annexes). Les systèmes de santé (prise en charge et organisationnel) étant différents, le projet développé pour le territoire français n'a pas pu être calqué sur le modèle belge.

### **Le projet Depisma est financé par :**

- **L'AFM-Téléthon** à hauteur de 800 000 €

- **Des acteurs institutionnels** : ARS Grand-Est (300 000 euros), DGOS (50 000€), Filière Filnemus (60 000 €)

- **Un partenariat de soutien financier sans contrepartie avec les laboratoires** disposant d'un traitement contre l'amyotrophie spinale infantile (notamment Novartis Gene Therapies et Roche)

L'étude a également bénéficié de soutiens actifs des Fédération Française de Génétique Humaine, Société Française de Dépistage Néonatal, Société Française de Neurologie Pédiatrique, Direction Générale de la Santé, Agences Régionales de Santé Grand Est et Nouvelle-Aquitaine, Haute Autorité de Santé, Filière FILNEMUS.