

RARE DISEASE NEWS, VOTRE NEWSLETTER MALADIES RARES

LE DEPISTAGE GENOMIQUE : UNE REVOLUTION MEDICALE QUI PEINE A CONVAINCRE

Zornitza Stark & Richard H. Scott

Près de 300 millions de personnes dans le monde vivent avec une maladie rare. Moins de la moitié bénéficient d'un diagnostic génétique, et à peine 10 % sont traités efficacement. Le séquençage génomique a révolutionné le dépistage, ouvrant la voie à des thérapies de précision : remplacement protéique, oligonucléotides, thérapies cellulaires et géniques (117 thérapies sur le marché). Le dépistage néonatal génomique (DNNg) reste pourtant sous-utilisé : moins de 5 % des maladies rares traitables sont incluses dans les protocoles actuels, alors que les potentiels protocoles couvrent des centaines de pathologies cardiaques, endocrinianes, immunologiques, neurologiques et autres prédispositions aux cancers pédiatriques. Le déploiement du DNNg nécessite une structuration du système de santé, à chaque étape pré-, per- et post-test. La normalisation des pratiques analytiques via un système de contrôle qualité et la réduction des faux positifs, notamment via le séquençage à lecture longue capable de phaser les variants récessifs, est essentielle. La corrélation génotype-phénotype reste parfois incertaine, complexifiant l'interprétation des variants génétiques et soulignant la nécessité de former les professionnels de santé (PDS). Le déploiement du DNNg repose aussi sur des outils numériques garantissant sécurité et confidentialité dédiés à l'information, au consentement et à la restitution des résultats. En s'inscrivant dans le continuum de soins, le DNNg ouvre la voie à des tests additionnels et un transfert progressif du contrôle des parents vers l'enfant.

Le DNNg pose aussi des questions éthiques : faut-il dépister des pathologies incurables ou à pouvant se déclarer à l'âge adulte ? Si 70 % des parents se disent favorables au DNNg, souhaitant même recevoir des informations sur les pathologies incurables ou à déclaration à l'âge adulte, leur engagement réel reste faible. Moins de 10 % des familles

sollicitées dans l'étude BabySeq ont participé incriminant une complexité logistique et une anxiété liée à la robustesse des résultats. Pourtant, les familles engagées ont perçu un bon rapport bénéfice/risque, sans impact psychosocial

négatif persistant. Les PDS jugent quant à eux le DNNg encore trop immature pour un déploiement à large échelle, et challengent le cadre éthique, technique et clinique.

Pourtant le DNNg a permis de poser 15 diagnostics (2 208 enfants) supplémentaires vis-à-vis des méthodes traditionnelles. Selon les experts, le DNNg aurait même permis d'éviter totalement les symptômes chez 7 enfants, majoritairement chez 21, et partiellement chez 13. BabySeq a testé 159 nouveau-nés pour 954 pathologies pédiatriques : 9,4 % risquent de développer des maladies infantiles, 3,5 % une pathologie au début de l'âge adulte et 5 % ont des variants pharmacogénomiques.

A ce jour, aucune étude n'a démontré la rentabilité du DNNg. Les modélisations disponibles suggèrent un coût très élevé, supérieur aux seuils habituels de coût-efficacité. Ces estimations doivent être interprétées avec prudence, car elles reposent sur des données cliniques incomplètes et biaisées. Le DNNg pourrait favoriser un accès équitable au diagnostic précoce, mais sans stratégies globales, il risque d'accentuer les inégalités.

Le DNNg est prometteur, mais son adoption à grande échelle reste freinée par des défis techniques, éthiques, organisationnels et économiques. Sa mise en œuvre dépend des résultats d'études prospectives visant à harmoniser les standards, évaluer les impacts cliniques et psychosociaux, et démontrer sa rentabilité.

Référence : Stark, Z., Scott, R.H. Genomic newborn screening for rare diseases. *Nat Rev Genet* **24**, 755–766 (2023). [Disponible ici](#)