

# ACTES DU COLLOQUE

Dépister les maladies  
rares : Accélérer,  
anticiper, généraliser.

PALAIS DU LUXEMBOURG – SALLE CLÉMENCEAU

VENDREDI 25 AVRIL 2025 - 9H À 12H

## Préface

Les maladies rares sont le miroir de notre système de santé : elles mettent à l'épreuve sa capacité à écouter, à diagnostiquer tôt, à accompagner durablement. Elles posent une question simple mais fondamentale : sommes-nous prêts à reconnaître chaque enfant comme un citoyen à part entière, avec le droit à une médecine préventive, équitable et accessible ?

Ce colloque a été un moment fort. Il a réuni des voix expertes, engagées, issues de champs complémentaires : associations de malades, pédiatres, généticiens, décideurs publics. Nous avons dressé un état des lieux lucide et mis en lumière les formidables leviers déjà disponibles : génomique, intelligence artificielle, dépistages élargis, formation médicale, outils numériques, implication des familles... Tous les éléments sont là. Mais cette journée ne doit pas être une fin en soi. Nous ne pouvons plus nous contenter d'une succession de constats. Ce que nous appelons désormais de nos vœux, c'est l'organisation d'États Généraux ou d'Assises nationales du dépistage néonatal en France. Un espace de dialogue structuré, ouvert, rassemblant tous les acteurs – professionnels de santé, scientifiques, associations, institutions, citoyens – pour construire ensemble une vision partagée, durable et ambitieuse du dépistage de demain.

Pour garantir que toutes les voix soient entendues, il nous faut sortir du cloisonnement, lever les silos, créer un véritable espace de consensus. C'est à cette condition que nous pourrions répondre à l'attente des familles, réduire l'errance diagnostique, et transformer les avancées scientifiques en progrès concrets pour les enfants.

Nous formulons également un vœu fort : celui qu'un Livre blanc du dépistage pédiatrique voie rapidement le jour. L'élaboration d'un Livre blanc sur le dépistage pédiatrique s'impose désormais comme une étape incontournable, à l'image des grandes publications fondatrices. Ce document de référence, élaboré avec le consensus de la communauté médicale et scientifique, doit proposer un cadre clair, des priorités partagées et un calendrier d'actions pour une politique de dépistage cohérente et généralisée – de la naissance jusqu'à l'adolescence.

Enfin, nous regardons plus loin encore. Nous voulons qu'à l'image du calendrier vaccinal, la France se dote d'un véritable calendrier de dépistage, allant du dépistage préconceptionnel jusqu'à la fin de l'adolescence. Ce calendrier, piloté par le consensus scientifique, doit être porté par une instance dédiée, dotée de moyens, d'une gouvernance claire et d'un mandat fort. Il incarnera l'engagement de notre pays envers une médecine de prévention ambitieuse, qui place l'enfant — chaque enfant — au cœur de ses priorités. L'Alliance maladies rares continuera de porter cette vision, avec détermination, dans l'intérêt de tous les enfants concernés.

À l'Alliance maladies rares, nous croyons profondément que la prévention est l'autre nom de la justice en santé. Le dépistage pédiatrique ne doit plus être une option, ni un luxe, ni une loterie géographique. Il est un droit pour chaque enfant. Ce colloque doit être le point de départ d'une mobilisation collective durable.

Jean-Philippe Plançon  
Président de l'Alliance maladies rares

# COLLOQUE

## « DÉPISTER LES MALADIES RARES : ACCÉLÉRER, ANTICIPER, GÉNÉRALISER »

En France, 3 millions de personnes sont concernées par l'une des 7 000 maladies rares, dont la rareté rend le dépistage et le diagnostic complexes, et l'accès aux soins souvent difficile.

Le dépistage précoce des maladies rares, dont 70 % s'expriment dès l'âge pédiatrique, est essentiel pour sauver des vies, réduire les handicaps et bénéficier de prises en charge adaptées. Alors que la science connaît des progrès fulgurants, ce colloque propose d'étudier les pistes pour anticiper, accélérer et généraliser les dépistages pédiatriques de maladies rares, dans le cadre d'une médecine préventive efficace, source d'économies en santé publique.

### SOMMAIRE

Ouverture.....	3
Introduction .....	5
Dépistage néonatal : évolutions nécessaires et perspectives de recherche .....	8
Échanges avec la salle .....	21
Élargir les dépistages pédiatriques .....	24
Échanges avec la salle .....	37
Conclusion .....	40

## OUVERTURE

*(Message vidéo)*

**Yannick NEUDER**, Ministre de la Santé et de l'Accès aux soins

Madame la présidente de l'Alliance maladies rares, chère Hélène Berrué-Gaillard,

Madame la fondatrice d'Orphanet et directrice de recherche émérite à l'Inserm, chère docteure Aymé,

Mesdames et Messieurs les sénatrices et les sénateurs,

Mesdames et Messieurs,

Comme je l'ai rappelé en février, à l'occasion du lancement de notre 4<sup>e</sup> Plan national maladies rares (PNMR 4), être porteur d'une maladie rare n'est pas si rare : 3 millions de Français sont concernés par l'une des 7 000 maladies rares connues, et 30 millions de personnes à l'échelle de l'Europe.

Les maladies rares sont nombreuses et très diverses. Elles peuvent être chroniques, progressives, dégénératives ou invalidantes. Leur multiplicité et leur rareté rendent le dépistage, le diagnostic et l'accès à des parcours de prise en charge adaptés encore parfois trop complexes, avec des errances lourdes pour les patients.

La France s'est très tôt saisie de ces enjeux. Grâce à un investissement précoce des pouvoirs publics soutenus par un secteur associatif particulièrement dynamique, notre pays a été pionnier dans la mise en place d'un modèle unique, caractérisé par un mode de prise en charge multidisciplinaire et un réseau des personnes touchées. À la fois comme ministre de la Santé et médecin, je mesure toute la force de ce modèle. J'en ai été le premier témoin dans le cas des maladies rares du cœur, que je connais particulièrement – les myocardopathies ou les troubles du rythme cardiaque héréditaires, par exemple.

Notre 4<sup>e</sup> Plan s'attachera à poursuivre le renforcement et la structuration de ce modèle, avec un regard résolument tourné vers l'Europe. C'est essentiel pour continuer de progresser au sommet de l'excellence dans les domaines de l'innovation et des thérapies de rupture. C'est d'ailleurs le titre de notre PNMR 4, qui entend déployer ses ambitions : « Des territoires vers l'Europe ».

L'appel à projets sur les nouvelles approches méthodologiques de recherche clinique, que j'avais annoncé au sommet de l'IA à Paris, est désormais publié. Je lance donc un appel à tous les porteurs de projets dans le domaine des maladies rares : nous attendons vos candidatures !

La mobilisation, vous le voyez, se poursuit, avec la prévention et le dépistage au cœur de nos actions – prévention et dépistage qu'il faut accélérer, anticiper et généraliser. Ce sont d'ailleurs les trois maîtres mots autour desquels vous vous rassemblez aujourd'hui.

Je ne peux malheureusement pas être physiquement présent parmi vous au palais du Luxembourg, mais je tenais à vous adresser ce message. Votre colloque se tient d'ailleurs sous le haut patronage de mon ministère.

Le dépistage précoce des maladies rares est une priorité forte que nous partageons, car plus l'on détecte vite et plus l'on détecte tôt une maladie rare, meilleure sera la prise en charge et plus efficace sera le traitement. Et quand je dis « tôt », je parle des premiers jours de la vie, avec l'élargissement prévu dans ce 4<sup>e</sup> PNMR de l'un des programmes phares de nos politiques de

santé publique : le dépistage néonatal. Grâce à ce dernier, avec seulement quelques gouttes de sang prélevées au talon de chaque nouveau-né, on détecte déjà systématiquement 13 pathologies graves. Ce dépistage précoce associé à une prise en charge immédiate sera élargi à trois nouvelles pathologies dès cette année, en particulier l'amyotrophie spinale dont l'intégration dans le dépistage néonatal est aussi une première en matière d'analyse génétique, permise grâce à la dernière loi de bioéthique. Cet élargissement concernera aussi le déficit immunitaire combiné sévère et le déficit en VLCAD, avec comme objectif une mise en place du traitement moins de quinze jours après le diagnostic.

Les perspectives que cela ouvre sont tout bonnement révolutionnaires ! En effet, les progrès des thérapies génétiques qui seraient administrées dès la naissance permettent de toucher du doigt la possibilité de guérir ces maladies et, surtout, d'éviter d'entrer dans le handicap.

Pour reprendre l'exemple de l'amyotrophie spinale, l'administration d'un traitement génétique avant l'apparition des symptômes, grâce au dépistage néonatal, permet un développement normal pour la plupart des enfants. Lors de la dernière journée internationale des maladies rares, je me suis rendu à Strasbourg où les équipes des hôpitaux universitaires ont déjà mis en place un test génétique dans le dépistage néonatal de cette maladie. Cette expérimentation, dans le Grand Est et en Nouvelle-Aquitaine, constitue une preuve de concept prometteuse pour le déploiement national prévu dans les mois à venir.

Vous pouvez compter sur moi pour veiller personnellement au déploiement rapide, dans tous les territoires, du renforcement du dépistage néonatal, que j'ai toujours porté et défendu. Le dépistage néonatal sera au cœur de vos échanges ce matin, mais pas seulement, puisque vous vous intéressez aussi, plus largement, à toutes les pistes en faveur du renforcement des dépistages pédiatriques qui sont essentiels pour limiter les handicaps et les traitements inappropriés.

Je terminerai ce propos d'ouverture en soulignant combien la communauté des maladies rares et les associations ont toujours été particulièrement constructives, et forces de proposition pour porter toujours plus vite et toujours plus loin la dynamique de progrès en faveur des patients atteints de maladies rares.

Je compte bien continuer à m'appuyer sur votre engagement et sur votre dynamisme !

Je vous remercie et je vous souhaite un excellent colloque.

## INTRODUCTION

### Intervenants

- **Hélène BERRUÉ-GAILLARD**, Présidente de l'Alliance maladies rares
- **Ségolène AYMÉ**, Médecin généticienne et épidémiologiste, directrice de recherche émérite à l'Inserm, créatrice d'Orphanet

### *Hélène Berrué-Gaillard*

Je remercie M. le ministre Yannick Neuder d'avoir accordé à ce colloque le haut patronage du ministère de la Santé et de l'Accès aux soins. Je le remercie pour sa prise de parole et pour son engagement à soutenir l'accélération des dépistages pédiatriques en France. J'associe aussi à ces remerciements Mme la ministre Catherine Vautrin.

Je remercie également le sénateur Stéphane Piednoir de nous avoir permis d'organiser ce colloque au palais du Luxembourg.

Pourquoi ce colloque ? Nous, malades, nous alertons encore et encore sur l'errance diagnostique, synonyme de perte de chance, de sur-handicap et de surmortalité – sans parler de la douleur psychique, dont on sait qu'elle est aussi puissante qu'une douleur physique.

L'errance se définit comme le temps entre les premiers signes de la maladie et l'arrivée dans un centre expert, de référence ou de compétence. Mais, aujourd'hui, nous n'allons pas parler de cette errance-là. Nous allons parler de bébés, d'enfants et d'adolescents atteints d'une maladie rare traitable ou actionnable, à la seule condition qu'elle soit dépistée avant l'apparition de symptômes criants, bruyants, voire engageant leur pronostic vital.

Nous allons parler de ces maladies silencieuses ou quasi silencieuses, de ces bombes à retardement quand elles ne sont pas dépistées – ces « bombes » pouvant exploser rapidement, comme celles qui ont été à l'origine du dépistage néonatal, ou plus tardivement.

Quand vous perdez un enfant ou quand vous élevez un enfant lourdement handicapé, vous refaites l'histoire. Il est des histoires que l'on ne peut pas changer. Elles sont inexorables : il n'y a pas de traitement, il n'y a pas de solution. C'est pour cela que nous sommes aussi attachés aux programmes de recherche et que nous soutenons, avec nos amis de l'AFM-Téléthon, tout ce qui pourra ouvrir des voies pour ces maladies sans traitement.

Mais il existe des histoires qui sont inacceptables : celles dans lesquelles on se rend compte des pertes de chance par perte de temps.

Quand des traitements existent, pour guérir une maladie ou ralentir ses effets délétères, il est éthiquement immoral de ne pas favoriser par tous les moyens son dépistage. Les associations de malades militent donc fermement pour une extension de ces dépistages, qu'ils soient néonataux, lorsque les prises en charge sont bénéfiques dès les premières semaines et les premières années de vie, ou à des âges pédiatriques, lorsque les maladies s'installent insidieusement, causant des handicaps lourds et nécessitant des réponses thérapeutiques extrêmes et coûteuses, comme des dialyses ou des greffes.

Dans tous les cas, un diagnostic précoce permet de mettre en place des traitements adaptés, dès les premiers signes de la maladie ou même avant, augmentant ainsi les chances de succès

thérapeutique et d'une vie familiale plus épanouie. Il ouvre la voie à une prise en charge globale et coordonnée, essentielle pour permettre aux enfants de grandir et d'améliorer leur qualité de vie. Il est temps de changer le paradigme de la prévention pédiatrique en France et de se donner les moyens de mieux prendre en charge ces enfants.

Ce colloque offre l'opportunité de réunir nos forces et nos expertises, pour faire avancer la cause du dépistage pédiatrique des maladies rares. Il est essentiel de renforcer la collaboration entre les différents acteurs de la santé, les pouvoirs publics, les politiques, les chercheurs, les cliniciens, les industriels et, évidemment, les associations de malades.

Ensemble, nous pouvons surmonter les obstacles. Nous pouvons innover et offrir un avenir meilleur à ces enfants et à leurs familles. Je vous remercie de votre présence, signe de votre engagement.

Ensemble, faisons en sorte que chaque enfant atteint d'une maladie rare, d'une maladie grave, ait la chance d'être dépisté et diagnostiqué plus rapidement, de grandir en meilleure santé et de réaliser sa vie dans son meilleur potentiel !

Je remercie chaleureusement chaque intervenant à ce colloque, et vous tous qui êtes présents.

J'ai le plaisir de passer la parole à Ségolène Aymé, créatrice d'Orphanet et directrice émérite à l'Inserm.

Merci !

### *Ségolène Aymé*

Merci beaucoup, Hélène, de me donner l'occasion de m'adresser à cette salle. Je suis absolument ravie d'être là, parce que ce dossier de dépistage néonatal me suit depuis près de 40 ans. Je pense que je suis l'un des grands témoins de son évolution en France, en Europe et dans le monde.

Cette session offre l'opportunité de discuter publiquement d'un sujet très complexe et très délicat qui fait consensus au sein de la population, mais moins chez les professionnels car chacun voit midi à sa porte.

Le problème est complexe car il y a, au moins, cinq sous-sujets complexes :

- la nature des maladies à dépister, sont toutes rares ou très rares, donc peu documentées,
- les techniques pouvant être mobilisées changent vite au gré des innovations technologiques,
- l'organisation du processus, pour qu'il soit efficace, est complexe et doit couvrir toutes les étapes, du prélèvement jusqu'au suivi du traitement de l'enfant,
- l'impact médical et organisationnel du dépistage, économique et sociologique, est difficile à apprécier sans études pilotes, mais il est indispensable à considérer dans un contexte de manque de professionnels de santé qualifiés pour assurer les soins courants,
- la mesure du bénéfice de l'action est difficile du fait des faibles effectifs, encore plus pour les maléfices qui nécessitent des enquêtes ad hoc.

Le problème est si complexe qu'il n'y a pas deux pays qui font la même chose, même en Europe, alors que tous les pays disent utiliser les mêmes critères d'évaluation et ont accès à la même connaissance scientifique.

On entend partout que la France est à la traîne dans ce domaine. Pour moi, c'est complètement faux. La France dépiste toutes les maladies qui font consensus dans environ la moitié des pays

européens. Seules deux maladies sont dépistées partout. Les maladies que nous ne dépistons pas ne sont dépistées dans moins de dix pays sur 33, parfois un ou deux seulement.

De plus nous avons une organisation globale bien supérieure à celle des pays qui dépistent beaucoup plus de maladies, qui se contentent d'annoncer le diagnostic au médecin traitant, charge à lui de se débrouiller pour la prise en charge de l'enfant.

En France, ce dépistage fait l'objet d'un programme national depuis plus de 50 ans. Il s'est développé longtemps grâce à l'implication de pédiatres organisés en association financée par la CNAMTS, et toujours dans l'intérêt supérieur de l'enfant.

Depuis 2018, nous avons adopté un schéma national avec un processus transparent impliquant les parties prenantes. Décider une extension du DNN est une décision de santé publique qui doit être mûrement réfléchie, car le dépistage n'est pas le diagnostic. Il s'adresse à des bébés dont l'immense majorité vont très bien. C'est une intervention à un moment charnière de la vie de l'enfant et de ses parents, un moment heureux où se nouent les relations parents-enfant pour la vie. On n'a pas le droit de le gâcher avec de mauvaises nouvelles si on n'a rien à proposer en terme de prise en charge, et que l'intervention n'est efficace que si effectuée dans les toutes premières semaines.

Le PNMR1 en 2005 se donnait comme objectif de mettre en place une politique cohérente pour le DNN et concertée en Europe. La politique cohérente a été définie. La partie Europe a été un échec car il n'y a eu aucun consensus malgré tous les efforts de la Commission Européenne.

Le PNMR 2 en 2011 ambitionnait d'étendre le dépistage néonatal à d'autres maladies grâce à la technologie de spectrométrie de masse en tandem (MS/MS). Cela s'est fait dans la douleur et avec retard car l'impact organisationnel était lourd et les politiques ont hésité.

Le PNMR 3 en 2018 voulait terminer la réorganisation régionale et nationale du dépistage néonatal et recourir éventuellement à des panels de gènes ciblés en remplacement des examens de biologie classique dans le cadre du DNN. Ce programme a été réalisé.

Le PNMR 4 en 2025 propose de poursuivre la politique d'extension du nombre de maladies dépistées si celles-ci satisfont aux critères de la politique nationale, et de suivre le devenir des enfants dépistés grâce à BAMARA, ce qui est une excellente disposition.

Il évoque aussi l'expérimentation au cours pour une approche génomique des tests. Cette approche pose, à ce jour de multiples questions encore plus complexes que les précédentes. Le séquençage est une technologie qui n'est pas adaptée au DNN, car le test est complexe à mettre en œuvre et à interpréter. L'approche par maladie doit être maintenue pour le DNN. Le séquençage doit être utilisé à des fins de diagnostic dès qu'il y a une suspicion de maladies génétiques, ou lors de campagne de dépistage chez l'enfant ou l'adulte jeune pour des maladies qui satisfont aux critères du dépistage et ne requièrent pas une intervention précoce. Agissons, mais avec sagesse, pour que toutes les maladies avec un traitement disponible soient incluses systématiquement à la liste des maladies à considérer pour un DNN. Et veillons à ce que le séquençage soit disponible pour tous les besoins de diagnostic.

## DÉPISTAGE NÉONATAL : ÉVOLUTIONS NÉCESSAIRES ET PERSPECTIVES DE RECHERCHE

*Pays précurseur dans le programme de dépistage néonatal, la France a pourtant pris un retard significatif par rapport aux autres pays européens. Quelles solutions, pour accélérer le nombre de maladies rares graves à dépister dès la naissance ? Quelles contraintes à lever pour intégrer rapidement les progrès de la génétique ? Comment assurer l'équité territoriale, pour une prise en charge rapide et sécurisée de tous les nouveau-nés ?*

### Intervenants

- **Roseline FAVRESSE**, Directrice de la politique et des initiatives de recherche d'Eurordis
- **Michel POLAK**, Coordonnateur du Centre régional de dépistage néonatal IDF-AP-HP
- **Hervé NABARETTE**, Directeur adjoint des affaires publiques de l'AFM-Téléthon
- **Gilles BRABANT**, Association X Fragile et administrateur de l'Alliance maladies rares
- **Laurence FAIVRE**, Médecin généticienne, coordinatrice du projet PERIGENOMED
- **Anne-Sophie ROMAGNY**, Sénatrice de la Marne

Table ronde introduite et animée par **David GENEVIÈVE**, Médecin généticien, université et CHU de Montpellier.

### David Geneviève

Merci au sénateur Piednoir pour son accueil, ainsi qu'à l'Alliance maladies rares et à l'AFM-Téléthon d'avoir organisé cette matinée.

Je suis médecin qualifié en génétique. C'est à la fois ma qualification ordinale et ma formation, créée par l'ancien ministre de la Santé Jean-François Mattéi. Cela fait trente ans que la génétique existe comme discipline. Nous pouvons donc affirmer que nous avons une culture et une maîtrise de l'outil génétique, qui est certainement mature.

Au cours de cette table ronde, nous allons parler de dépistage néonatal, des évolutions nécessaires et des perspectives de recherche.

En France, le dépistage existe depuis 1972. Il a d'abord concerné la phénylcétonurie, cette maladie génétique qui, quand elle n'est pas traitée, entraîne un trouble du développement intellectuel.

D'autres maladies ont, par la suite, été ajoutées dans le dépistage néonatal, y compris certaines qui n'étaient initialement pas associées à un traitement – comme la mucoviscidose en 2002 – mais que le dépistage précoce permettait d'orienter vers un centre expert maladies rares pour offrir aux enfants une meilleure qualité de vie et une meilleure espérance de vie. Il a ensuite fallu attendre dix ans pour avoir un traitement accessible à seulement 10 % des patients, puis à nouveau vingt ans pour avoir un traitement couvrant 90 % des personnes atteintes de mucoviscidose.

D'autres maladies d'origine génétique n'ont pas accès à un traitement, mais font l'objet d'un dépistage néonatal, comme la drépanocytose. Un dépistage très précoce de cette pathologie améliore à la fois l'espérance et la qualité de vie, et permet à ces enfants de devenir des adultes le plus possible en bonne santé. Cet exemple témoigne que des maladies peuvent être actionnables, avec un traitement qui arrivera par la suite.

J'ouvre sans plus tarder cette table ronde, et je remercie Roseline Favresse, directrice de la politique et des initiatives de recherche d'Eurordis, de nous présenter l'état des lieux du dépistage néonatal en Europe.

### ✓ État des lieux du dépistage néonatal en Europe

#### Roseline Favresse

Merci aux organisateurs de ce colloque pour leur invitation. C'est un réel plaisir pour EURORDIS de parler du dépistage néonatal, car c'est une cause que nous portons depuis des années.

EURORDIS est la fédération des associations de patients atteints de maladie rare en Europe. Nous représentons plus de 1 000 organisations dans 74 pays, donc au-delà même de l'Europe géographique. Nous soutenons fermement le dépistage néonatal comme un levier essentiel pour améliorer la vie des personnes atteintes de maladie rare.

En 2023, nous avons mené une enquête à laquelle 6 000 personnes ont répondu – patients et représentants de patients. Dans leur grande majorité, les patients ont indiqué qu'ils auraient souhaité que la maladie rare dont ils sont atteints soit diagnostiquée à la naissance. La proportion est plus élevée encore s'agissant des parents de patients.

Les données auxquelles je ferai référence pour présenter un état des lieux du dépistage concernent trente-deux pays de l'Europe géographique. Il en ressort que des disparités majeures existent, à la fois dans la composition des panels de dépistage néonatal et dans le fonctionnement de ces dépistages.

#### • Une grande variété de panels

L'Italie, le Portugal et l'Autriche dépistent ainsi plus de 30 maladies dans le cadre de leur panel national – 49 pour la moyenne nationale italienne, mais jusqu'à 60 selon les régions. D'autres pays, comme Chypre, ne dépistent que 2 maladies rares, tandis qu'un grand nombre de pays européens dépistent entre 10 et 20 maladies. Aucun facteur rationnel d'explication à cette diversité. De fait, il n'existe pas de différences génétiques au sein de ces populations.

Tous les pays concernés par l'étude dépistent systématiquement 2 maladies : la phénylcétonurie et l'hypothyroïdie congénitale. D'autres maladies, comme la drépanocytose, présentent un taux d'incidence aussi élevé sans pour autant systématiquement faire l'objet d'un dépistage national. En l'occurrence, la drépanocytose est dépistée dans moins d'un tiers des pays.

Des évolutions positives sont à noter, mais elles restent insuffisantes pour la communauté des patients. Entre 2020 et 2024, 90 % des pays concernés par l'étude ont connu une extension de leur programme de dépistage néonatal, augmentant le nombre total de maladies dépistées. Cette évolution est en particulier liée aux capacités technologiques, dont le

développement a un impact significatif sur le nombre et les types de maladies qui peuvent être dépistées. Un autre facteur clé est l'augmentation du nombre de traitements. À cet égard, la question se pose de savoir qui, du diagnostic ou du traitement, doit être précoce. Pour ma part, je considère que les deux sont liés. Nous en discuterons, à n'en pas douter, de manière approfondie ce matin. Une chose est sûre, un diagnostic précoce et présymptomatique ainsi qu'un traitement rapide sont nettement plus bénéfiques pour un certain nombre de maladies.

L'augmentation encourageante du nombre de maladies pour lesquelles des traitements efficaces seront développés ou sont en train de l'être promet un impact positif, à partir du moment où le diagnostic est précoce et où l'instauration du traitement l'est également.

- Une forte diversité de fonctionnement

La gouvernance du dépistage néonatal varie en fonction des pays.

En Espagne et en Italie, des différences régionales sont observables. La Catalogne teste ainsi plus de 30 maladies, tandis que le programme espagnol national en couvre moins d'une dizaine. De la même façon, en Italie, la Toscane a élargi son panel pour inclure l'amyotrophie spinale et les immunodéficiences combinées sévères.

Le fonctionnement du dépistage néonatal varie aussi en fonction de la fréquence de mise à jour des panels. Celle-ci est ainsi annuelle au Royaume-Uni, tandis qu'elle est *ad hoc* en Allemagne.

Le délai de mise en œuvre des recommandations d'inclusion de nouvelles maladies au sein des programmes de dépistage néonatal est lui-même foncièrement différent selon les pays : il est de moins d'un an au Danemark, mais va jusqu'à trois ans en Grèce ou en Roumanie.

- Des obstacles à lever

Le cadre politique n'est pas l'unique obstacle à l'extension du dépistage néonatal, même s'il mérite d'être mentionné.

Les autres obstacles sont les procédures complexes ou inexistantes lors des propositions d'ajout au panel, le manque de moyens pour soumettre de nouvelles propositions, le flou de certains critères d'évaluation l'absence d'implication systématique des patients et des experts dans l'évaluation et l'approbation, mais aussi l'insuffisance des infrastructures, la longueur des délais de mise en œuvre ou la faiblesse du soutien politique.

- Recommandations et principes clés

EURORDIS porte plusieurs recommandations à l'échelle européenne :

- Renforcer la transparence des processus de sélection ;
- Inclure systématiquement les parties prenantes (médecins et patients) dans les décisions ;
- Financer de façon adéquate les extensions de panel
- Harmoniser les critères entre pays, pour favoriser les bonnes pratiques et s'assurer que tous les citoyens profitent de manière égale des avancées scientifiques et technologiques ;
- Fixer des délais clairs pour la mise en œuvre après approbation ;

- Lier le dépistage précoce et le développement de nouvelles thérapies.

Par ailleurs, EURORDIS a défini 11 principes clés, disponibles en français grâce à l'aide de l'AFM-Téléthon et de l'Alliance maladies rares, pour guider une approche européenne harmonisée du dépistage néonatal.

Nous demandons aussi instamment, depuis plusieurs années, la création d'un groupe de travail d'experts au sein de l'Union européenne, pour coordonner les efforts en matière de dépistage néonatal et réduire les inégalités entre les pays.

Je vous remercie pour votre attention.

*David Geneviève*

Merci !

Je cède la parole au professeur Michel Polak, coordonnateur du Centre régional de dépistage néonatal (CRDN) Île-de-France AP-HP, afin qu'il nous dise s'il faut accélérer la mise en place des dépistages néonataux.

### ✓ Pour une accélération du dépistage néonatal

*Michel Polak*

Bonjour ! Je m'exprime ce matin en tant que professeur de pédiatrie à l'université Paris-Cité, chef de service à Necker et responsable du CRDN Île-de-France. J'ai donc les mains dans le cambouis, avec une pratique quotidienne du dépistage. Chaque année, plus de 170 000 buvards arrivent à Necker et 470 nouveau-nés sont sauvés grâce à l'action de l'ensemble du dépistage néonatal. À cet égard, je souhaite également mentionner le dépistage de la surdité, car tous les dépistages ne sont pas biochimiques – ou génétiques, bientôt.

Je m'exprime aussi en tant qu'animateur du groupe d'écriture du PNMR 4 sur le dépistage néonatal.

- La médecine pédiatrique préventive

Je qualifie la médecine pédiatrique préventive de lumineuse, car elle repose – c'est pour moi un mystère ! – sur la confiance : Les familles ne verront pas leur enfant malade, et c'est ce que l'on souhaite, et pourtant on le traite, parfois même avec des thérapies géniques. Mais, en France, on pratique peu la prévention.

Par ailleurs, le temps des patients n'est pas celui de l'organisation française et du dépistage tel qu'il est conçu actuellement. Je suis donc farouchement pour accélérer les processus, bien entendu dans une conception intellectuelle raisonnée.

- L'errance dans la mise en œuvre des dépistages

Le déficit immunitaire combiné est une maladie sévère, liée à l'absence de défense contre les germes de l'environnement. Longtemps appelés « enfants bulles », ces patients requièrent une greffe de moelle. Lorsqu'ils arrivent à l'hôpital sans avoir été dépistés, ils sont déjà sévèrement malades et la mortalité est bien plus importante que si l'on peut les greffer tôt dans leur vie.

L'étude menée entre 2014 à 2017 a donné lieu à la publication de l'article de Caroline Thomas en 2018, mais ce n'est qu'en 2025, probablement après l'été, que nous pourrons commencer à dépister le déficit immunitaire combiné sévère. Et ce, alors que la décision avait été déjà mûrie en 2022.

Pour l'anomalie du métabolisme de la cellule, donc de l'énergie de la cellule, le déficit en MCAD, la HAS a rendu son avis en 2011 et le dépistage n'a été mis en place qu'en décembre 2020. Cela parle pour soi !

Au-delà du constat, il est intéressant d'essayer de comprendre pourquoi et comment l'on peut remédier à ces errances.

- **Freins et leviers d'amélioration**

Le premier facteur d'errance dans la mise en œuvre des dépistages est la lourdeur administrative, déjà évoquée par Roseline Favresse d'Eurordis. Une simplification des processus est indispensable.

Une avancée a déjà été opérée dans l'organisation nationale, avec le passage de 22 unités de dépistage dans le cadre associatif à des CRDN coordonnés. Il importe de continuer ce mouvement de simplification. J'y suis extrêmement favorable. Or, le panorama du dépistage et ses structures sont d'une complexité épouvantable.

Le deuxième facteur d'errance est l'absence de confiance dans les données générées par les collègues. Les Allemands viennent de publier les études à trois ans du traitement de l'amyotrophie spinale par thérapie génique, tandis que nous mettons en place seulement cette année – en septembre, je l'espère – son dépistage.

En d'autres termes, il existe des données sur lesquelles nous pouvons nous reposer pour, en confiance, décider qu'un dépistage est utile ou pas. Il s'agit d'arrêter de faire et refaire des études préliminaires, qui nous font perdre un temps épouvantable. C'est, en tout cas, mon analyse, je ne représente ici personne d'autre que moi. Je me permets donc de parler très librement !

Changer la doctrine me paraît important, et c'est une piste assez facile à balayer.

Un troisième aspect, évoqué par Ségolène Aymé, est l'évolution technologique. Le passage des dosages en immunofluorescence à des dosages en spectroscopie de masse a ouvert le champ des maladies métaboliques. Désormais, il nous faut passer à l'ère de la génomique. Nous l'avons écrit avec force dans le PNMR 4. Ce n'est pas si compliqué qu'il y paraît. Je ne suis pas généticien, je suis endocrinologue et diabétologue pédiatre de profession quotidienne, mais je discute régulièrement avec mes collègues généticiens. David Geneviève pourra peut-être indiquer s'il considère, lui aussi, que le passage à l'ère génomique n'est pas si compliqué que cela.

Il faut donc simplifier, changer la doctrine, suivre les évolutions technologiques et les implémenter dans un temps raisonnable, et pas dans des temps qui font désespérer les petits patients et leurs familles que nous prenons en charge.

Notre devoir, dans les années qui viennent, sera aussi d'informer, de former et de permettre à la population, donc au corps sociétal, d'avoir une vision. De fait, les familles qui refusent de faire un dépistage néonatal – que nous vivons pourtant, dans cette salle, comme un bénéfice

extraordinaire – sont de plus en plus nombreuses. Il s’agit, certes, d’un petit bruit de fond, mais il s’accroît.

En résumé, les maîtres mots sont la simplification, l’accélération, la confiance dans les données des médecins étrangers et dans le dépistage étranger, et l’indispensable bascule technologique vers la génomique.

Je vous remercie pour votre attention.

*David Geneviève*

Merci beaucoup.

Nous allons maintenant entendre un duo – Hervé Nabarette, directeur adjoint des affaires publiques de l’AFM Téléthon, et Gilles Brabant, de l’association X Fragile et administrateur de l’Alliance maladies rares. Ils nous parleront d’une éventuelle évolution des critères du dépistage néonatal.

### ✓ Vers une évolution des critères du dépistage néonatal

*Hervé Nabarette*

Bonjour. Merci pour votre invitation !

#### • Un manque de réactivité inacceptable

Nous sommes en grande partie d’accord avec Michel Polak. Les exemples avancés pour illustrer les délais sont bons. Il y en aurait d’autres. Pour les maladies métaboliques, il a fallu deux ans d’évaluation puis trois ans pour mettre en œuvre le dépistage. Pour la généralisation du dépistage de la drépanocytose, ces délais ont été respectivement de quatre ans et demi, puis deux ans. C’est long !

Outre les délais, il faut citer le manque d’anticipation. L’auto-saisine de la HAS pour le dépistage de l’amyotrophie spinale date de 2023, alors même que cinq ans plus tôt, en 2018, elle avait évalué positivement les thérapies dans cette maladie. Il était donc possible de se poser la question du dépistage néonatal dès 2018 ou 2020.

Je ne reviendrai pas sur les conséquences de ces délais et de ce manque d’anticipation, qui ont été citées. S’agissant de l’amyotrophie spinale, on sait que les bébés diagnostiqués sur la base de symptômes et non à la naissance – contrairement à plus de 65 % des naissances en Europe – auront des séquelles qui nécessiteront le recours au fauteuil roulant et à l’assistance respiratoire. Certains bébés arrivent même avec des symptômes trop aggravés devant les professionnels, qui choisissent de ne pas les traiter et l’on estime qu’en France, deux bébés décèdent par mois. D’autres maladies connaissent la même situation, avec des conséquences gravissimes pour les familles.

Le manque de réactivité des autorités est inacceptable pour les associations de malades !

#### • Quels changements, pour accélérer et anticiper ?

Comme pour l’évaluation des produits de santé, il serait possible d’encadrer les délais d’évaluation et de mise en œuvre du dépistage néonatal.

Pour ne pas reproduire des situations absurdes comme celle de l'amyotrophie spinale – une absence de dépistage néonatal alors qu'il existe un traitement et une fenêtre d'opportunité de traitement à la naissance, d'après le recul que l'on a, permettant une vie normale – il serait intéressant que l'évaluation positive du médicament déclenche automatiquement un processus d'intégration de la maladie dans le programme de DNN.

Par ailleurs, l'argument de Michel Polak concernant les méthodes est extrêmement convaincant. D'une part, des agences équivalentes de la HAS font des évaluations dans d'autres pays. D'autre part, il existe des consensus d'experts internationaux. Il faut davantage en tenir compte. Là encore, l'exemple de l'amyotrophie spinale est frappant : avait-on vraiment besoin d'un dossier de 191 pages publié par la HAS en juillet 2024 alors qu'en 2020, l'Iqwig (équivalent allemand de la HAS) avait publié un dossier de bonne qualité sur le dépistage néonatal ?

Aujourd'hui, l'enjeu souligné par le PNRM 4 est d'anticiper l'arrivée des thérapies géniques pour éviter les pertes de chance dans un certain nombre de maladies.

- **Les préférences des patients et de la population**

Pour évoquer le sujet des préférences des patients concernant les dépistages néonataux, je prendrai l'exemple de la dystrophie musculaire de Duchenne.

Quand le système anticipe, le dépistage néonatal est présent quand le médicament arrive. Et si l'anticipation permettait qu'il soit présent avant que le médicament n'arrive, ce ne serait pas grave, bien au contraire, ainsi qu'en témoignent les résultats des enquêtes sur les préférences des familles.

Dans le cadre d'un travail entre la filière Filnemus (maladies neuromusculaires) et l'AFM-Téléthon sur le dépistage néonatal de Duchenne, nous avons fait une revue de littérature sur les préférences des patients concernant la mise à disposition d'un tel dépistage. Au total, 11 études sont parues entre 1983 et aujourd'hui.

Les questions « Trouveriez-vous logique que soit mis à disposition un tel dépistage ? et « Aimerez-vous en bénéficier ou auriez-vous aimé en bénéficier ? » ont notamment été posées à plusieurs groupes : la population générale à qui l'on explique la maladie ; des familles ayant vécu un diagnostic classique ; des familles ayant vécu un diagnostic dans le cadre d'un dépistage néonatal pilote ; des patients dépistés à la naissance dans le cadre d'un pilote et témoignant de leur vécu avec du recul.

En l'occurrence, les groupes répondent par l'affirmative à plus de 80 %. Les raisons avancées sont les suivantes :

- Avoir une prise en charge plus précoce, même en l'absence de traitement améliorant fortement la maladie.
- Donner accès aux essais cliniques.
- Éviter l'errance diagnostique (dans la dystrophie musculaire de Duchenne, par exemple, le diagnostic se fait en moyenne 4-5 ans dans les pays riches, où ce délai est resté stable depuis vingt ans, mais il y a pas mal de variabilité autour de cette moyenne au sein des pays).
- Rendre possible le conseil génétique rapidement dans la famille, en particulier nucléaire, notamment pour les petits frères à naître et dans la famille élargie.

- Donner aux familles la possibilité de mieux s'organiser en amont de l'arrivée des symptômes, pour le logement, l'école, la recherche de soutien.

Certaines études ont regardé l'impact psychosocial pour les familles qui ont bénéficié du dépistage néonatal dans les pilotes : il en ressort qu'il ne fait pas moins bien que le diagnostic classique dans les conditions actuelles.

De façon générale, les études montrent que les familles valorisent non seulement le bénéfice médical pour l'enfant, mais aussi d'autres bénéfices comme la réduction de l'errance diagnostique ou la connaissance, pour les filles, du statut de porteur dans la perspective d'une grossesse ultérieure. Elles valorisent aussi les bénéfices pour l'ensemble de la famille : réduction de l'errance diagnostique, conseil génétique et préparation à l'arrivée de la maladie.

- **En conclusion**

L'évaluation des dépistages néonataux soulève deux paradoxes.

D'abord, contrairement à l'évaluation des autres interventions, on ne cherche pas à tenir compte des préférences des patients. Il faut en tenir compte dans l'évaluation des technologies de santé, mais les critères du dépistage néonatal n'en font pas mention.

Ensuite, contrairement à l'évaluation bénéfice risque qui prévaut pour les interventions de santé, on ne regarde pas ici l'ensemble des avantages et des inconvénients pour s'assurer que les premiers sont suffisamment supérieurs aux seconds : on se focalise sur quelques critères, le premier étant l'existence d'un traitement à forte efficacité.

Ces sujets ne doivent pas rester dans les seules mains des experts et des professionnels : les patients et la population devraient plus largement participer avec eux aux discussions et décisions.

- ✓ **L'exemple du syndrome de l'X fragile**

### **Gilles Brabant**

Je porte la voix des X fragiles. Le syndrome de l'X fragile est principalement exprimé par un déficit intellectuel. L'X fragile représente la première cause héréditaire de déficit intellectuel, la trisomie 21 n'étant que rarement héréditaire.

La prévalence de l'X Fragile n'est pas négligeable : 1 pour 4 000 hommes et 1 pour 8 000 femmes. En France, près de 10 000 personnes sont concernées. Je suis le père de deux enfants concernés, un garçon et une fille. Le garçon exprime généreusement le syndrome, tandis que la fille a un deuxième X qui inactive très efficacement le premier. Certaines filles peuvent toutefois être porteuses de l'X Fragile et présenter un syndrome très complet.

- **Une maladie complexe sur le plan génétique**

Le syndrome de l'X fragile est une maladie à prémutation de nucléotides .

Dans l'ADN, fait de séquences de nucléotides, la séquence normale est inférieure à 50 CGG. La prémutation est définie par un comptage entre 50 et 200 CGG. Durant la grossesse, la

prémutation peut se dynamiser au-delà de 200 répétitions – c'est ce qui induit le syndrome de l'X fragile.

En France, près de 200 000 personnes sont concernées par la prémutation. Chez la femme, elle peut être responsable d'insuffisance ovarienne prématurée chez 20% d'entre elles. Cette ménopause précoce peut survenir dès l'âge de 20 ans. Elle entraîne non seulement une infertilité, mais aussi les complications d'une hypoestrogénie non substituée, en particulier pour le cœur et l'os.

Un syndrome neurologique peut également s'observer chez les personnes prémutées, qui connaissent aussi plus souvent des problèmes psychologiques que le reste de la population.

Avec mon épouse nous avons connu un temps d'errance diagnostique d'environ cinq ans. Je me souviens être allé voir des pédiatres et pédopsychiatres réputés dans le Nord, car je suspectais quelque chose de sérieux chez mon fils alors âgé de 2 ans. L'un d'entre eux m'a dit : « Je vous interdis de penser que votre fils a un X fragile. » J'ai donc rongé mon frein pendant des années. Je n'osais même plus en parler, alors que je le voyais se dégrader régulièrement et qu'il était confronté à des refus d'accueil à l'école et ailleurs. Cette errance a représenté de longues années de souffrance.

- L'importance du dépistage néonatal

Par définition, le syndrome est difficilement dépistable avant l'âge de 2 ans et l'arrivée de la parole. Avant cet âge, tous les bébés ont des comportements assez similaires, même s'ils ont un déficit intellectuel. Or deux ans sont suffisants pour mettre en route une autre grossesse. Dans mon association, de nombreuses femmes ont deux, trois ou quatre enfants concernés par une prémutation ou une mutation complète, avec des déficits intellectuels sévères. C'est le cas de notre présidente, fondatrice de l'association, Viviane Viollet.

Aussi sommes-nous très partisans d'un dépistage néonatal, afin d'offrir le choix aux familles pour une grossesse suivante.

Rappelons-nous que les crétins des Alpes ont connu un temps d'errance considérable – des centaines d'années. Des dizaines de milliers de personnes étaient touchées jusqu'à ce que l'on trouve que cette maladie était liée à un défaut d'iode. En ajoutant un peu d'iode dans le sel, on a complètement fait guérir les personnes concernées. C'était en 1922, mais les crétins des Alpes étaient connus depuis plus de mille ans ! Voyez le temps qu'il a fallu pour trouver un traitement aussi simple.

Nous adorerions que, pour les toutes les déficiences intellectuelles, un peu d'iode suffise.

J'ai confiance dans les outils génomiques, lorsqu'ils arriveront. Il est certain qu'un pédiatre ne saurait résoudre tous ces problèmes. Des travaux font déjà état de thérapies géniques extraordinaires, qui permettront peut-être, en effaçant certaines séquences de l'ADN, de corriger toutes les personnes prémutées, à la condition d'un dépistage préconceptionnel. Je le répète la prémutation concerne 200 000 personnes en France.

*David Geneviève*

Merci beaucoup pour ce témoignage d'association de patients.

Nous allons maintenant parler du projet PERIGENOMED, qui envisage d'utiliser l'outil génétique pour améliorer le dépistage accéléré.

## ✓ Le projet PERIGENOMED

*Laurence Faivre*

### • Vers une médecine d'anticipation

J'ai commencé mon métier de généticienne médicale il y a 25 ans. L'une de mes premières consultations en solo a été la rencontre d'une famille avec deux petites filles avec un diagnostic de leucodystrophie métachromatique après une phase durant laquelle elles se portaient parfaitement bien. Ce diagnostic a été posé à six ans pour l'une et à quatre ans pour l'autre, en phase présymptomatique. Pour un généticien, cette maladie est l'une des plus horribles à annoncer puisqu'elle entraîne une régression progressive, sans aucun symptôme auparavant, menant au décès après la perte de toutes les acquisitions – marche, parole, vue, audition... – les unes après les autres.

À l'époque, on ne pouvait rien proposer à l'exception d'une greffe de moelle, sous réserve que la maladie ne soit pas trop évoluée. Or, souvent, on la diagnostiquait trop tard. En l'occurrence, ces deux petites filles sont décédées.

Aujourd'hui, on n'aurait jamais cru le vivre, il existe une thérapie génique extrêmement efficace – mais uniquement avant l'apparition des symptômes. Or, la maladie débute dans le cerveau avant le début des symptômes. La seule façon de l'enrayer est donc de la dépister à la naissance, avant le début des symptômes. Lorsque de telles révolutions se produisent au niveau thérapeutique, on refuse que ce type d'histoire se reproduise.

Une autre révolution a eu lieu, ces dernières années, avec le séquençage à haut débit et la possibilité de séquencer l'ensemble du génome très rapidement, avec des coûts qui baissent et un timing qui s'améliore – quelques jours, désormais.

On ne pensait pas pouvoir traiter un jour les pathologies dont nous parlons depuis ce matin. C'est pourtant le cas, alors qu'elles sont parmi les plus complexes. Dès lors, grâce à la combinaison d'un diagnostic précoce et des thérapeutiques dont on s'attend à ce qu'elles arrivent plus fréquemment, nous devrions pouvoir traiter de plus en plus de pathologies.

Face à ce constat, il apparaît que le séquençage à haut débit pourrait être un vrai outil à mettre en place pour le dépistage néonatal, pour une médecine d'anticipation plutôt que de réaction.

Par ailleurs, des Assises de pédiatrie ont été créées pour comprendre pourquoi la mortalité infantile ne baisse pas en France, contrairement à d'autres pays européens. Là encore, l'objectif est de se placer dans la perspective d'une médecine préventive.

### • Genèse du projet PERIGENOMED

Il y a quelques années, l'étude SeDeN (« Acceptabilité, par les parents en France, de l'extension du dépistage néonatal avec ou sans génétique en première intention »), conduite par Camille Level, est partie de l'idée qu'il fallait entendre les attentes des professionnels de la périnatalité, mais aussi la voix des familles non confrontées à une maladie rare. Plusieurs

pays se sont aussi mobilisés autour de cette question, à la même période. Aujourd'hui, une vingtaine de pilotes sont en cours à l'international.

C'est dans ce contexte de mesure de l'acceptabilité qu'a été conçue l'étude française PERIGENOMED, dont l'ambition est de proposer le séquençage à haut débit en dépistage néonatal pour certaines pathologies actuellement décrites comme « traitables », « actionnables » ou « traitables en devenir ».

Ce projet a été élaboré avec le milieu médical et le milieu associatif, compte tenu des enjeux éthiques, organisationnels et médico-économiques. Deux questions méritent notamment d'être posées en commun : celle de l'impact psychosocial et celle des pathologies à dépister.

Il faut aussi réfléchir à la façon de s'y prendre. En effet, vouloir aller trop vite risque de bloquer le système. Il faut aussi probablement démontrer ce qui est pressenti : potentiellement, 80 % de la population française souhaite savoir.

- **Premières données et prochaines étapes**

Depuis le début de l'année, la participation au projet européen Screen4Care a déjà permis d'accumuler des données en vie réelle. Elles montrent que lorsqu'on informe les couples de l'extension du dépistage néonatal, 88 % souhaitent avoir accès au dépistage néonatal élargi. En revanche, quand on les informe à la naissance, ce taux descend à 75 %. Ainsi, le moment auquel le dépistage est proposé compte beaucoup.

Pour sa part, PERIGENOMED débutera le 5 mai. La phase pilote concernera 2 500 nouveau-nés. Ce sera insuffisant pour démontrer l'utilité clinique et la performance du dépistage néonatal. Un travail est donc en cours, avec les professionnels et l'État, en vue de monter un projet plus ambitieux. Je pense que nous sommes nombreux, dans la salle, à nous mobiliser autour de ces projets en plusieurs phases, pour essayer d'aller au bout de cette démonstration.

*David Geneviève*

Merci, Laurence.

La dernière intervenante de notre table ronde est la sénatrice Anne-Sophie Romagny, que je remercie pour son accueil.

- ✓ **Transformer les connaissances en politiques publiques**

*Anne-Sophie Romagny*

C'est un grand plaisir de vous accueillir au Sénat.

Chère collègue de la commission des affaires sociales,

Chers organisateurs,

Chers experts,

Mesdames et Messieurs en vos grades et qualités,

En clôturant les échanges de cette première table ronde consacrée au dépistage néonatal, aux évolutions nécessaires et aux perspectives de recherche, je tiens à saluer la qualité exceptionnelle des échanges en un temps contraint.

Vos travaux, vos témoignages et les perspectives que vous avez dessinés ont nourri une réflexion essentielle sur un sujet qui ne devrait pas être relégué au second plan de politiques de santé publique. En effet, derrière le terme technique de dépistage néonatal, se cache une réalité très simple : la possibilité d'offrir à un enfant un avenir différent et celle d'offrir aux familles un avenir plus serein, plus digne.

Le système français est à la croisée des chemins. Aujourd'hui, en France, chaque nouveau-né bénéficie d'un dépistage pour seulement 13 maladies, quand d'autres pays européens – l'Italie, l'Allemagne ou encore les Pays-Bas, comme l'a rappelé madame Favresse – ont élargi leur spectre à plusieurs dizaines de pathologies. Ne nous voilons pas la face : nous devons absolument faire mieux !

Le dépistage de seulement 13 maladies rares à la naissance ne reflète plus les potentialités scientifiques, ni les attentes des familles, ni les ambitions d'un pays comme le nôtre. Le progrès de la génétique et les biomarqueurs du séquençage à haut débit ouvrent des perspectives que nous ne pouvons plus ignorer. Ces avancées doivent être intégrées dans une stratégie nationale claire, cohérente et courageuse, comme cela a été évoqué par madame Faivre.

Je retiens des prises de parole de chacun autour de cette table qu'il nous faut désormais :

- Élargir le spectre du dépistage en nous appuyant sur des recommandations scientifiques et les expériences de nos voisins européens, tout en veillant à l'équité d'accès sur tout le territoire.
- Renforcer la recherche en soutenant les projets de criblage innovants, en développant des bases de données épidémiologiques et en favorisant des ponts entre recherche fondamentale et application clinique.
- Accompagner chaque dépistage d'un parcours humain et structuré.

De l'annonce du diagnostic à l'accompagnement des familles, chaque étape compte. La médecine préventive ne peut être efficace que si elle est aussi profondément humaine.

J'accorde une attention particulière, monsieur Polak, à la simplification administrative que je défends ardemment au Sénat – qui, vous le savez, est la maison de la simplification administrative. Un changement de doctrine doit également intervenir pour accroître notre confiance dans nos pays voisins. Nous en avons pleinement conscience.

Mais, surtout, nous devons faire de cette cause un enjeu national.

L'évolution des critères d'analyse utilisés par la Haute Autorité de Santé et les débats autour de la notion de bénéfice – bénéfice individuel de l'enfant, bénéfice pour la famille et la fratrie à venir –, soulevés par messieurs Nabarette et Brabant, sont cruciaux.

Ce que nous appelons « maladies rares » sont, en réalité, une addition de milliers de maladies qui, ensemble, concernent des millions de Français. Chaque année, des enfants naissent porteurs d'une pathologie qu'il aurait été possible de détecter à la naissance, et parfois même de traiter avant l'apparition des premiers symptômes – c'est le cas des deux petites filles, évoqué par Madame Faivre. Il ne faut plus que cela arrive !

C'est aussi le cas de l'expérimentation en matière de dépistage de l'amyotrophie spinale, qui gagnerait à être généralisé. J'ai d'ailleurs interrogé le gouvernement à cet effet en janvier. C'est très récent et je n'ai pas encore la réponse, mais j'ai toute confiance en celle qui me sera apportée. Depuis 2023, les régions Grand Est et Nouvelle-Aquitaine expérimentent le dispositif DEPISMA : sur 133 000 nourrissons dépistés, 11 étaient porteurs de la maladie et 8 d'entre eux ont pu être traités et sauvés.

Dans un avis rendu en juillet 2024 après s'être autosaisie de cette question, la HAS recommande aux pouvoirs publics d'intégrer l'amyotrophie spinale au programme national de dépistage néonatal.

Avec la mission d'information sur l'avenir de la santé périnatale, dont j'étais secrétaire, qui s'est réunie au printemps 2024 et a rendu son rapport en septembre dernier, nous avons déjà pris connaissance de l'évolution assez lente de l'encadrement des procédés de dépistage néonatal – qui ne font d'ailleurs pas consensus au niveau international ou européen, comme l'ont rappelé à juste titre madame Favresse et monsieur Polak. Aussi ai-je insisté pour que le dépistage néonatal fasse partie du rapport de périnatalité.

Le PNMR 4 nous donne l'occasion d'accélérer le processus de dépistage néonatal de maladies graves, permettant de les traiter dès que possible et de limiter une errance diagnostique encore trop fréquente.

Ne laissons pas l'innovation en santé publique s'arrêter à la porte des maternités. La République doit garantir à chaque enfant les mêmes chances dès les premières heures de sa vie. Agir pour garantir une égalité d'accès à ces dépistages sur l'ensemble du territoire et, surtout, pour que l'innovation ne reste pas bloquée à la porte de la prévention est un chantier que nous devons porter ensemble – parlementaires, gouvernement, chercheurs, médecins et associations. Il ne s'agit pas d'une dépense, mais d'un investissement pour la vie. C'est pourquoi, en tant que législateur, je m'engage fermement à faire connaître les conclusions de ce colloque dans les travaux de notre assemblée.

Ensemble, transformons les connaissances d'aujourd'hui en politiques de demain !

Je vous remercie pour votre attention.

*David Geneviève*

Merci pour votre intervention. Nous sommes ravis que l'État français s'empare de cette question pour permettre aux enfants d'avoir un dépistage au meilleur moment, pour un meilleur traitement et/ou une meilleure prise en charge, pour une meilleure qualité de vie et une meilleure espérance de vie.

Il existe une corrélation entre le nombre de maladies dépistées dans les pays européens et le taux de mortalité infantile. Il faut donc accélérer dans l'extension du dépistage. Nous vous remercions de nous accompagner dans cette optique.

## ÉCHANGES AVEC LA SALLE

### *Diane Dufour*

Latifa Idbrik et moi-même représentons le Centre national de coordination du dépistage néonatal (CNCDN), qui coordonne les échanges entre le national et le régional. Nous accompagnons le déploiement du programme dans l'ensemble du territoire, pour que nous soyons tous prêts en même temps au moment du démarrage. Nous serons ravies de répondre à vos interrogations, le cas échéant.

### *Célia Crétolle, coordinatrice du centre de référence national MAREP et co-coordinatrice de la filière de santé maladies rares NeuroSphinx*

Je coordonne un centre de référence et une filière, NeuroSphinx (malformations pelviennes et médullaires rares avec atteintes sphinctériennes et/ou neurologiques). Je vais me faire la porte-parole des patients dont je m'occupe et qui, hélas, n'ont un diagnostic génétique que pour un quart d'entre eux. Les autres n'ont qu'un diagnostic purement clinique, à la naissance.

En 2025, est-il normal de ne faire un diagnostic de malformation anorectale qu'à six mois de vie, dans certains cas ? Au-delà de la génétique, le diagnostic néonatal consiste aussi à savoir examiner un nouveau-né, avec un examen clinique.

Vous avez évoqué la supplémentation du sel en iode, pour guérir les crétins des Alpes. Pour le spina-bifida, une solution très simple existe aussi : donner de la vitamine B9. Nous la donnons en prénatal, comme le faisaient déjà de nombreux collègues avant moi, dont certains sont malheureusement décédés – je pense à Michel Zerah. Mais il suffirait de supplémenter les farines en vitamine B9 pour limiter le taux de spina-bifida dans la population générale. C'est prouvé, et 90 pays le font déjà. C'est aussi de la prévention, qui ne coûte pas très cher qui plus est.

### *Sandra Lawton, présidente d'AIRG France*

Merci d'avoir organisé ce colloque. Trois heures pour parler du dépistage, c'est court mais c'est déjà énorme.

Je représente les maladies rénales génétiques. Des témoignages très intéressants que nous avons entendus dans cette première partie, je retiens les mots du ministre pour « généraliser le dépistage » et ceux de monsieur Polak pour « accélérer le dépistage ». Il est important de parler de dépistage, avant de parler de diagnostic.

### *David Geneviève*

Nous sommes tous alignés pour essayer d'avancer dans ce domaine.

### *Antoine Ferry*

Nous avons développé un médicament pour les maladies rares du foie, et nous allons créer une plateforme mondiale de diagnostic de spectrométrie de masse à Saint-Joseph.

Nous nous sommes implantés en Russie, avant les drames. Je me suis rendu dans les villes de Moscou, Saint-Petersbourg, Kazan et Ekaterinbourg. Lorsque j'ai indiqué que nous avons créé cette plateforme pour diagnostiquer et suivre les traitements, toutes m'ont montré les hangars de séquençage de nouvelle génération (NGS) qu'elles avaient développés – j'ai cru

voir des hangars d'Amazon ! –, avec 500 Thermo Fisher fonctionnant 24/24h. J'en retiens une leçon : il faut se donner les moyens d'avancer, d'autant que je suis persuadé que nous pouvions obtenir de bons prix chez Thermo Fisher si nous achetions 500 VK !

#### *David Geneviève*

Peut-être une accélération sera-t-elle possible avec le futur Plan France Médecine Génomique qui, nous l'espérons, verra prochainement le jour.

#### *David Cheillan*

Je suis dépisteur à Lyon, je m'occupe de la commission Biologie du dépistage néonatal et je suis membre de la société française de dépistage néonatal (SFDN).

Je souhaite revenir sur les résultats des enquêtes d'opinion et d'acceptabilité du dépistage en population générale. Ces enquêtes sont ciblées sur les associations de patients et les personnes qui ont été confrontées à la maladie. Il manque donc l'avis de la population générale. Certes, y avoir accès est plus compliqué. Mais il faut essayer d'inclure aussi cette facette. De fait, la population qui sera confrontée à ces choix n'est pas celle des patients et des associations de patients. C'est la population générale.

#### *David Geneviève*

Nous devons probablement accroître les compétences et les connaissances des décideurs et de l'ensemble de la population française concernant ces outils de génétique. Le rapprochement peut être fait avec la découverte des virus et des bactéries, ou avec celle de la radiologie.

#### *David Cheillan*

Mes propos concernaient l'ensemble du programme de dépistage, pas seulement le volet génétique.

#### *David Geneviève*

Certes, mais j'ai le sentiment que l'appréhension sera plus marquée concernant les outils de génétique, qui permettront d'expliquer pourquoi les personnes sont malades, mais aussi de les traiter. Nous avons besoin d'une information relative à la population générale, donc d'études pilotes – d'où le projet PERIGENOMED.

#### *Roseline Favresse*

Lorsqu'elles existent, les études en population générale montrent qu'elle est davantage en faveur du dépistage néonatal que la population des patients.

#### *David Cheillan*

Cela dépend de la question posée et de la méthodologie appliquée.

#### *Roseline Favresse*

Nous avons suffisamment de recul pour étudier les pilotes déployés dans différents pays – certes, pas en population générale, mais dans les CHU. En Belgique, par exemple, le taux d'acceptabilité des parents dépasse 80 %. Nous disposons de données. La question est posée de savoir s'il faut refaire une étude en population générale en France.

### *David Cheillan*

Plus que des études cliniques, il est essentiel de faire des enquêtes pour mesurer la compréhension globale du programme par la population générale.

Il faut se demander pourquoi l'acceptabilité du programme de dépistage néonatal est si élevée (99,95 %) – tandis qu'à l'autre bout de la vie, ils sont très bas (30 % d'acceptabilité du dépistage du cancer colorectal, par exemple). Il existe probablement un biais. D'ailleurs, quand on intègre un outil génétique, la confiance baisse : le taux d'acceptabilité passe de 99,95 % à 80 %. Il y a donc une perte d'efficacité du programme. Nous devons obtenir des chiffres qui évitent une perte de chance pour la population.

La question de la compréhension des programmes de dépistage au moment singulier de la naissance ne doit pas être éludée. Vous l'avez montré, lorsqu'on fait de l'information en prénatal *versus* de l'information en néonatal, on augmente les taux d'acceptabilité. Et pour cause, les personnes ont le temps de comprendre.

### *Roseline Favresse*

Outre la question de l'acceptabilité, il faut en effet traiter de celles de la compréhension et de l'accompagnement. C'est également vrai pour toutes les phases du diagnostic dans les maladies rares.

Plusieurs études ont porté sur de larges périmètres de population, et le projet PERIGENOMED devrait aussi permettre d'affiner les données – et de démontrer l'acceptabilité. À cet égard, je ne suis pas certaine que cette dernière soit liée à la technologie, mais davantage au nombre de pathologies concernées.

### *Laurence Faivre*

L'étude d'acceptabilité a été faite, en France. C'était le but de SeDeN, dont les résultats seront bientôt publiés. En l'occurrence, le taux d'acceptabilité ressort à 88 % dans la population générale au troisième trimestre de grossesse et de 75 % à la naissance.

Par ailleurs, les taux élevés d'acceptabilité des dépistages néonataux courants s'expliquent par le fait que tout le monde est convaincu de leur intérêt. En revanche, ces taux baissent face à la perspective d'extension, dans la mesure où le caractère traitable des pathologies dépistées varie selon les cas. Il n'est donc pas toujours possible d'expliquer, lors des questionnaires, que le dépistage permettra de traiter toutes les pathologies.

### *David Geneviève*

Merci !

Le temps est venu d'ouvrir la seconde table ronde de ce colloque.

## ÉLARGIR LES DÉPISTAGES PÉDIATRIQUES

*En dehors du programme de dépistage néonatal, comment accélérer le dépistage de nombreuses maladies graves pour réduire l'errance diagnostique, limiter les handicaps et les traitements inappropriés ? Des tests biochimiques aux nouveaux outils de dépistage utilisant l'intelligence artificielle, des solutions existent. Quelle stratégie de santé publique adopter pour augmenter les dépistages pédiatriques de maladies rares ?*

### Intervenants

- **Anne-Sophie JANNOT**, Directrice nationale de la Banque nationale de données maladies rares (BNDMR)
- **Sandrine LEFRANÇOIS**, Présidente de l'association ADAAT Alpha1-France
- **Mathias RUIZ**, Hépatogastro-entérologue pédiatre aux HLC, Responsable du centre de référence de l'atrésie des voies biliaires et cholestases génétiques
- **Antoine FERRY**, secrétaire général de l'AMLIS
- **Aurélia BERTHOLET-THOMAS**, Animatrice de la filière des maladies rénales rares – ORKiD
- **David CHEILLAN**, Représentant de la Société française du dépistage néonatal (SNDP), Coordonnateur de la commission Biologie
- **Corinne BOURCIER**, Sénatrice de Maine-et-Loire

Table ronde animée par **Gilles BRABANT**, Association X fragile et Administrateur de l'Alliance maladies rares.

### Gilles Brabant

Notre première table ronde s'est avérée passionnante ! Il est certain que le génome s'impose comme le test de référence pour dépister les maladies rares – demain. Aujourd'hui, ce n'est pas encore le cas. Même si nous allons bientôt étendre le dépistage néonatal à l'amyotrophie spinale, et c'est heureux, les tests génétiques ne sont pas encore répandus. Il faut attendre les résultats de plusieurs études pilotes, comme PERIGENOMED en France et d'autres en Europe, pour nourrir l'avenir de ces dépistages.

Le nombre de malades rares s'accroît, alors que l'on pourrait utiliser des tests simples. C'est le sujet de cette table ronde. Dans un premier temps, je cède la parole à la directrice de la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR), Anne-Sophie Jannot.

### ✓ Errance diagnostique et prise en charge

#### Anne-Sophie Jannot

Je suis responsable médicale de la BNDMR. Ce système d'information a été mis en place dans les 2 300 centres de référence labellisés maladies rares, pour collecter les données de

tous les patients pris en charge. Comme cela a été rappelé ce matin, la France est très bien organisée dans ce domaine.

- **État des lieux**

À ce stade, nous avons collecté des données sur plus de 1 300 000 patients, dont plus de 800 000 enfants ayant vu apparaître les premiers signes de leur maladie durant l'enfance. Aussi disposons-nous de données concernant l'errance diagnostique.

L'errance diagnostique est un enjeu de taille. Dans le cadre du PNMR 3, un Observatoire du diagnostic a été mis en place pour la mesurer, c'est-à-dire mesurer le délai entre les premiers signes de la maladie et l'accès à un centre labellisé maladies rares. En 2024, les chiffres faisaient ressortir, pour les nouveaux patients, un délai médian de 2 ans entre l'âge aux premiers signes et l'adressage en centre de référence – et ce délai était supérieur à 8 ans pour 25 % des patients. De fait, les situations varient fortement selon les maladies.

Parmi les maladies pour lesquelles l'errance est assez courte, je prendrai l'exemple de deux maladies pour lesquelles une entrée dans le panel de celles qui feront l'objet d'un dépistage néonatal fait actuellement l'objet de discussions : la galactosémie et la biotinidase. Ces maladies ultra-rares concernent entre 5 et 15 naissances par an. Les patients sont vus assez tôt dans la vie dans les centres de référence : très peu de temps après la naissance pour la galactosémie, et avant l'âge de 1 an pour la moitié des patients souffrant de biotinidase. Mais, malgré ce temps d'errance assez limité, les patients arrivent trop tard et conserveront des séquelles de leur maladie. Des décès sont également enregistrés. Pourtant, une prise en charge à un état présymptomatique permettrait d'améliorer la qualité de vie de ces enfants.

À l'autre extrémité, il existe des maladies pour lesquelles l'errance est majeure. C'est notamment le cas des déficits en alpha-1 antitrypsine (DAAT), dont nous allons entendre une représentante : si la moitié des patients présentent les premiers signes pendant l'enfance, l'âge médian de diagnostic est de 40 ans. Lorsqu'ils arrivent en centre au terme d'un parcours d'errance complexe, ils ont de nombreuses conséquences.

- **Réduire l'errance diagnostique pour améliorer la prise en charge**

Notre système de soins est très efficace pour prendre en charge les patients une fois qu'ils ont été dépistés.

Ainsi, pour les 13 pathologies qui font déjà l'objet d'un dépistage néonatal, le délai avant l'arrivée en centre est proche de la naissance : tous les patients sont immédiatement adressés et pris en charge quand ils sont dépistés positivement. En Italie, à l'inverse, le dépistage existe mais l'organisation ne suit pas et tous les patients ne sont pas rapidement pris en charge.

Cette prise en charge immédiate a permis d'avoir une mortalité et une évolution des enfants comparables à celles de la population générale.

C'est également le cas pour les dépistages néonataux mis en place récemment, comme celui du déficit en MCAD. Avant 2020, le délai médian d'errance était d'environ 20 mois. Aujourd'hui, les patients sont vus dès leur naissance. De la même façon, avant la mise en place du programme DEPISMA (dépistage de la SMA), le délai médian était de 12 mois. Dans les régions concernées par l'expérimentation, les enfants sont vus dès l'âge de 6 mois.

Notre système de soins est donc organisé pour prendre en charge les patients dépistés positivement.

## Gilles Brabant

Merci pour ces données, rares et importantes.

Je donne maintenant la parole à Sandrine Lefrançois et Mathias Ruiz, pour nous parler du déficit en alpha-1 antitrypsine (DAAT). Cette affection présente des symptômes assez proches de ceux de la mucoviscidose, nettement plus connue, avec une marque pulmonaire – mais aussi une marque hépatique. Nous avons besoin d'informations sur cette maladie !

### ✓ L'exemple du déficit en alpha-1 antitrypsine

#### Mathias Ruiz

Je remercie l'Alliance maladies rares et madame Lefrançois de m'avoir invité à parler du DAAT. Je remercie également monsieur Brabant pour cette introduction.

Je suis praticien hospitalier dans le service d'hépatogastroentérologie pédiatrique à Lyon et responsable d'un centre de référence constitutif sur l'atrésie des voies biliaires et les cholestases génétiques – parmi lesquelles le DAAT.

Après avoir présenté le DAAT et montré en quoi il serait intéressant de la dépister dans l'enfance, je laisserai la parole à Sandrine Lefrançois, présidente de l'association ADAAT Alpha1-France afin qu'elle relaie le témoignage et la vision des patients atteints de cette pathologie.

#### • Une maladie intéressante à dépister dès l'enfance

Le DAAT est une maladie génétique rare à transmission autosomique récessive – ce qui signifie qu'il faut deux variants génétiques pathologiques pour exprimer la maladie. Cette pathologie, qui concerne environ 1 personne sur 3 000, soit près de 10 000 personnes en France, est largement sous-diagnostiquée.

En effet, le diagnostic est souvent posé vers l'âge de 40 ans, au terme d'une longue errance puisque les symptômes peuvent se manifester dès l'enfance.

L'alpha-1 antitrypsine est une protéine de l'inflammation produite par le foie, qui a pour rôle de protéger le poumon en inhibant des enzymes pouvant le dégrader. En cas d'anomalie génétique de cette protéine synthétisée dans le foie, on observe un déficit dans la circulation sanguine avec une perte de fonction au niveau pulmonaire et une synthèse anormale dans le foie, laquelle conduit à des lésions hépatiques de sévérité variable.

Il existe donc une double atteinte, avec :

- des manifestations pulmonaires, plutôt chez l'adulte à partir de 40-50 ans, parfois plus tôt en cas d'exposition au tabagisme ;
- des manifestations hépatiques chez les enfants, dès la naissance (cholestases néonatales) ou avec une présentation plus tardive, avec des perturbations du bilan hépatique et une évolution vers une fibrose, voire une cirrhose - dans l'enfance ou à l'âge adulte, notamment quand y sont associés des facteurs de risques au niveau hépatique, comme l'alcool ou le surpoids.

L'atteinte hépatique est de sévérité variable et nécessite, lorsqu'elle est présente en période néonatale, un diagnostic précoce ainsi qu'un diagnostic différentiel d'autres maladies, comme l'atrésie des voies biliaires et d'autres causes génétiques.

L'atteinte pulmonaire ne concerne *a priori* que les adultes. Les études chez l'enfant n'ont pas montré d'atteinte significative, mais des petits signes apparaissent probablement dès l'enfance. Cette atteinte se manifeste par de l'emphysème, c'est-à-dire une destruction du poumon qui conduit à une gêne respiratoire – un essoufflement –, et de manière plus sévère en cas d'exposition au tabagisme.

Cette maladie est donc longtemps asymptomatique, mais lorsque le diagnostic est posé, l'atteinte est souvent déjà sévère et parfois irréversible.

Le diagnostic peut se faire de manière assez simple, avec un dosage sanguin de l'alpha-1 antitrypsine, puis être confirmé par un génotypage permettant de préciser le génotype et le phénotype de cette protéine.

- Un traitement essentiellement préventif à ce stade, mais des perspectives prometteuses

Aujourd'hui, le traitement est essentiellement préventif, avec des conseils de prévention contre le tabac et l'alcool et des mesures hygiéno-diététiques. Pour l'atteinte pulmonaire des adultes, une supplémentation possible en Alpha-1 antitrypsine peut ralentir le déclin de la fonction respiratoire, sans pour autant l'arrêter complètement. Pour le foie, il existe des mesures symptomatiques en cas de cholestase – pour aider la bile à s'évacuer du foie en période néonatale, pour aider à l'absorption des vitamines et une surveillance appropriée peut être proposée dans l'enfance.

Le seul traitement curatif reste la transplantation hépatique, avec ses nombreuses complications et ses difficultés.

Il existe des perspectives de traitement intéressantes. Ceux-ci devraient voir le jour au cours des cinq à dix prochaines années, à base de thérapie génique ou de dérivés avec l'interférence des ARN pour bloquer la synthèse de la protéine Alpha-1 antitrypsine anormale, voire avec l'édition de l'ARN qui code pour l'alpha-1 antitrypsine, ce qui permettrait d'en produire une saine.

En somme, le dépistage a sa place pour cette pathologie, puisqu'un test simple permet de poser le diagnostic. Il permettrait de mieux détecter les patients pour proposer des mesures préventives précoces, d'éviter des traitements inappropriés liés à l'errance diagnostique et de proposer la participation aux protocoles de recherche puis aux traitements qui arriveront prochainement.

- ✓ La vision des patients : l'importance de la prévention

### Sandrine Lefrançois

Je remercie l'Alliance maladies rares de nous permettre de présenter le DAAT. Cette maladie rare, similaire à la mucoviscidose mais plus méconnue, est sous-diagnostiquée, avec une errance diagnostique qui retarde une prise en charge optimale, essentielle pour éviter ou retarder les symptômes graves.

Chez l'enfant, des symptômes hépatiques apparaissent peu après la naissance, permettant un dépistage et une prise en charge rapides. Cependant, cela concerne moins de 20 % des enfants avec un déficit sévère. Les 80 % restants sont exposés, en grandissant, à des facteurs

aggravants comme le tabac, l'alcool ou le surpoids, qui favorisent des lésions du foie et des poumons. Nous les retrouvons donc, à l'âge adulte, avec des symptômes déjà avancés.

Chez les adultes, le dépistage est souvent tardif, après l'errance de diagnostic de 5 à 7 ans lorsque les poumons sont déjà atteints, souvent par un emphysème évolutif qui réduit progressivement la capacité respiratoire. Cette errance provient notamment du fait que si le patient fume, on diagnostique un emphysème lié au tabagisme sans rechercher un déficit en alpha-1 antitrypsine. Côté hépatique, la prise en charge médicale reste compliquée, car les symptômes ont souvent été associés à la maladie de l'enfant. Il existe pourtant des problèmes hépatiques chez l'adulte.

Il est crucial de dépister dès l'enfance, pour instaurer une prévention précoce contre le tabagisme, y compris passif, la consommation d'alcool des adolescents, encourager une activité physique régulière et une alimentation équilibrée. Certes, ce sont déjà des recommandations nationales. Mais quand on ne se sait pas malade, on s'autorise toujours à fumer ou boire un peu. En moyenne, la première cigarette est désormais fumée dès l'âge de 10-11 ans.

L'exemple des enfants suivis par l'association, tout comme les retours d'autres familles, montrent que devenus adultes, nos jeunes ne fument pas, contrôlent leur consommation d'alcool, voire n'en consomment pas. Ils sont encore relativement jeunes, puisque l'association a 17 ans, et la prévention a pleinement joué son rôle. Ils pratiquent une activité physique régulière et sont conscients des risques liés au surpoids. Quant aux parents porteurs d'un déficit modéré, ils prennent conscience de l'importance de la prévention pour eux-mêmes et leurs enfants, afin d'éviter des symptômes pulmonaires et hépatiques.

Tous les adultes confrontés à des symptômes précoces dus au tabac affirment regretter d'avoir commencé à fumer, même s'ils étaient conscients que le tabac n'est pas bon pour la santé. Ils estiment que s'ils avaient eu conscience de cette maladie, ils n'auraient jamais fumé.

- **Coût et impacts de la maladie**

Les coûts et impacts sont élevés. En effet, le DAAT nécessite une lourde prise en charge médicale, puisque de nombreux médicaments sont nécessaires pour traiter les infections et les symptômes. C'est aussi un emphysème précoce, dès l'âge de 30 à 40 ans en cas de tabagisme. En cas de capacité respiratoire très abaissée, il est possible de bénéficier d'une perfusion – avec un traitement issu du plasma dont le coût moyen est de 70 000 euros par an, et qui peut souffrir de tensions voire de ruptures d'approvisionnement. Les adultes dont la pathologie est avancée peuvent aussi être mis sous oxygène.

L'impact de la maladie, ce sont aussi des répercussions professionnelles, avec la nécessité de postes aménagés voire une inaptitude au travail. La vie sociale est réduite. Le quotidien est rendu difficile par un essoufflement au moindre effort, comme une simple douche ou un déplacement de seulement quelques mètres. Certains patients éprouvent même des difficultés à parler.

Une greffe en dernier recours est parfois nécessaire, dès 30 ou 40 ans chez les fumeurs et entre 50 et 60 ans pour les autres. Le coût complet d'une greffe, incluant l'hospitalisation, les traitements et la réhabilitation, est de 300 000 euros. Les patients se heurtent, toutefois, au manque de greffons. Par ailleurs, le taux de survie post-greffe pulmonaire est de 50 % à cinq ans. Les traitements peuvent entraîner des effets secondaires graves. Qui plus est, il existe

des contre-indications à la greffe, pourtant ultime traitement pour survivre. Nous connaissons un jeune homme qui a été diagnostiqué à 30 ans puis mis sous oxygène à 35 ans. Il aurait dû être greffé à 40 ans, mais son surpoids risquait de rendre l'opération fatale. Des soins palliatifs lui ont donc été proposés. S'il avait été dépisté enfant, il n'en serait peut-être pas là.

Le dosage en alpha-1 antitrypsine, par une simple prise de sang, coûte moins de 10 euros (hors phénotypage). La prévention, c'est gratuit !

En France, la prévalence est de 1 naissance sur 3 000 avec un déficit sévère, et de 1 personne sur 30 avec un déficit modéré (quand un seul gène est déficient, il peut malgré tout entraîner des problèmes pulmonaires si la personne fume et des problèmes hépatiques en cas d'obésité ou de consommation d'alcool). Compte tenu de cette statistique, nous sommes certainement plusieurs, dans cette salle, à avoir un gène avec un déficit.

- **Pour un dépistage précoce**

La récente recommandation de la Cour des Comptes pour une feuille de route des maladies respiratoires chroniques souligne l'importance d'un dépistage précoce dès l'enfance, pour optimiser la prise en charge et réduire les coûts liés aux hospitalisations.

De fait, le dépistage précoce de alpha-1 antitrypsine est essentiel pour prévenir les complications, améliorer la qualité de vie et réduire les coûts de prise en charge. Un simple test sanguin peut changer le cours de la maladie et éviter des traitements lourds à l'âge adulte. De nombreuses maladies pourraient être dépistées dès l'enfance, pour une meilleure prévention, éviter l'apparition de symptômes et, tout simplement, sauver des vies.

Merci de votre attention.

### **Gilles Brabant**

Merci pour ce témoignage passionnant. Cette maladie est moins connue que d'autres, pourtant son expression est potentiellement très sévère.

Je cède la parole à Antoine Ferry, pour qu'il nous présente un projet passionnant lui aussi.

- ✓ **L'intelligence artificielle au service du dépistage**

### **Antoine Ferry**

Bonjour ! Je suis médecin et j'ai créé des laboratoires dans les maladies rares. Je suis également le fondateur du comité Maladies rares du Leem (Les Entreprises du médicament). À cet égard, je remercie personnellement Yves Juillet, sans qui ce comité n'aurait jamais vu le jour. Il y a plus de vingt ans, en effet, le monde de la pharmacie était peu sensible, voire insensible, à la problématique des maladies rares. Aujourd'hui, je suis au Springboard de l'Institut Imagine, un accélérateur financier et d'expertises dédié aux maladies génétiques rares.

- **De l'intelligence humaine à l'intelligence artificielle**

Un collègue m'a raconté qu'un médecin avait un fils âgé d'une dizaine d'années qui présentait différentes difficultés, dont un petit retard mental, sans qu'aucun diagnostic ne soit posé. Un jour où il avait fait appel à un entrepreneur pour des travaux à son domicile, ce dernier, en

voyant son fils, s'était exclamé : « Votre fils a la même maladie que le mien ! » C'est ce qui a permis que cet enfant soit pris en charge.

Je félicite le professeur Hossein Khonsari, Quentin Hennocq, Nicolas Garcelon, ainsi qu'Olivier Lienhard et Ahmed Zaiter, présents dans la salle, qui ont développé l'IA que je vais présenter. Grâce à eux, j'ai découvert que dans 30 à 40 % des cas, on observe une malformation crâniofaciale dans le cadre des maladies rares. Lorsque des chirurgiens maxillo-faciaux et de la filière CRANIOST ont fait cette présentation à Imagine, c'était une grande surprise car je ne pensais pas que ce taux était aussi élevé.

Par ailleurs, nous avons la chance que des photographes aient été embauchés à l'hôpital Necker dans les années 1970, pour systématiquement photographier tous les patients atteints de maladie génétique. Ce faisant, nous disposons d'une base iconographique de plus d'un million de photographies de 22 000 patients, avec l'intégralité des dossiers médicaux. C'est un véritable trésor !

À partir de cela, des personnes ont développé un logiciel d'intelligence artificielle qui permet de reconnaître 30 à 40 % des maladies génétiques.

- **La détection automatisée des syndromes génétiques à partir de photographies 2D**

La première version d'AIDY (Artificial Intelligence for Dysmorphology) a été testée sur 11 syndromes, avec plus de 1 400 faces, 1 300 profils et les oreilles – qui sont comme les empreintes digitales, il n'y en a pas deux identiques dans le monde.

Cette application tourne aujourd'hui sur Android et sur Apple.

*Une vidéo de démonstration est projetée à la salle.*

Le clinicien prend une photographie de face et de profil. Le logiciel analyse la qualité de l'image, qu'il envoie au serveur pour poser le diagnostic et disposer de la cartographie des centres de référence correspondants.

Ce projet sera porté par une association en cours de création, avec un modèle économique de *charity business* : ce ne sont ni les patients ni les médecins qui paieront, mais cette association à but non lucratif. Nous avons déjà reçu des financements, en particulier d'Imagine, et une opération de *crowdfunding* est en cours.

L'application est actuellement en test dans des services de la génétique. Nous avons quelques craintes, mais Olivier et Ahmed ont reçu des retours assez inespérés. Les médecins nous incitent même à sortir l'application dès demain ! Quoi qu'il en soit, l'application sera mise à disposition à l'occasion du congrès Rares 2025, en octobre. Elle sera disponible gratuitement, uniquement auprès des professionnels de santé et avec un accès très sécurisé.

Je vous donne donc rendez-vous à Rares pour le lancement officiel, et le téléchargement pour les professionnels qui ont une CPS !

**Gilles Brabant**

On pourra diagnostiquer des maladies rares sans biologie, sans prise de sang, sans bandelette, sans rien du tout. C'est aussi fascinant que prometteur ! Nous attendons avec impatience le congrès Rares 2025 pour ouvrir ce logiciel.

J'invite maintenant David Cheillan, que je ne présente pas car tout le monde le connaît, à nous parler d'un calendrier des dépistages.

### ✓ Vers un calendrier des dépistages

#### David Cheillan

Après vingt ans d'expérience de dépistage néonatal, alors que nous arrivons à un carrefour vers la génomique, la question se pose de savoir pourquoi il existe tant de différences entre les pays. Pourquoi la France dépiste 13 maladies, bientôt 16, contre 40 dans d'autres pays et même 84 aux États-Unis ?

Plusieurs éléments de réponse, auxquels nous avons été confrontés dans la construction du projet PERIGENOMED et la relation avec les filières, sont le mode et l'âge de révélation des maladies, ou encore l'âge de début du traitement. Dans certaines pathologies, comme la leucodystrophie métachromatique, on sait que le traitement est efficace à une certaine temporalité. Dans l'adrénoleucodystrophie liée à l'X, on sait que la greffe de cellules souches hématopoïétiques ne fonctionne pas si elle intervient trop tôt.

Compte tenu de cette double temporalité – celle de la révélation de la maladie et celle de la mise en place du traitement –, faut-il tout dépister au moment de la périnatalité et du test de Guthrie ?

D'autres expériences de dépistage organisé en population générale ou de diagnostic prénatal, comme celui de la trisomie 21 qui existe depuis plus de vingt ans, fonctionnent. On pourrait donc imaginer se projeter, dans les dépistages pédiatriques, avec des organisations similaires. Par ailleurs, j'ai évoqué tout à l'heure le dépistage des cancers. Il paraîtrait incongru de dépister un cancer en pédiatrie, alors qu'il ne s'est pas encore révélé. Certes, on pourrait le faire pour des cancers génétiques. Mais, là encore, l'âge de révélation varie fortement en fonction de l'âge.

#### • L'exemple de l'hypercholestérolémie familiale et du diabète de type 1

Dans le cadre de deux expériences lyonnaises, l'une sur l'hypercholestérolémie familiale et l'autre sur le diabète de type 1, des équipes m'ont demandé de les aider à mettre en place un test de dépistage de ces pathologies, à partir d'une goutte de sang sur un buvard – cette fois pas en néonatal.

À l'issue de ces réflexions, nous avons imaginé que pour l'hypercholestérolémie familiale, le gène LDLR pourrait être étudié en génomique. Nous savons qu'il faudrait probablement prendre en charge les formes homozygotes, qui font d'ailleurs partie du projet PERIGENOMED. Mais faudra-t-il rendre le résultat pour les hétérozygotes, qui révéleront une hypercholestérolémie, avec un risque cardiovasculaire, plus tard – dans l'enfance et même parfois à l'âge adulte ? Ne pourrait-on pas prélever une goutte de sang à l'école, pour mesurer le cholestérol et rechercher les hypercholestérolémies familiales hétérozygotes, avec une prise en charge efficace à partir de l'âge de 5 ans ?

Une revue de littérature montre que la Slovénie le fait déjà. Une initiative européenne vise d'ailleurs à promouvoir ces actions de dépistage organisé, avec une structure chargée de colliger les résultats et de suivre ces programmes.

Mes collègues d'immunologie m'ont également demandé si les anticorps anti-GAD et anti-ZNT8 pourraient être dosés sur un buvard, pour dépister le diabète de type 1. Effectivement, le diabète de type 1 étant auto-immun, il est acquis. Le risque existe donc de passer à côté des futurs patients avec une approche purement génétique.

Au total, on pourrait donc imaginer faire du « deux en un », en prélevant une goutte de sang pour mesurer le cholestérol total et les anticorps anti-GAD : cela permettrait de dépister deux maladies avec une seule prise de sang.

Toujours dans le cadre de ces discussions, j'ai étudié le cas de l'Italie – pays leader dans le nombre de maladies concernées par le dépistage néonatal. En l'occurrence, le dépistage pédiatrique du diabète couplé à celui de la maladie cœliaque est inscrit dans la loi depuis 2023.

- Proposer un calendrier des dépistages, à l'image du calendrier vaccinal

Plus largement, il serait intéressant d'établir un calendrier des dépistages, à l'instar du calendrier vaccinal que nous connaissons tous.

Il existe déjà un programme en anténatal, pour la trisomie 21, ainsi qu'un programme de dépistage néonatal. Or, même si la génomique s'apprête à révolutionner le dépistage néonatal, en renforçant l'actionnabilité et la flexibilité du programme, ce n'est pas suffisant. Il pourrait être proposé d'envisager un dépistage pédiatrique, puis un dépistage des cancers à l'âge adulte, etc.

Je n'aborde pas la question du dépistage préconceptionnel, car c'est un autre débat, mais pourquoi ne pas non plus l'intégrer dans cette logique de calendrier des dépistages, pour aider les familles à éviter des récurrences ?

Je remercie Gilles Brabant pour son invitation à se projeter dans une logique de dépistage différente, tout au long de la vie. Il est, en tout cas, intéressant d'en discuter tous ensemble.

**Gilles Brabant**

Nous allons rester dans le registre du dépistage à l'âge pédiatrique. Je donne la parole à Aurélia Bertholet-Thomas, pour nous parler du dépistage des maladies rénales chroniques.

- ✓ Le dépistage des maladies rénales chroniques

**Aurélia Bertholet-Thomas**

Je vous remercie de me donner l'opportunité de me présenter devant vous et de me faire la voix des maladies rénales rares, au nom de la filière ORKiD. En lien avec nos sociétés savantes – la Société de Néphrologie Pédiatrique, la Société Française de Pédiatrie, Alliance maladies rares, l'ARG-France et Vaincre les maladies lysosomales –, nous défendons deux mesures fortes pour le dépistage des maladies rénales chroniques, tant néonatal que chez l'enfant.

- Pour le dépistage néonatal de la cystinose

Début avril, nous avons envoyé à un courrier à la HAS pour demander l'inscription de la cystinose au programme national de dépistage néonatal. Cette maladie lysosomale rare concerne 150 à 200 patients en France, dont la moitié est adulte. Elle se manifeste dès 6 mois de vie, avec une errance diagnostique d'environ un an, et entraîne des répercussions énormes

pour les patients et leurs familles. L'errance diagnostique est la même depuis plus de 20 ans, à l'échelle internationale. Pourtant, il existe un traitement oral, la cystéamine, dont nos collègues allemands viennent de montrer que si on la démarre durant les premières semaines de vie, on parvient à prévenir les complications rénales, à décaler l'apparition des manifestations extra-rénales et à améliorer la qualité de vie des patients et de leurs familles.

C'est la raison pour laquelle la filière ORKiD et les associations de patients soutiennent l'inscription de cette maladie au programme national de dépistage néonatal.

- **Pour le dépistage de la maladie rénale chronique**

Le référentiel des études médicales recommande de réaliser une protéinurie en médecine scolaire à l'entrée en CP, vers l'âge de 6 ans, et à l'entrée au collège, vers 11 ans. Or, pour diverses raisons, ce dépistage n'est plus effectué.

La bibliographie scientifique sur l'intérêt du dépistage de la maladie rénale chronique par la bandelette urinaire commence à dater. Nos collègues japonais, en particulier, ont largement pratiqué ce dépistage. Les attentes des associations en matière de déploiement de nouvelles mesures de dépistage secondaire, c'est-à-dire chez l'enfant, sont extrêmement fortes et les données actuelles de la bibliographie montrent qu'il existe des traitements efficaces, dits antiprotéinuriques, pour ralentir la progression de la maladie rénale chronique.

C'est la raison pour laquelle nous soutenons la réalisation d'une protéinurie sur les premières urines du matin, avec une bandelette urinaire, pour dépister les enfants à risque de maladie rénale chronique – et ce, aux âges de 6 ans et de 11-13 ans, lors des visites médicales déjà prévues dans le calendrier vaccinal.

En 2022, le registre R.E.I.N (Réseau épidémiologique et information en néphrologie) recensait 11 000 personnes au stade de dialyse et de la greffe au cours de l'année. Certes, cela concerne 1 % des moins de 20 ans. Mais chez les moins de 45 ans, ce taux passe à 10 %. Or quand on arrive au stade de l'insuffisance rénale chronique à 45 ans et que l'on a besoin d'une dialyse ou d'une greffe, peut-être y avait-il déjà des signes dans l'enfance dont la prise en compte aurait permis d'allonger la « survie rénale ». Toujours en 2022, 36 patients atteints du syndrome d'Alport, maladie extrêmement rare, ont été greffés. Or les publications montrent que lorsque le traitement antiprotéinurique néphroprotecteur est démarré tôt, l'âge du besoin de dialyse et de greffe est décalé de dix-huit ans. Imaginez ce que ce sont dix-huit ans à l'échelle d'une vie, étant entendu que ces patients sont greffés autour de 20-30 ans ! Un décalage de dix-huit ans est absolument énorme, tant à titre individuel qu'à l'échelle de la société.

- **Le dépistage des maladies rares au service des maladies plus fréquentes**

Il nous paraît également important de pouvoir ajouter un élément clinique simple et gratuit : demander à l'enfant et à ses parents s'il existe une polyuro-polydipsie nocturne, lorsque l'enfant boit beaucoup et fait fréquemment pipi la nuit, ce qui n'est pas normal et s'observe dans un nombre élevé de pathologies comme les diabètes osmotiques, avec la fuite de sel dans les urines, les tubulopathies mais aussi le diabète insulino-dépendant en lien avec la glycosurie. D'autres troubles de la concentration des urines sont observés aussi dans le cadre de nombreuses néphropathies tubulo-interstitielles, dont certaines sont génétiques, comme les néphronophytoses, mais aussi dans les anomalies congénitales du développement rénal et des voies urinaires ou les diabètes insipides, qu'ils soient centraux ou néphrogéniques.

L'exemple du diabète montre l'impact du dépistage de certaines maladies rares pour des maladies plus fréquentes : 3 000 nouveaux cas de diabète sont dépistés chaque année chez des enfants de moins de 15 ans, ce qui est très élevé à l'échelle de la population, dont 40 % arrivent avec un stade de décompensation dit acidocétose. Il est donc essentiel d'appeler la vigilance des parents sur la polyuropolydipsie nocturne, dans le cadre du dépistage des maladies rares mais aussi d'autres maladies comme le diabète.

Actuellement, pour les maladies rénales chroniques, le seul élément figurant dans le carnet de santé est la prise de la tension artérielle. Celle-ci est mentionnée dans plusieurs visites, mais reste peu effectuée en pratique par manque de formation ou également de matériel – prendre la tension d'un enfant demande du temps et requiert des brassards adaptés. Par ailleurs, nos collègues de médecine générale et pédiatres sont parfois un peu dépourvus pour interpréter la tension d'un enfant. Le renvoi, dans le carnet de santé, des « pas à pas » développés par la Société Française de Pédiatrie pourrait être une solution. Cela permettrait d'impliquer les médecins de premier recours, qui sont les médecins généralistes et les pédiatres, dans le dépistage de ces maladies rénales.

Aussi militons-nous pour qu'au moment des visites de 6 ans et de 11-13 ans, on puisse associer au calendrier vaccinal, qui est bien ancré dans la population générale, un calendrier de dépistage. Ces visites permettent de dépister de nombreuses pathologies, grâce à l'examen de la vision, l'audition, de l'équilibre psychologique et de l'hygiène buccodentaire, mais pas la maladie rénale chronique. Il suffirait pourtant d'un examen extrêmement simple, celui de la bandelette urinaire, pour dépister un nombre plus important encore de pathologies.

Je vous remercie pour votre attention.

**Gilles Brabant**

Voilà un bel exemple d'examen simple, qui permettrait de dépister bien des maladies rares. Quand j'étais enfant, à l'école, j'apportais un flacon d'urines du matin à la visite médicale annuelle, dans lequel on trempait une bandelette. En cas de problème, les enfants étaient adressés au centre de néphrologie avec une grande efficacité. C'est dommage qu'un examen aussi simple ait pu disparaître. Il faut le faire revenir ! Avec la bandelette urinaire et le logiciel, nous allons faire des merveilles !

Je donne maintenant la parole à la sénatrice Corinne Bourcier, qui nous fait l'amabilité de nous recevoir en ces lieux, pour qu'elle nous livre ses impressions sur ce qu'elle a entendu ce matin.

✓ **Renforcer le caractère préventif des politiques de santé**

**Corinne Bourcier**

Mesdames et Messieurs, en vos grades et qualités,

Je remercie l'Alliance maladies rares pour l'organisation de ce colloque et l'invitation à y participer. Comme sénatrice du Maine-et-Loire et membre de la commission des affaires sociales, je suis ravie de vous recevoir au Sénat. Je suis très admirative de l'engagement des personnes présentes et de toutes les prises de parole.

Comme nous avons pu le constater au fil des interventions, la question du dépistage et de l'errance médicale est au cœur des préoccupations de nos politiques publiques. En tant que sénatrice, je ne prétends pas apporter de réponse d'ordre médical. En revanche, je considère qu'il est de notre responsabilité de sensibiliser à ces enjeux, afin que la législation évolue en faveur d'une meilleure prise en charge et d'un meilleur accompagnement des familles dans leur parcours de diagnostic.

J'aimerais commencer mon intervention par quelques chiffres, issus de l'étude Rare Barometer, qui m'ont profondément marquée en préparant cette rencontre. Le premier est saisissant : 56 % des personnes interrogées déclarent que leurs symptômes ont été négligés, peu ou pas pris au sérieux, voire attribués à des causes psychologiques. Cela signifie que plus de 1 personne sur 2 a vu sa souffrance minimisée. Au-delà des conséquences médicales d'un non-diagnostic, c'est aussi le regard des autres, et parfois même du corps médical, qui rend la situation d'autant plus douloureuse. Les répercussions sur la santé mentale sont alors majeures.

Un autre chiffre m'a interpellée : le temps moyen pour diagnostiquer une maladie rare chez les jeunes est estimé à 8,8 années pour les enfants entre 2 et 10 ans et augmente à 10,4 années pour les adolescents entre 10 et 20 ans. Ces délais sont tout simplement inacceptables !

En échangeant avec des professionnels de santé et en lisant les témoignages de patients et de familles, j'ai pris la mesure du découragement que peut engendrer cette errance médicale. Certains finissent par se résigner à vivre avec leur douleur et leur mal-être. Ce n'est pas acceptable.

Ce colloque contribue à faire avancer les réflexions sur le dépistage des maladies rares. Il en va de notre responsabilité collective de renforcer le caractère préventif de nos politiques de santé, pour mieux protéger l'avenir de nos enfants. Cet engagement doit s'inscrire dans une approche globale de l'enfant, qui prenne en compte à la fois sa santé physique et sa santé mentale.

Aujourd'hui encore, alors que le suivi médical est assuré de la naissance jusqu'aux 2 ans de l'enfant, sa croissance et son développement par la suite ne font pas l'objet d'un suivi suffisamment rigoureux. Trop souvent, la pédiatrie reste le parent pauvre de notre système de santé.

Sénatrice engagée dans de nombreux sujets de santé publique, notamment la lutte et la prévention contre le cancer, j'en tire une conviction forte : la prévention est l'une des clés. Elle permet une détection précoce, une prise en charge rapide, des chances de guérison augmentées et des séquelles limitées. Elle améliore la vie des patients et des parents. Elle constitue aussi un puissant levier d'efficacité pour notre système de santé, en évitant des prises en charge longues, lourdes et coûteuses.

En ce sens, les propositions de David Cheillan et d'Aurélia Bertholet-Thomas, soutenues par l'Alliance maladies rares, de réfléchir à un calendrier de dépistage à l'instar du calendrier de la vaccination, aux âges pivots de 6 et de 11 ans – âges symboliques d'entrée à l'école primaire et au collège – me paraissent pertinentes. C'est une proposition concrète, réaliste et aux effets potentiels considérables. Vous pouvez compter sur moi pour m'emparer de cette

idée, l'étudier sérieusement et voir comment elle pourrait être traduite concrètement dans notre cadre législatif.

Je vous remercie.

*Gilles Brabant*

Il est formidable d'avoir des oreilles aussi attentives à nos souhaits ! Merci, madame la sénatrice.

Je vous propose d'ouvrir un temps de débat, avant de conclure notre colloque.

## ÉCHANGES AVEC LA SALLE

### *Antoine Ferry*

J'aime beaucoup cette idée de calendrier des dépistages. J'ai assisté à de très nombreux colloques, mais je n'y ai jamais entendu d'intervenants de médecine scolaire ou de médecine du travail dans le cadre des maladies rares. Sans doute devrions-nous travailler cet angle d'attaque, car ces professionnels pourraient être d'importants relais d'information. Le milieu de la médecine scolaire et de la médecine du travail n'est pas facile d'accès, en matière de formation, mais voilà la réflexion que je me faisais à la suite à votre merveilleuse idée de calendrier de dépistage.

### *Sandra Lawton, présidente d'AIRG France*

L'application AIDY est magnifique, mais elle ne détectera pas nos maladies rénales. De fait, nos maladies rénales sont invisibles. J'en suis la preuve. En revanche, la bandelette urinaire au CP est une excellente idée. Elle ne permettra pas de dépister toutes les maladies rares, mais au moins les maladies rénales. Or, avant d'avoir une maladie rénale génétique, on a une maladie rénale tout court, qui devient chronique. Vive la bandelette urinaire ! Elle ne coûte pas cher et doit être remise en place de toute urgence.

La prise de tension artérielle est tout aussi essentielle. Mais nos pédiatres ont-ils les bons brassards ? Ont-ils les références ? La tension artérielle chez un enfant n'est pas la même que celle d'un adulte. Je ne suis pas médecin, mais je suis patiente et je porte la parole des patients et des parents d'enfants malades.

Arriver en dialyse et à la greffe est lourd, comme l'a montré Aurélia Bertholet-Thomas que je remercie de s'impliquer dans nos maladies, en particulier la cystinose.

### *Gilles Brabant*

La prise de tension artérielle requiert un matériel adapté – pour les enfants, pour les personnes obèses ou pour les personnes maigres. Couplée à la bandelette urinaire, elle est très importante.

### *Bruno Lamothe, Renaloo*

Merci pour la proposition de réintroduction de la bandelette. Elle fait sens, et c'est aussi une proposition d'économie pour le système de santé. C'est assez rare pour être souligné. Vous l'avez dit, c'est la possibilité de retarder le stade de la suppléance de plusieurs années, voire plusieurs décennies, ce qui est un vecteur majeur d'économie.

Plus généralement, il reste à réparer le système de la médecine scolaire et de la médecine du travail, qu'on a beaucoup fait souffrir ces dernières années. Il faut les renforcer, sacraliser les crédits et même les développer.

Enfin, il est important d'avoir une stratégie nationale de santé, et des politiques qui s'impliquent. Nous comptons sur vous, madame Bourcier !

### *Laure Dorey, Association Maladie du foie depuis l'Enfance*

Parfois, les messages sont simples, mais le frein vient de la diffusion de l'information. Comment informer de l'existence de la formidable application que vous avez présentée, monsieur Ferry ? Merci pour ce beau travail !

Comment faire savoir que des outils simples existent et permettent de mieux dépister et de mieux prendre en charge ?

### *Antoine Ferry*

Nous avons envisagé un programme de diffusion, dans un premier temps à travers les ERN (réseaux européens de maladies rares) et les sociétés savantes nationales de pédiatrie, au niveau européen, ainsi que par les filières maladies rares en France, puis en médecine générale, en lien avec les conseils nationaux de l'ordre.

La carte européenne des professionnels de santé devrait finir par voir le jour. Il en existe une nationale dans une quinzaine de pays européens, dont la France. C'est sur elle que nous nous fonderons pour assurer la diffusion de l'information, d'autant que l'application AIDY ne sera accessible qu'aux professionnels de santé.

### *David Cheillan*

Cette question sur la diffusion de l'information rejoint celle de l'acceptabilité.

Si on veut que le calendrier de dépistage fonctionne, il faut qu'il soit organisé, coordonné et piloté par une structure. On ne peut pas se reposer sur le volontariat de quelques-uns, ou prévoir une mention dans le carnet de santé.

Dans le dépistage néonatal, le nouveau-né et sa famille ne voient pas de médecin pour faire le prélèvement. Ils voient éventuellement une sage-femme, chargée de les informer, et des documents peuvent être remis par l'équipe médicale au sens large. De la même façon, pour que ce type de dispositif fonctionne dans un autre environnement qu'à la maternité, les prélèvements ne doivent pas nécessairement être effectués par un médecin. Ils peuvent l'être par une infirmière ou par toute personne formée. Les patients peuvent même s'auto prélever.

Aussi faut-il réfléchir à la coordination et au pilotage, et ne pas trop médicaliser cette action, ce qui la rendrait inaudible et contrainte dans un environnement complexe, avec une médecine scolaire qui est le parent pauvre de la santé publique en France. La bandelette et le buvard sont des outils simples. En poussant loin le raisonnement, on pourrait presque demander aux familles de le faire.

### *Tiphaine Lemaire, Association française pour le diabète insipide*

Je suis maman de deux enfants. Nous avons connu une errance médicale de deux ans et demi pour le premier, qui buvait un litre et demi d'eau par jour et avait été hospitalisé quatre fois pour déshydratation. On nous a même dit qu'il fallait consulter un psychologue, car son comportement était certainement psychologique. La formation est essentielle, pour les professionnels de santé comme pour les parents.

Madame Jannot, la BNDMR mentionnait 144 cas de diabète insipide néphrogénique en France en 2022, mais il semble qu'ils soient plus nombreux. Nous essayons de recenser tous les patients, dans notre association. Pouvons-nous vous faire part de nos retours et participer à la BNDMR à notre petite échelle ?

### *Anne-Sophie Jannot*

Nous mettons tous nos chiffres à disposition des associations et du grand public. Le nombre de patients qui se sont rendus au moins une fois dans un centre expert maladies rares est ainsi affiché sur notre site internet, pour chaque pathologie. Il est important de rendre les chiffres publics, car c'est aussi une ouverture vers des essais cliniques. Nous travaillons d'ailleurs en lien avec les autorités de santé, pour faire le suivi des accès précoces pour les traitements par exemple. Nous sommes également ouverts à des collaborations avec les associations de patients.

Dans cette optique et grâce au PNMR4, nous développerons une application France maladies rares à destination des patients et des professionnels. L'équipe est en cours de création.

### *Tiphaine Lemaire*

Les chiffres laissent entendre qu'après 60 ans, il n'y a pas plus de cas de diabète insipide néphrogénique. Je pense que cela ne reflète pas la réalité. Les personnes qui bénéficient d'un traitement sont-elles retirées de la base, dans la mesure où elles ne sont plus suivies dans un centre de référence ?

### *Anne-Sophie Jannot*

La Banque nationale des maladies rares recense tous les cas, sans limite d'âge. Nous regarderons s'il existe une sous-représentation des patients plus âgés. Globalement, ceux-ci viennent moins dans les centres experts. De fait, on s'occupe beaucoup de ses enfants et bien moins de soi, *a fortiori* quand on vieillit.

### *Yves Juillet, membre titulaire de l'Académie nationale de Médecine*

J'ai animé le rapport bi-académique sur l'errance diagnostique, il y a deux ans.

Je tiens à signaler l'existence de l'association des médecins scolaires, l'AFPSSU. Ses membres, en nombre insuffisant, sont très actifs. Ce sont des interlocuteurs tout à fait valables, qui organisent chaque année leur congrès à l'Académie de médecine. N'hésitez pas à les contacter, je ne doute pas qu'ils seront très heureux de discuter avec vous.

### *Gilles Brabant*

Merci pour toutes vos réactions, très constructives !

Le moment est venu de clore notre matinée. Je donne la parole à notre présidente, puis à Agnès Linglart, présidente de la Société française de pédiatrie, qui a été un pilier de la préparation du PNMR 4.

## CONCLUSION

### Intervenants

- **Hélène BERRUÉ-GAILLARD**, Présidente de l'Alliance maladies rares
- **Agnès LINGLART**, Présidente de la Société Française de Pédiatrie

### *Hélène Berrué-Gaillard*

Je serai brève, pour laisser la conclusion à la professeure Agnès Linglart, qui repartira de ce colloque avec beaucoup de travail !

Je remercie tous les intervenants, qui ont dressé un état des lieux mais ont aussi présenté des projets – ce que nous apprécions tout particulièrement, nous associations, car cela nous permettra de réfléchir à des actions concrètes.

Bénévole à l'Alliance maladies rares depuis quinze ans, je constate – et je m'en réjouis – que la révolution thérapeutique est en marche, couplée avec une révolution génétique et une évolution claire dans les biomarqueurs. Mais cette révolution ne pourra se faire que si l'on dépiste les enfants. C'est simple. Dépistage néonatal, PERIGENOMED, réintégration des bandelettes urinaires, prise de sang permettant de dépister plusieurs maladies (dont le diabète, l'hypercholestérolémie familiale ou le DAAT), intelligence artificielle, formation des médecins : on a tout ce qu'il faut ! On sait même qu'il faut compléter les farines en vitamine B9, à titre préventif. De fait, dépistage veut aussi dire prévention.

Agnès, quelle politique générale de santé de l'enfant instaurer en France ? Comment arriver à concrétiser toutes ces actions ?

L'enfant est un citoyen à part entière. Il a droit, lui aussi, à une médecine de prévention et de dépistage.

### *Agnès Linglart*

Merci, Hélène.

Bonjour à tous ! Je suis ravie d'être présente devant vous en tant que présidente et représentante de la Société Française de Pédiatrie, c'est-à-dire de tous les pédiatres qui exercent leur profession dans différents champs. J'ai aussi une expertise « maladies rares », à laquelle je suis attachée. Je suis convaincue que la pédiatrie doit impérativement inclure les maladies rares dans son cœur de métier. On l'a vu, quand un enfant vient aux urgences, on doit pouvoir penser que derrière un symptôme de fièvre ou de déshydratation, il y a une maladie rare à dépister. Il en va de même pour la consultation chez le pédiatre. Ensuite, n'oublions pas qu'après l'âge de 3 ans, 80 % des soins ambulatoires sont assurés par la médecine générale. Il y a donc également un besoin de formation et de mise à disposition d'outils pour les médecins généralistes, pour qu'ils puissent poser un diagnostic de maladie rare face à un symptôme ou après un dépistage.

Plusieurs constats ont été rappelés ce matin. D'abord, l'errance diagnostique reste trop élevée, même si une tendance à l'amélioration est observée. Ensuite, les attentes sont fortes,

de la part des familles mais aussi des professionnels de santé, pour une politique de dépistage dans son ensemble. Les technologies évoluent à la vitesse de la lumière. Il est crucial que nous puissions suivre cette dynamique. À cet égard, par exemple, des données sont disponibles dans d'autres pays, sur lesquelles on peut s'appuyer sans qu'il soit nécessaire de reproduire les travaux.

En parallèle, nous avons constaté une inadéquation avec l'état d'avancement de la réflexion dans la société sur le dépistage et son importance, mais aussi avec la vitesse d'implémentation des mesures réglementaires. Or, acteurs des maladies rares et professionnels de santé de la pédiatrie, nous voudrions que les choses avancent beaucoup plus vite.

Des actions déclinables et produisant des effets rapides et visibles sont essentielles. Certaines peuvent être engagées assez vite, comme l'extension au territoire national du dépistage de l'amyotrophie spinale ou des déficits immunitaires combinés. Elles sont d'ailleurs inscrites dans le PNMR 4 et sont en cours d'organisation.

Par ailleurs, la Société Française de Pédiatrie a entamé une réflexion sur un calendrier de dépistage. Je suis donc ravie que ce sujet ait été abordé ce matin, et je remercie la sénatrice d'avoir affirmé que le dépistage ne s'arrête pas à la porte de la maternité, mais doit s'intégrer dans toute la trajectoire pédiatrique, et peut-être même dès la phase anténatale. C'est dans notre cœur de métier, et je m'engage à ce que nous coordonnions les acteurs autour de ce sujet, pour produire ce calendrier qui inclura aussi des notions comme la bandelette urinaire et la prise de la tension artérielle.

Il faut également s'appuyer sur le dossier médical partagé et Mon Espace Santé, qui sont de vrais outils de dialogue avec les familles – lesquelles, cela a été dit, peuvent participer à leur propre dépistage.

La logique médico-économique ne doit pas être occultée. Aussi doit-elle faire partie intégrante de la réflexion sur une stratégie large de dépistage, qui ne s'arrête pas aux maladies génétiques mais s'étend aux maladies immunologiques et aux maladies liées à l'environnement.

Pour conclure, je rappelle que notre objectif est la généralisation du dépistage néonatal, sans s'arrêter à quelques maladies. Il est indispensable d'appuyer sur l'accélérateur, pour ouvrir le panel des maladies à dépister, simplifier l'accès au dépistage, en particulier néonatal, et élargir la politique de dépistage à l'enfant, sans s'arrêter au nouveau-né.

Je vous remercie, et je compte sur vous pour participer à l'ensemble de ces travaux aux côtés de l'Alliance maladies rares et des nombreux acteurs du parcours de soins maladies rares. Associations de patients, filières de santé, Leem, réseaux européens, etc. Il est indispensable de réunir l'ensemble des acteurs autour de la table !

Actes rédigés par Voyelles Rédaction  
[www.voyelles.net](http://www.voyelles.net)