



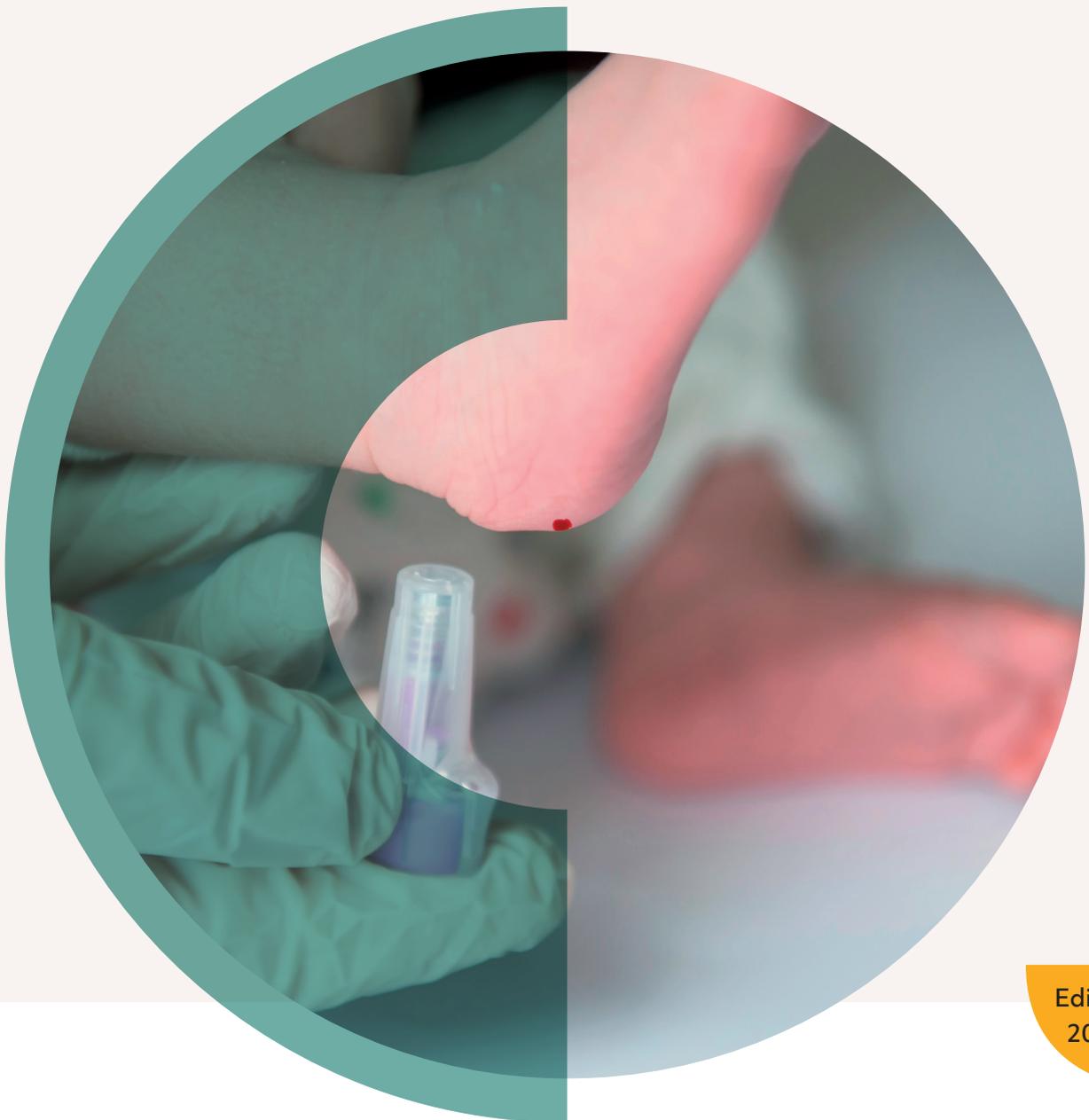
Dépistage
néonatal

DES ANOMALIES
CONGÉNITALES



OFFICE DE LA NAISSANCE
ET DE L'ENFANCE

Guide pour le programme de dépistage néonatal d'anomalies congénitales en Fédération Wallonie Bruxelles



Edition
2024





2^{ème} édition du document

Auteurs :

- **1^{ère} édition 2013** : Dr B. Toussaint ; Mme T. Pereira de la Direction Santé de l'ONE ; Dr Ph. Goyens et Dr. H. Laeremans pour le centre de l'ULB ; Dr M.F. Vincent et Dr S. Marie pour le centre des Cliniques universitaires Saint-Luc (l'UCL) ; Dr R. Schoos et Dr F. Boemer pour le centre de l'ULg (CHULg).
- **2^{ème} édition** : Dr L. Lopez-Granados de la Direction Santé de l'ONE, Mme T. Pereira de la Direction Santé de l'ONE ; Dr L. Marcélis pour le centre de l'ULB-HUDERF ; Dr S. Marie et Dr J. Dewulf pour le centre des Cliniques universitaires Saint-Luc (UCLouvain) ; Dr F. Boemer pour le centre de l'ULg (CHULg).



SOMMAIRE DE LA PARTIE I

ABRÉVIATIONS	7
INTRODUCTION	8
1. LE PROGRAMME DE DÉPISTAGE NÉONATAL	9
2. MODALITÉS OPÉRATOIRES STANDARD	11
3. MODALITÉS OPÉRATOIRES SPÉCIFIQUES.....	14
3.1. Conditions et traitements de la mère : effets sur le dépistage.....	14
3.2. Prématurité, faible poids à la naissance et bébé pris en charge par un centre néonatal	14
3.3. Dépistages tardifs.....	15
4. DOCUMENTS TECHNIQUES.....	16
4.1. Fiche signalétique des maternités	16
4.2. Listing hebdomadaire	16
4.3. Récapitulatif du protocole de prélèvement.....	16
5. LES INDICATEURS DE SUIVI DU PROGRAMME	16
6. TRAITEMENT DES DONNÉES	17
ANNEXES.....	18
Annexe 1 : Procédure de rattrapage	18
Annexe 2 : Contrôle des valeurs anormales intermédiaires.....	19
Annexe 3 : Fiche signalétique des maternités	20
Annexe 4 : Procédure de prélèvement	21
Annexe 5 : Les critères de sélection	28
Annexe 6 : Les principes éthiques	29
Annexe 7 : Dépistage versus Diagnostic	30
Annexe 8 : Adresses des centres agréés de dépistage	31
Annexe 9 : Adresse de l'administration responsable.....	31
RÉFÉRENCES.....	32



1. DÉPISTAGE D'ANOMALIES ENDOCRINIENNES	35
1.1. L'hypothyroïdie congénitale	35
1.2. L'hyperplasie congénitale des surrénales	38
2. DÉPISTAGE D'AMINOACIDOPATHIES	41
2.1. La phénylcétonurie	41
2.2. Les tyrosinémies	42
2.3. La leucinose ou maladie de l'urine à l'odeur de sirop d'érable (MSUD)	44
2.4. L'homocystinurie	45
3. DÉPISTAGE DES GALACTOSÉMIES	48
4. DÉPISTAGE D'ANOMALIES LIÉES À L'OXYDATION DES ACIDES GRAS	50
4.1. Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaînes moyennes (MCAD)	50
4.2. Déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénases (Acidurie glutarique de type II) (MAD OU GA II)	51
4.3. Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à très longues chaînes (VLCAD)	52
4.4. Déficit en déshydrogénases des 3-hydroxyacyl-CoA à chaînes longues (LCHAD)	52
4.5. Déficit de captation de la carnitine (CUD : Carnitine Uptake Deficiency)	53
4.6. Déficit en Carnitine palmitoyltransferase type I (CPT1)	54
5. DÉPISTAGE D'ACIDURIES ORGANIQUES	58
5.1. L'acidurie méthylmalonique (MMA)	58
5.2. L'acidurie propionique (PA)	59
5.3. L'acidurie glutarique de type I (GA I)	59
5.4. L'acidurie isovalérique (IVA)	60
5.5. Déficit en HMG-CoA-lyase	61
5.6. Déficit en acetoacetyl-CoA thiolase	61
6. DÉPISTAGE NÉONATAL DE LA MUCOVISCIDOSE	64
7. DÉPISTAGE DU DÉFICIT EN BIOTINIDASE.....	67
8. DÉPISTAGE DE L'AMYOTROPHIE SPINALE	69
9 DÉPISTAGE DE LA DRÉPANOCYTOSE ET DES SYNDROMES DRÉPANOCYTAIRES.....	72





ABRÉVIATIONS

17OHP	17- α -hydroxyprogestérone
21H	21 hydroxylase
AACR	Acides aminés à chaînes ramifiées
CAH	Hyperplasie congénitale des glandes surrénales
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CH	Hypothyroïdie congénitale
CMV	Cytomégalovirus
CPT	Carnitine palmitoyltransferase II
CUD	Déficit de captation en carnitine
FWB	Fédération Wallonie-Bruxelles
GAI	Acidurie glutarique type I
GAL	Galactose
GAL-1P	Galactose -1-phosphate
GALT	Galactose -1-phosphate Uridyltransférase
Hb	Hémoglobine
HCYS	Homocystéine
HMG	Hydroxy-méthylglutarique
Hyper-PHE	Hyper phénylalaninémie
ILE	Isoleucine
IRT (ou TIR)	Trypsine immunoréactive
IVA	Acidémie/acidurie isovalérique
LCHAD	Déshydrogénase des hydroxyacyl-CoA à longues chaînes
LEU	Leucine
MADD	Déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénases ou acidurie glutarique type II
MCAD	Déshydrogénase des acyl-CoA à chaînes moyennes
MCT	Triglycérides à chaînes moyennes
MET	Méthionine
MMA	Acidémie/acidurie méthylmalonique
MS-MS	Spectrométrie de masse en tandem
MSUD	Leucinose ou maladie des urines à odeur de sirop d'érable
ONE	Office de la Naissance et de l'Enfance
PA	Acidémie/acidurie propionique
PEP's	Partenaire Enfant Parents (agent de l'Office de la naissance et de l'Enfance travaillant directement avec les familles)
PHE	Phénylalanine
SMN	Survival motor neuron
SUAC	Succinylacétone
TSH	Thyréostimuline
TYR	Tyrosine
VLCAD	Déshydrogénase des acyl-CoA à très longues chaînes



INTRODUCTION

Le test dit de « Guthrie¹» proposé aux parents de nouveau-nés est entré dans la pratique courante de toutes les maternités depuis 1974.

Ce guide présente le programme de dépistage d'anomalies congénitales, tel qu'il est organisé en 2022, par la Fédération Wallonie-Bruxelles², pour tous les nouveau-nés. Il est destiné à tous les professionnels de la santé intéressés par ou confrontés à cette problématique.

Ce document est issu des enseignements tirés de l'expérience accumulée par les 3 centres universitaires³ de dépistage agréés; il est l'œuvre commune des membres du Comité de pilotage qui encadre le programme : en effet, un programme est un travail collectif pluridisciplinaire qui, pour atteindre son objectif, doit pouvoir compter sur la contribution soigneuse et complémentaire de chaque intervenant.

Il se veut donc en premier lieu, un outil de travail et de référence pour vous, sage-femme ou médecin, qui contribuez activement au programme dans votre pratique quotidienne, pour vous, travailleur de l'ONE qui serez sollicité pour une fonction importante de relais.

Ce guide contient la synthèse de toutes les informations relatives au déroulement du programme, à la pratique des tests, à leurs valeurs de références. Il a été divisé en 2 parties : la première partie décrit les aspects généraux du programme. La deuxième partie est composée de différentes fiches reprenant pour chaque anomalie, sa description, les spécificités du dépistage et l'arbre décisionnel qui la concerne.

Nous souhaitons que vous y puisiez les éléments de connaissance qui vous sont utiles, dans le cadre de votre profession, afin d'informer à votre tour et de manière aisée, les (futurs) parents.

L'information des (futurs) parents, à propos de l'existence du programme, de son intérêt, de ses limites en termes d'avantages et d'inconvénients revêt une importance capitale. Les actions de dépistage se déroulent sur une base volontaire non contraignante : avec leur consentement, il convient de recueillir l'adhésion des parents.

Ce guide matérialise également la cohésion du programme et illustre l'harmonisation des pratiques entre les centres agréés.

La question de la pertinence du dépistage d'anomalies ne connaît pas de réponse définitive. S'il illustre la réalité actuelle, le programme s'adapte en continu, en fonction des moyens budgétaires disponibles et selon l'évolution des connaissances qui en démontre la plus-value.

1. Du nom du médecin, Robert Guthrie, qui, au terme de nombreuses expériences, a, en 1963, mis au point un test simple et bon marché, pour mesurer le taux de phénylalanine dans le sang du nouveau-né âgé de 3 à 5 jours, ce qui a rendu possible le dépistage de masse de la phénylcétonurie à un stade pré symptomatique (Guthrie, R, Susi A. 1963). Ce dépistage a été instauré dans notre pays en 1966 (Thiriart M, Vis HL. 1966). Il a été généralisé par l'entrée en vigueur de l'Arrêté royal du 13 mars 1974 relatif à l'agrément des services de dépistage des anomalies congénitales métaboliques et à l'octroi de subventions à ces services.

2. Arrêté du Gouvernement de la Communauté française en matière de dépistage des anomalies congénitales en Communauté française, du 9 janvier 2020. Lorsque l'Arrêté est mis à jour, les nouvelles versions sont mises à disposition sur le site internet, www.depistageneo-natal.be dans la partie réservée aux professionnels. Le programme flamand : <https://www.aangeborenaandoeningen.be/home>

3. Coordonnées des centres en annexe



LE PROGRAMME DE DÉPISTAGE NÉONATAL

Le programme de dépistage néonatal organisé par la Fédération Wallonie Bruxelles comprend la détection des anomalies⁴ suivantes:

- a. Les anomalies endocriniennes.
 - L'hypothyroïdie congénitale
 - L'hyperplasie congénitale des surrénales
- b. Les aminoacidopathies suivantes :
 - La phénylcétonurie
 - Les tyrosinémies
 - La leucinose
 - L'homocystinurie classique
- c. Les galactosémies
- d. Les anomalies liées à l'oxydation des acides gras suivantes :
 - MCADD Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaînes moyennes
 - MADD Déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénases (Acidurie glutarique de type II)
 - VLCADD Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaînes très longues
 - LCHADD Déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaînes longues
 - CUD Déficit de captation de la carnitine
 - CPT1 Déficit en Carnitine palmitoyltransférase type I
- e. Les aciduries organiques suivantes :
 - MMA L'acidurie méthylmalonique
 - PA L'acidurie propionique
 - GAI L'acidurie glutarique de type I
 - IVA L'acidurie isovalérique
 - 3HMG Acidurie = 3-hydroxy-3-méthylglutarique ou déficit en HMG-CoA-lyase
 - Déficit en β Cétotiolase ou déficit en acétoacétyl-CoA thiolase
- f. La mucoviscidose
- g. Le déficit en Biotinidase
- h. L'amyotrophie spinale (SMA)
- i. La drépanocytose et les syndromes drépanocytaires

Il est déployé pour toute la population des nouveau-nés en Wallonie et à Bruxelles, sans distinction : il recourt à des tests simples effectués de manière systématique (et gratuitement) auprès de tous les nouveau-nés, pour identifier parmi eux et à un stade préclinique (avant que les bébés atteints ne montrent des symptômes), ceux qui présentent une anomalie.

Ce programme a pour objectif, l'accès identique de tous les nouveau-nés au dépistage et à la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Il repose sur deux critères : l'efficacité du test avec la recherche d'une sensibilité et d'une spécificité maximales et l'utilité, c'est-à-dire l'existence d'un bénéfice direct pour le nouveau-né.

Le choix des maladies susceptibles de donner lieu à un dépistage néonatal systématique obéit à des règles précises. La maladie doit être grave, d'apparition précoce, accessible à un traitement ou une prise en charge efficace, détectable par un test fiable, peu coûteux et applicable à grande échelle. Tout résultat positif doit conduire à la prise en charge immédiate du nouveau-né pour une mise au point diagnostique et, selon les cas, l'instauration de mesures de prévention secondaire pour empêcher la survenue des complications ou d'un

4. Toutes ces anomalies appartiennent à la catégorie des maladies dites rares, en raison de leur faible ou très faible incidence, comme ce sera noté plus loin pour chacune d'elles. Cependant, prises collectivement, ces maladies représentent un nombre significatif d'individus. Pour plus de détails, voyez le site www.depistageneonatal.be et www.orphanet.net.

traitement qui atténue les conséquences et améliore le pronostic de ces affections graves, voire mortelles.

L'interprétation de ces critères est variable d'un pays à l'autre, ce qui explique les différences dans la nature et le nombre des maladies dépistées.

Le programme de dépistage organisé par la Fédération Wallonie-Bruxelles est différent des actions menées à une échelle plus individuelle.

Par essence, les tests de dépistage se distinguent clairement des interventions à visée diagnostique⁵.

La question de l'extension ou non du dépistage néonatal à d'autres maladies est récurrente. Ces dernières années ont vu s'accroître la disponibilité de nouveaux tests de biochimie et biologie moléculaire et d'appareils comme la spectrométrie de masse en tandem (MS-MS) facilitant la détection simultanée de nombreuses anomalies.

C'est pourquoi, ce guide contient, pour compléter votre information, les éléments relatifs :

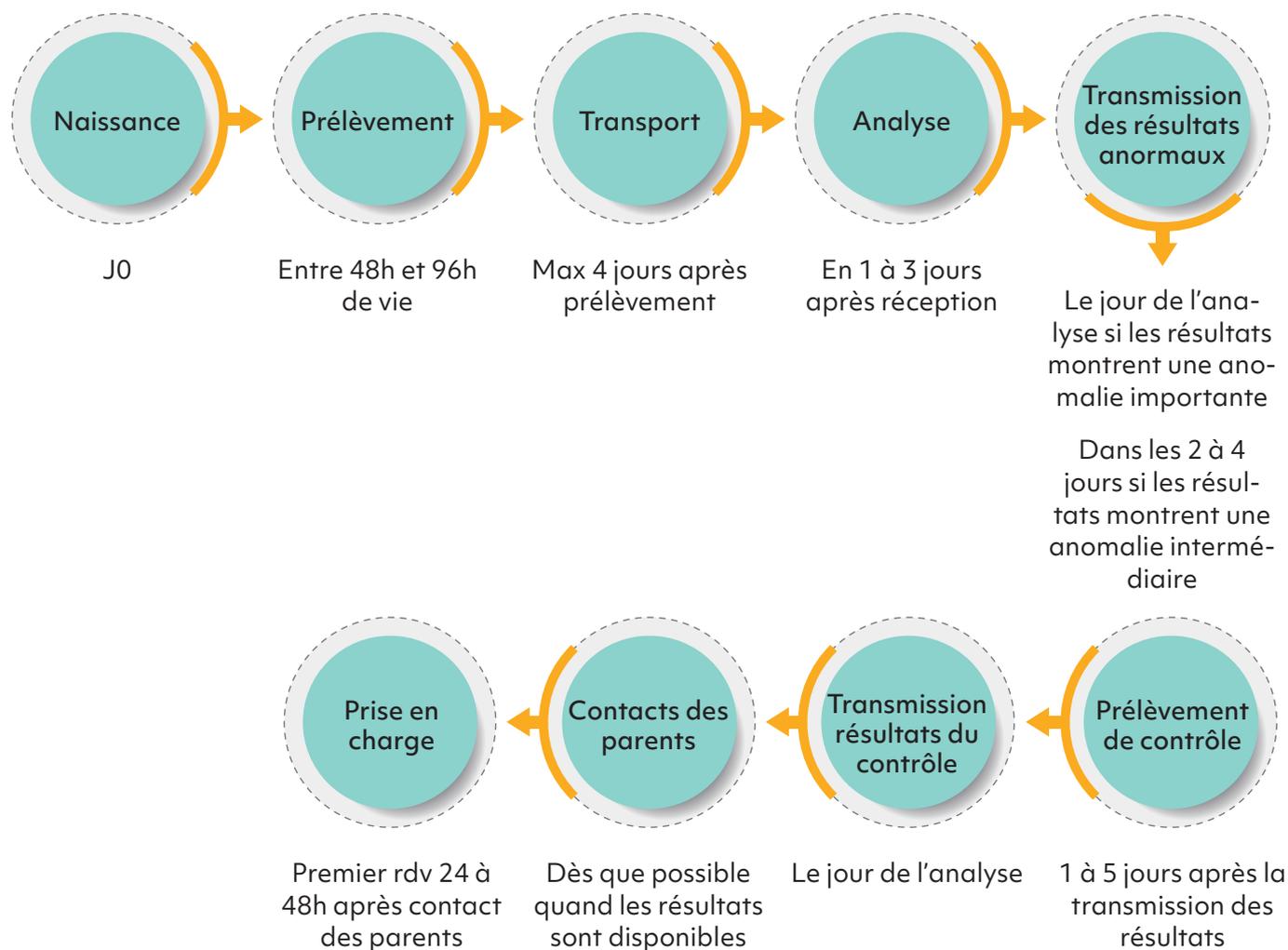
- aux critères de sélection des anomalies éligibles au dépistage (développés à l'annexe 5),
- aux principes éthiques (figurant à l'annexe 6)
- à ce qui fait la distinction entre dépistage et diagnostic (repris à l'annexe 7).

L'ensemble des maladies et des arbres décisionnels est décrit dans une deuxième partie.

Hormis la situation des prématurés, des oublis, des refus traités au chapitre des modalités spécifiques, le déroulement des opérations est résumé dans les schémas ci-dessous.

Le premier schéma résume le timing ou l'intervalle de temps durant lequel se déroulent les activités du dépistage. Les deuxième et troisième schémas décrivent qui est en charge de quelle action en considérant les 2 situations : résultat normal ou résultat anormal.

Schéma 1 : timing du dépistage







Dans un document de synthèse NBS03A publié en 2019 par la « Clinical and laboratory standards institute », le cas de nouveau-nés prématurés, de petit poids ou atteints de pathologies diverses est étudié⁶. Les recommandations formulées ici sont détaillées dans ce document. D'autre part, certaines situations comme les dépistages tardifs requièrent des modalités différentes qu'il convient de fixer.

3.1. CONDITIONS ET TRAITEMENTS DE LA MÈRE : EFFETS SUR LE DÉPISTAGE

L'environnement intra utérin doit fournir des conditions optimales de développement du fœtus. Néanmoins, certaines circonstances de vie ou de pathologie chez la mère peuvent induire des résultats faussement positifs ou faussement négatifs lors du dépistage néonatal.

- Un manque d'iode (dans certains pays en voie de développement) ou un excès d'iode, suite notamment à l'utilisation d'un désinfectant à base d'iode, pourra entraîner une élévation du taux de TSH du bébé.
- Une mère traitée pour une dysfonction thyroïdienne pourra selon le traitement provoquer une élévation ou une diminution du taux de TSH chez le bébé à la naissance.
- Un déficit en vitamine B12 engendrera potentiellement une élévation du taux d'acylcarnitine en C3.
- Une atteinte hépatique provoquera potentiellement une élévation du taux des acylcarnitines.
- Une mère atteinte de CUD, le plus souvent asymptomatique, entrainera potentiellement un résultat faussement positif pour ce dépistage chez le nouveau-né.

3.2. PRÉMATURITÉ, FAIBLE POIDS À LA NAISSANCE ET BÉBÉ PRIS EN CHARGE PAR UN CENTRE NÉONATAL

Environ 10% des nouveau-nés sont repris dans cette catégorie. Il y a donc lieu d'évaluer les répercussions de la prise en charge sur les tests de dépistage et de proposer un ou des moments adéquats à la réalisation du dépistage. Afin de couvrir toute la gamme des pathologies prévues au dépistage, la procédure prévoit une réalisation en deux ou trois phases résumées dans le tableau ci-dessous.

- Premier prélèvement à J2-J3
- Pour les prématurés entre « 32 et 37 semaines d'âge gestationnel », les enfants séjournant en unité néonatale ou les nouveau-nés de faible poids à la naissance (<2000g) : refaire un prélèvement à J15 ou à la sortie si celle-ci s'opère avant J15.
- Pour les grand prématurés (≤ 32 semaines AG) ou les nouveau-nés de très faible poids à la naissance (<1500g), refaire deux prélèvements : à J15 et à J28 ou avant la sortie.

6. NBS03 (Wayne et al) Newborn Screening for Preterm, Low Birth Weight, and Sick Newborns. 2nd ed. CLSI guideline NBS03. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2019.

Tableau récapitulatif des prélèvements auprès des nouveau-nés séjournant en unité néonatale.

Tests réalisés	Test 1 J 2-3 Tous les prémats et enfants en néonata-USI	Test 2 J 15 Prémats et enfants séjournant en néonata	Test 3 Avant sortie Grands prémats uniquement
Anomalies métaboliques ⁷ (hors galactosémies)	X	X	X
Galactosémies	X	X	(X)
Anomalies endocriniennes	X	X	X
SMA	X		
Mucoviscidose	X		

Certaines situations requièrent néanmoins des conditions spéciales dans le timing. Elles sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Situation	Meilleure fenêtre pour le retest
Post alimentation parentérale	48 à 72 heures après la fin
Post supplémentation en carnitine	4 jours
Post MCT supplémentation	1 jour
Post médication	3 fois la durée de demi-vie du médicament
Intervention chirurgicale ou agents de contraste iodés	48 à 72 heures après la fin

En ce qui concerne les enfants devant être transfusés, il est nécessaire de faire un premier prélèvement avant d'initier la transfusion.

3.3. DÉPISTAGES TARDIFS

Dans certains cas, le dépistage n'a pu être réalisé dans le délai prévu chez un nouveau-né et puisqu'il y a des maladies pour lesquelles les nouveau-nés plus âgés peuvent bénéficier d'un dépistage, le centre de dépistage doit être informé, une procédure de rattrapage pourra être initiée. Si le prélèvement n'est pas réalisé correctement et est inexploitable, la procédure décrite à l'annexe 1 devra être appliquée.

En dépassant les 6 jours de vie, le bénéfice du dépistage précoce diminue.

7. Les anomalies métaboliques incluent : la phénylcétonurie, les tyrosinémies, la leucinose, l'homocystinurie classique, les anomalies liées à l'oxydation des acides gras, les aciduries organiques et le déficit en biotinidase.

4

DOCUMENTS TECHNIQUES

4.1. FICHE SIGNALÉTIQUE DES MATERNITÉS

Conformément aux dispositions de l'arrêté tel que modifié, il est demandé que chaque maternité complète une fiche signalétique (dont un modèle figure à l'annexe 3) pour être identifiée auprès des centres de dépistage.

Chaque maternité devra assurer la mise à jour des données qui y figurent.

4.2. LISTING HEBDOMADAIRE

Conformément aux dispositions de l'arrêté tel que modifié, chaque centre de dépistage agréé envoie à chaque maternité un listing reprenant l'identification des nouveau-nés dont il aura reçu un prélèvement dans la semaine précédente. Le but est de permettre à la maternité (le médecin ou à la sage-femme de liaison de l'unité) de vérifier la concordance des données entre le registre des accouchements et le listing des tests de Guthrie réellement pratiqués.

4.3. RÉCAPITULATIF DU PROTOCOLE DE PRÉLÈVEMENT

Il est essentiel que le prélèvement sanguin au talon ou à la veine du dos de la main soit de qualité irréprochable. Tout défaut entraîne une diminution de la performance analytique du test et, par voie de conséquence, une dérive vers une fausse positivité ou, plus grave, vers une fausse négativité du dépistage. Dans l'annexe 4, la procédure de prélèvement est reprise à titre d'information, voire de formation à l'adresse du personnel soignant.

5

LES INDICATEURS DE SUIVI DU PROGRAMME

Chaque année, les centres de dépistage fournissent un rapport annuel globalisé. Sur la base des chiffres fournis, il est possible de suivre l'évolution de l'efficacité du programme. Pour ce faire, une série d'indicateurs globaux seront calculés.

- Le nombre d'enfants testés sera calculé sur base des données fournies par les centres de dépistage.
- Le nombre de refus collectés. Il sera calculé sur base des notifications de refus enregistrées par les maternités.
- La proportion des BB prélevés < 48 heures (2 jours) de vie. Chiffre calculé sur base des données des centres de dépistage.
- La proportion des BB prélevés > 96 heures (4 jours) de vie. Chiffre calculé sur base des données des centres de dépistage.
- La proportion de cartes de Guthrie arrivées au laboratoire au-delà de 4 jours après le prélèvement. Chiffre calculé sur base des données des centres de dépistage.
- Age moyen au moment de la réception au laboratoire.
- Proportion de mauvais prélèvements (échantillons inutilisables pour le dépistage).
- Nombre de tests de contrôle effectués pour chaque maladie dépistée. Chiffre calculé sur base des données des centres de dépistage.
- Nombre de tests de dépistage dont la conclusion est positive, par maladie. Chiffre calculé sur base des données des centres de dépistage.

- Sur base de ces 2 derniers indicateurs, on peut déterminer le nombre de faux positifs.
- Nombre de perdus de vue et d'enfants décédés. Données fournies par les centres de dépistage et les maternités.
- Âge au moment de la notification au médecin référent pour la prise en charge (après le contrôle). Chiffre calculé sur base des données des centres de dépistage.

En outre, le programme fait l'objet d'un suivi de qualité externe (CDC : Centers for Disease Control and Prevention).



6 TRAITEMENT DES DONNÉES

Le programme de dépistage néonatal d'anomalies congénitales est soumis au Règlement (UE)2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (RGPD). Il s'inscrit dans le Décret du 1er février 2024 relatif au traitement des données à caractère personnel dans le cadre des missions d'accompagnement, des programmes de médecine préventive et de soutien à la parentalité de l'office de la naissance et de l'enfance. Il est organisé sur base de l'Arrêté du Gouvernement de la Communauté française du 9 janvier 2020 en matière de dépistage d'anomalies congénitales en Communauté française.

Plus d'information concernant le traitement des données dans le cadre du programme sur le site www.depis-tageneonatal.be et sur www.one.be/public/contact/politique-de-confidentialite-des-donnees.



ANNEXE 1 : PROCÉDURE DE RATTRAPAGE

PROGRAMME DE DÉPISTAGE NÉONATAL D'ANOMALIES CONGÉNITALES Pour les tests non effectués et les prélèvements inexploitable

1. Le laboratoire de dépistage prend contact avec la maternité (sage-femme de liaison) OU la sage-femme identifie qu'un enfant n'a pas bénéficié du dépistage (en comparant la liste des naissances avec la liste des cartes reçues par le laboratoire).
2. La sage-femme de liaison à la maternité prend contact avec la famille.
3. Si la sage-femme de liaison de la maternité n'a plus de contact avec la famille, elle informe la PEP's de liaison de l'ONE.
4. La PEP's de liaison de l'ONE avertit la PEP's de secteur qui prend les mesures qui lui sont familières pour entrer en contact avec la famille. Si les parents ont refusé tout contact lorsque l'enfant atteint l'âge d'un mois, il n'est plus pertinent d'insister auprès de la famille. Par contre, toute famille qui viendrait tardivement vers le dépistage pourra bénéficier de celui-ci même s'il a dépassé l'âge de 1 mois (mais pas au-delà de 6 mois).

Le contenu du message à l'adresse des parents est : soit, « le test de dépistage n'a pas été exécuté », soit « le prélèvement n'a pas pu être exploité », selon le cas ; la maternité est bien au courant de votre situation et je vous encourage à la contacter pour effectuer un nouveau prélèvement. Voici le n° de téléphone pour le cas où vous ne l'auriez pas sous la main. »

L'intervenant prend note du refus éventuel que les parents pourraient exprimer à ce moment.

En retour, l'intervenant informe le centre de dépistage du résultat de ses démarches.

En cas d'échec au terme de la recherche effectuée, il est acté dans la base de données que l'enfant est perdu de vue.

PROGRAMME DE DÉPISTAGE NÉONATAL D'ANOMALIES CONGÉNITALES

Procédure visant à effectuer un test de contrôle pour les valeurs anormales intermédiaires

1. Le laboratoire de dépistage prend contact avec le médecin de liaison de la maternité.
2. Le médecin de liaison prend ses dispositions pour contacter la famille.
3. Si le médecin de liaison de la maternité n'est pas en mesure d'identifier le médecin référent pour l'enfant, alors même qu'il n'a plus de possibilité de contact avec la famille, il informe la PEP'S de liaison de l'ONE.
4. La PEP'S de liaison de l'ONE avertit la PEP'S de secteur qui prend les mesures qui lui sont familières pour entrer en contact avec la famille.
5. Si elle ne parvient pas à joindre la famille, la PEP'S de secteur informe rapidement en retour le médecin de liaison de la maternité.

Le contenu du message à l'adresse des parents est : « je dois vous informer que le test de dépistage qui a été effectué doit/mérite d'être contrôlé, car le résultat montre une valeur anormale. Pour ce faire, vous ou votre médecin pouvez obtenir de plus amples renseignements auprès du Dr / Mr, Mme

.....
à la maternité, au n°

En cas de refus, l'intervenant informe le médecin de liaison de la maternité du résultat de ses démarches.

En cas d'échec au terme des démarches effectuées, il est acté dans la base de données du centre de dépistage que l'enfant est perdu de vue.

PROGRAMME DE DÉPISTAGE NÉONATAL D'ANOMALIES CONGÉNITALES

Exemple de fiche signalétique pour chaque maternité en FWB Année 2022

Nom de la maternité : Unité :

Adresse :

Code postal et Commune :

Téléphone du service :

Adresse courriel :

Nom du médecin-chef de service :

Nom de la sage-femme chef de service :

Nom du **médecin de liaison** pour le programme :

N° de téléphone :

GSM :

Adresse courriel :

Nom de la **sage-femme de liaison** pour le programme :

N° de téléphone :

GSM :

Adresse courriel :

Nom de l'**infirmière en Néonatalogie, de liaison** pour le programme :

N° de téléphone :

GSM :

Adresse courriel :

1.1. ■ Identification de l'échantillon primaire

1.1.1. Recto de la carte buvard

L'identification de l'échantillon primaire doit être complétée rigoureusement afin de permettre :

- L'identification univoque de l'enfant.
 - Noms et Prénoms
 - Date et **heure** de naissance
 - Genre
 - Naissance gémellaire/ multiple
- La traçabilité du prélèvement pour pouvoir demander, le cas échéant, un contrôle :
 - Lieu de naissance (identification précise de la maternité de naissance)
 - Nom de la sage-femme pour les accouchements extra-hospitaliers.
- L'interprétation des résultats des analyses tient compte de plusieurs éléments :
 - Type de prélèvement (premier prélèvement ou contrôle)
 - Âge gestationnel
 - Âge exact de l'enfant au moment du prélèvement : date et HEURE de naissance et du prélèvement
 - Poids (de naissance et lors du prélèvement)
 - Médications et pathologies relevantes (mère et enfant)
 - Alimentation
- L'évaluation et le pilotage du programme de dépistage grâce aux diverses données ci-dessus, mais aussi via :
 - **Lieu de prélèvement** (maternité, domicile ou autre).

RECTO

Ne pas toucher la surface de dépôt d'échantillon ni utiliser si abîmée.

Centre de Dépistage Néonatal
ULB Laboratoire de Pédiatrie
Avenue J.J. Crocq 15
1020 Bruxelles
Tél. 02 477 25 81 - Fax 02 477 25 63

ACCOUCHÉMENT

Maternité Acc. à domicile

Nom Mat.: _____ Identifiant : _____

Nom Médecin (+cachet) : _____

Dépistage Néonatal Contrôle Dépistage Diagnostic/Suivi

Nom du père: _____

Nom de la mère: _____

Prénom de l'enfant: _____

Sexe: M - F Grossesse Gémellaire: Oui

Date de naissance: / /

Heure de naissance: h min

Poids de naissance: kg g Age Gest.: s j

Alimentation: Sein Artificielle Mixte Parentérale

Transfusion sanguine: Non Oui le/...../.....

Médication/Pathologie: _____

PRÉLEVEMENT

Lieu de Prélèvement: Maternité Domicile Néonat. Autre

Nom Préleveur (+cachet): _____

Date de prélèvement: / /

Heure de prélèvement: h min

Poids au prélèvement: kg g

BXXXXXX [SN]

[SN] **BXXXXXX**

VERSO

Ne pas toucher la surface de dépôt d'échantillon ni utiliser si abîmée.

LOT: X000000X WXXX YYY-MM-DD IVD CE 903™

EC REP CMC C/Horacio Lango N18 CP 29006 Malaga, Spain +34951214054

○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○

1 INFORMATION DES PARENTS

Remettre aux parents le dépliant d'information sur le programme de dépistage néonatal en Fédération Wallonie-Bruxelles

Le dépistage est gratuit et non obligatoire. Les informations et résultats personnels sont gérés selon le RGPD de l'UE.
www.depistageneonatal.be

2 DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES

Compléter **TOUTES** les données sur la carte de prélèvement quel que soit le lieu de prélèvement.

3 REALISATION DU PRELEVEMENT

Prélèvement à réaliser de préférence à 72h de vie et **impérativement entre 48h et 96h de vie.**

- Mettre du sang sur chacun des 6 spots.
- Déposer directement le sang prélevé sur le buvard en une fois sur un seul côté. La peau du nourrisson ne doit pas être en contact avec le papier buvard.
- Laisser le sang remplir complètement le cerce jusqu'à **apparaître au dos du buvard de manière uniforme**

4 ACHÈMEMENT DU PRÉLEVEMENT

Laisser sécher le prélèvement au moins 4h à température ambiante, **PAS** au soleil et **PAS** dans un sachet en plastique.

Renvoyer la carte le jour même au centre de dépistage soit via la maternité et son laboratoire, soit sous enveloppe affranchie au tarif prior.

En cas de refus des parents d'effectuer le dépistage
Veuillez indiquer l'identité de l'enfant au recto de la carte, cocher la case ci-après, demander si possible la signature du parent ou tuteur légal et renvoyer la carte normalement. Le formulaire de refus est disponible en ligne.

Dépistage néonatal refusé

Nom : _____ Signature : _____

Eastern Business Forms 530 Old Sulphur Springs Rd.
Greenville, SC 29607, USA [REF] 10539508
Rev. AF

Les cartes ont une date de péremption (au verso de la carte à droite du sablier) !

Le modèle de carte peut être légèrement différent du modèle ci-dessus ; en outre, le nom du laboratoire sur la carte dépend de la maternité où est né l'enfant.

Les cartes peuvent être obtenues auprès de n'importe lequel des trois laboratoires. Adresses à l'annexe 8.

1.2. ■ Prélèvement de l'échantillon primaire

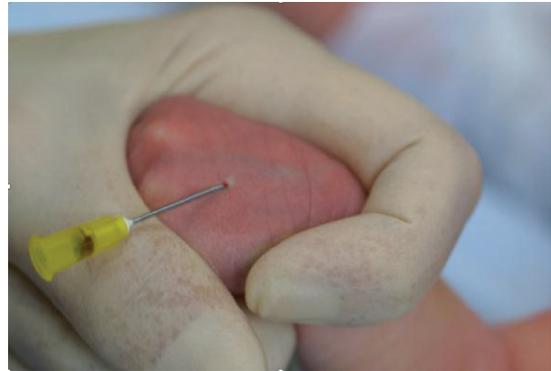
Le prélèvement de l'échantillon doit être effectué entre **48h et 96h** après la naissance.

Il n'y a aucune préparation particulière à faire avant d'effectuer le prélèvement.

Il existe deux méthodes de prélèvement : prélèvement de sang veineux au dos de la main et prélèvement au talon.

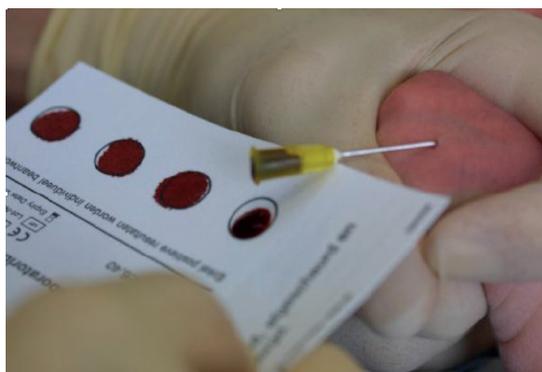
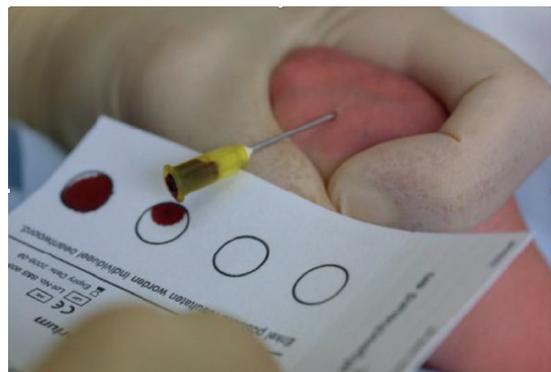
1.2.1. Prélèvement de sang veineux de la main

1. Se laver les mains et porter des gants.
2. Nettoyer la portion de peau à piquer à l'aide d'un tampon d'alcool (**NE PAS UTILISER DE L'IODE QUI PERTURBE LES ANALYSES**). Laisser la peau **sécher complètement** à l'air avant d'effectuer le prélèvement. Un séchage incomplet risque **d'invalider les résultats des analyses**.
3. Tenir fermement la main du nourrisson. Effectuer, avec un angle d'insertion de 30° ou moins, une ponction dans une veine à l'aide d'une aiguille de ponction veineuse.



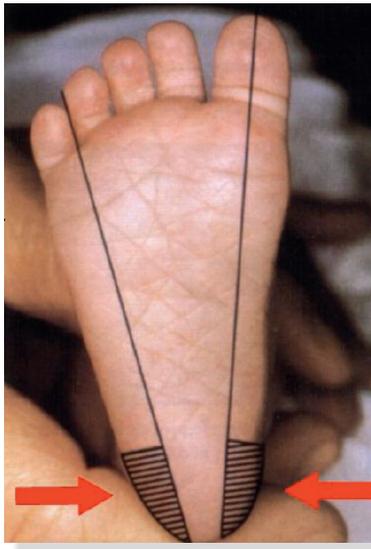
4. Laisser le sang monter dans l'aiguille et appliquer le sang sur les cercles du papier buvard.

Laisser le sang imprégner et remplir complètement le cercle jusqu'à ce le **sang apparaisse au dos du buvard**. Le dépôt de sang ne doit être effectué que sur **une seule face** du papier buvard.



1.2.2. Prélèvement au talon

1. Se laver les mains et porter des gants.
2. Les zones grisées indiquent les endroits où le prélèvement peut être réalisé sans danger.



3. Réchauffer le pied avec un tissu doux mouillé à l'eau chaude à température inférieure à 42°C durant trois à cinq minutes peut accroître le débit sanguin pendant le prélèvement. Il est également possible d'utiliser d'autres méthodes pour réchauffer le pied.

Éviter d'utiliser de la crème anesthésiante (Emla[®]) sur la peau car cela risque d'altérer les résultats des analyses.



4. Abaisser la jambe du nourrisson plus bas que le cœur pour augmenter le débit sanguin.

Nettoyer le talon à l'aide d'un tampon d'alcool (**NE PAS UTILISER DE L'IODE QUI PERTURBE LES ANALYSES**). Laisser le talon **sécher complètement** à l'air avant d'effectuer le prélèvement. Un séchage incomplet risque **d'invalider les résultats des analyses**.



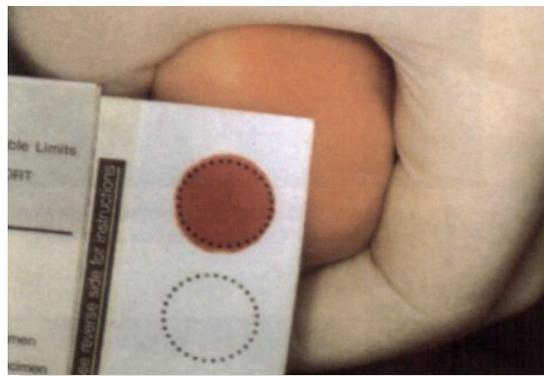
5. Effectuer une ponction sur la face latérale du talon à l'aide d'une lancette stérile à une profondeur inférieure à 2 mm.



6. Essuyer doucement la première goutte à l'aide de gaze stérile (la première goutte contient des liquides tissulaires qui risquent de diluer l'échantillon).
7. Laisser se former une **grande goutte de sang** et appuyer légèrement le papier filtre sur celle-ci.

Laisser le sang imprégner et remplir complètement le cercle jusqu'à ce **le sang apparaisse au dos du buvard**. Le dépôt de sang ne doit être effectué que sur **une seule face** du papier buvard.

Ne pas laisser la peau du nourrisson entrer en contact avec le papier buvard.



1.2.3. Compléter la procédure (quel que soit le site de prélèvement)

Exemples de qualité d'échantillon



RECTO



VERSO

Prélèvement correct



RECTO

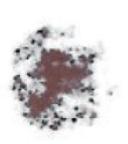


VERSO

Prélèvement incorrect
Inutilisable



RECTO



VERSO

Prélèvement incorrect
Inutilisable

1. Remplir le nombre requis de cercles de sang.

Pour rappel :

- Dépistage : tous les cercles doivent être remplis.
 - Pour les tests des enfants séjournant en néonatalogie (test à J15 ou avant la sortie) : 2 cercles minimum doivent être remplis.
 - Contrôle : 2 cercles minimum doivent être remplis.
 - Suivi : 1 cercle minimum doit être rempli.
2. Une fois le prélèvement effectué, utiliser une gaze stérile et appuyer légèrement au point de ponction afin de faire cesser l'écoulement de sang.
3. Laisser sécher à l'air l'échantillon pendant au moins 4 heures en position horizontale et à température ambiante, pas au soleil.

NE PAS METTRE LA CARTE DANS UN SACHET EN PLASTIQUE. Cela provoque de la condensation et nuit aux analyses.

Ne pas chauffer l'échantillon sur un radiateur afin d'accélérer le séchage.



Toute discordance au niveau de la manière de réaliser le prélèvement conduit à une procédure de prélèvement non conforme. La qualité des résultats d'analyse est directement liée à la qualité du prélèvement.

1.3. ■ Stockage de l'échantillon

Après séchage complet de l'échantillon, celui-ci doit être conservé à température ambiante, à l'abri du soleil direct avant d'être envoyé. Si l'échantillon ne peut pas être envoyé immédiatement (jours fériés, week-end...), le stocker dans un endroit aussi sec que possible (pas au frigo), à température ambiante et à l'abri du soleil.

PAS DANS UN SACHET EN PLASTIQUE.

1.4. ■ Transport de l'échantillon

1.4.1. Hygiène et sécurité

Il n'y a aucune règle particulière à respecter.

1.4.2. Transport des échantillons

Acheminer le prélèvement vers le centre de dépistage aussi rapidement que possible (dès qu'il a séché) au moyen des enveloppes pré-imprimées (que les laboratoires peuvent fournir sur simple demande). Si les enveloppes sont envoyées par la poste, il est nécessaire de les affranchir au TARIF PRIOR. Le transport des prélèvements s'effectue, à température ambiante, par courrier postal / navettes / télétube /

Il est important que les prélèvements arrivent au laboratoire au plus tard 4 jours après le prélèvement et ceci afin de garantir les meilleurs délais pour l'obtention des résultats et ainsi permettre une prise en charge très précoce.

Si plusieurs échantillons sont envoyés dans une même enveloppe, disposer les échantillons à 180° l'un de l'autre afin d'éviter que les cercles de sang d'un échantillon ne touchent ceux d'un autre échantillon.

The image shows two identical forms for sample collection, placed back-to-back. Each form has a red wax seal strip at the top and bottom. The form contains the following fields and information:

- Top:** "Ne pas toucher la surface de dépôt d'échantillon" (Do not touch the sample deposit surface).
- Barcode:** B975710
- Centre de Dépistage Néonatal (ONE):** U.L.B. Laboratoire de Pédiatrie, Avenue J.J. Crocq 15, 1020 Bruxelles, Tél. 02 477 25 81 - Fax 02 477 25 63.
- ULB Logo:** U.L.B. Laboratoire de Pédiatrie, Avenue J.J. Crocq 15, 1020 Bruxelles, Tél. 02 477 25 81 - Fax 02 477 25 63.
- Form Fields:**
 - ACCOUCHÉMENT:** Maternité, Don, Prélèvement (cacheté)
 - Prénom de l'enfant:** _____
 - Sexe:** M - F
 - Date de naissance:** []/[]/[]
 - Heure de naissance:** [] h [] min
 - Poids de naissance:** [] kg [] g
 - Alimentation:** Sein, Artificielle
 - Transfusion sanguine:** Non, Oui
 - Médication/Pathologie:** _____
 - Prénom de l'enfant:** _____
 - Sexe:** M - F
 - Date de naissance:** []/[]/[]
 - Heure de naissance:** [] h [] min
 - Poids de naissance:** [] kg [] g
 - Alimentation:** Sein, Artificielle
 - Transfusion sanguine:** Non, Oui
 - Médication/Pathologie:** _____
 - Prénom de l'enfant:** _____
 - Sexe:** M - F
 - Date de naissance:** []/[]/[]
 - Heure de naissance:** [] h [] min
 - Poids de naissance:** [] kg [] g
 - Alimentation:** Sein, Artificielle
 - Transfusion sanguine:** Non, Oui
 - Médication/Pathologie:** _____
 - Prénom de l'enfant:** _____
 - Sexe:** M - F
 - Date de naissance:** []/[]/[]
 - Heure de naissance:** [] h [] min
 - Poids de naissance:** [] kg [] g
 - Alimentation:** Sein, Artificielle
 - Transfusion sanguine:** Non, Oui
 - Médication/Pathologie:** _____
- Bottom:** "Ne pas toucher la surface de dépôt d'échantillon ni l'extérieur ni l'intérieur."

Dans la mesure du possible, l'envoi d'une seule carte par enveloppe doit être préféré.

Ne pas placer les échantillons dans des sachets en plastique.

S'assurer de l'envoi régulier des échantillons (back-up identifié en l'absence de la personne responsable).

— La maladie

La maladie doit représenter un problème de santé important, c'est-à-dire, une affection grave, de diagnostic difficile à un stade précoce et qui, en l'absence de prise en charge adéquate et prompt, entraîne des séquelles irréversibles.

L'épidémiologie et l'histoire naturelle de la maladie doivent être suffisamment connues, y compris le développement de la maladie du stade latent au stade déclaré.

— Le test

Un test de dépistage simple à mettre en œuvre, fiable, reproductible et validé sur le plan scientifique doit être disponible.

La distribution des valeurs au sein de la population doit être connue et les limites de normalités doivent être définies et communément admises.

Le test doit être acceptable pour la population.

— Le diagnostic

Un accord est nécessaire dans la communauté scientifique au sujet des tests de confirmation et des investigations diagnostiques à poursuivre chez les personnes dont le résultat au test est positif.

Un accord est également nécessaire à ce stade au sujet des informations utiles à fournir à ces personnes, en termes d'options et de perspectives.

— L'intervention

Le programme de dépistage doit répondre à un besoin reconnu. Les objectifs de dépistage doivent être définis dès le début et l'évaluation du programme doit également être planifiée dès le début.

Une intervention efficace doit exister pour les patients ayant été détectés précocement et avérés malades, avec la preuve que l'intervention proposée à un stade précoce apporte de meilleurs résultats qu'une intervention plus tardive.

Il doit (pré)exister une politique de prise en charge de tous ces patients au moyen de traitements adéquats et « evidence based » et l'accès à ces traitements doit leur être garanti.

— L'efficacité et la sécurité du programme de dépistage

L'efficacité du programme de dépistage sur la réduction de la mortalité et/ou la morbidité doit pouvoir être prouvée par des essais contrôlés randomisés de haute qualité ; à défaut de telles études, le programme doit être étayé par un consensus scientifique international. Les avantages du programme de dépistage doivent, de loin, dépasser les inconvénients causés sur les plans physique et psychologique : le test et ses imprécisions, les procédures diagnostiques et les interventions.

Il faut s'assurer que l'information prodiguée au sujet du programme et de ses limites (à savoir, l'éventualité de devoir procéder à un contrôle en raison d'un prélèvement non exploitable ou en cas de valeur anormale, les exceptions très rares d'un dépistage faussement négatif) soit claire et compréhensible par les parents, de manière à les aider le mieux possible à exprimer un choix en connaissance de cause (informed choice).

— L'évaluation médico-économique du dépistage

Le strict rapport coût/efficacité d'un programme de dépistage est difficile à établir, en raison du nombre de paramètres à considérer et de l'absence de données disponibles pour certains d'entre eux, ex : la comparaison du coût des soins prodigués aux patients dépistés avec le coût des soins aux patients qui ne l'ont pas été.

Toutefois, le dépistage organisé se justifie lorsque les moyens financiers sont disponibles et que le coût du programme est comparable à d'autres interventions de prévention financées par les autorités pour un résultat similaire.

ANNEXE 6 : LES PRINCIPES ÉTHIQUES

Le dépistage, tel que développé dans ce programme, est une action de santé publique qui relève de la prévention. Il est dès lors essentiel que les quatre principes éthiques de référence en matière de prévention soient considérés avant sa mise en œuvre. Ces principes sont les suivants :

— 1. Le respect de la personne et la sauvegarde de son autonomie.

Préoccupation figurant dans tous les textes émis tant par les autorités nationales que par les instances internationales, elle implique, de la part des professionnels de la santé, une information claire et appropriée visant à permettre au sujet de choisir en connaissance de cause et d'être lui-même acteur de sa santé.

— 2. Le principe de non-malfaisance

« Primum non nocere, en premier lieu, ne pas nuire » reste une règle fondamentale : nous devons nous attacher, dans notre analyse, à ne pas méconnaître les effets collatéraux néfastes.

Les faux positifs impliquent le rappel du patient pour des examens de contrôle et génèrent chez lui, une forte inquiétude, voire une angoisse. Il y a lieu de veiller à ce que les tests choisis soient les plus sensibles, d'organiser des mesures adéquates de contrôle et de prendre le ressenti du patient (en l'occurrence, les parents) en compte pour tenter de l'apaiser jusqu'au résultat conclusif.

Les faux négatifs, s'ils ne génèrent pas d'angoisse d'emblée -car le patient est faussement assuré de n'avoir pas d'anomalie-, sont encore plus délétères, par l'absence de prise en charge immédiate. Le corps médical peut s'en trouver induit en erreur, en excluant une hypothèse de diagnostic, ce qui a pour effet d'ajourner le choix de la thérapeutique appropriée.

— 3. Le principe de bienfaisance

Pour que le dépistage soit opérant et justifié, il faut que la détection d'une anomalie mène à une prise en charge bénéfique : améliorer le confort de vie pour le patient et sa famille et soulager le poids de la morbidité et, si possible, réduire la mortalité spécifique.

Ceci requiert une connaissance aboutie de l'épidémiologie et de l'évolution de l'affection qu'on projette de dépister ; c'est bien le cas pour les affections décrites dans ce guide.

— 4. Le respect de justice sociale

L'implantation d'un programme de dépistage (gratuit et organisé pour toucher toute la population) doit viser à réduire les inégalités face à la santé et au bien-être social ; ceci distingue le programme des actions plus individuelles de dépistages faisant suite à des demandes émanant de patients, d'usagers ou de soignants.

L'objectif de réduire les inégalités requiert que les obstacles à cet accès pour tous soient levés. Le programme de dépistage s'attache à cet égard à assurer une information suffisante et une organisation performante.

ANNEXE 7 : DÉPISTAGE VERSUS DIAGNOSTIC

Les tests de dépistage ne peuvent être confondus avec des tests diagnostiques :

L'intention ou la raison d'être d'un test de dépistage est de détecter, au sein d'une population apparaissant en bonne santé et ne présentant pas de symptôme, une maladie à un stade précoce ou des facteurs de risque pour cette maladie.

L'intention d'un test diagnostique est d'établir la présence ou l'absence d'une maladie en vue de décider d'un traitement, soit, auprès d'individus présentant des symptômes, soit auprès d'individus ayant présenté un résultat positif au test de dépistage (il s'agit alors de tests de confirmation diagnostique).

Voici, mis en tableau, les points distinctifs :

	Tests de dépistage	Tests de diagnostic
But	Détecter des indicateurs de maladie potentielle.	Etablir l'existence ou l'absence de la maladie.
Population visée	Un grand nombre de personnes asymptomatiques. (Ou un groupe de population exposé à un risque).	Des individus présentant des symptômes. (Ou des personnes asymptomatiques ayant présenté un résultat positif au dépistage).
Méthode	Tests simples et acceptables (i.e. non agressifs et donnant des résultats rapides).	Tests possiblement invasifs (l'acceptabilité est moins importante que la précision et l'exactitude apportées) et coûteux, mais justifiés par le besoin d'établir un diagnostic.
Seuil de positivité pour le résultat	Généralement établi pour ne pas manquer la détection de l'anomalie ; le test est choisi pour sa haute sensibilité.	Etabli pour pouvoir exclure avec la plus grande certitude la présence de la maladie ; le test est choisi pour sa haute spécificité.
Signification d'un résultat positif	Evoque la suspicion d'une anomalie ; nécessite une/des épreuves de confirmation avant de conclure.	Fournit, pour la maladie recherchée, un diagnostic avec certitude.
Coûts	Faibles, eu égard au grand nombre de personnes devant être testées pour détecter, parmi elles, les malades potentiels.	(Beaucoup) Plus élevés, eu égard au besoin d'établir un diagnostic.

ANNEXE 8 : ADRESSES DES CENTRES AGRÉÉS DE DÉPISTAGE

— UNIVERSITE DE LIEGE – ULg

Centre de dépistage néonatal de Liège
Centre Hospitalier Universitaire de Liège
Campus du Sart Tilman – Tour 2 – et +6B35
4000 Liège
Tél.: 04 366 76 95 et 96
Mail: genetique.humaine@chu.ulg.ac.be

— UNIVERSITE LIBRE DE BRUXELLES – ULB

Centre de dépistage néonatal de l'ULB-HUDERF
Avenue J.J. Crocq, 1-3 (Bât V, FMRE)
1020 Bruxelles
Tél.: 02 477 25 81
Fax: 02 477 25 63
Mail: depistage.neonatal@huderf.be

— UNIVERSITE CATHOLIQUE DE LOUVAIN – UCLouvain

Centre de dépistage néonatal des Cliniques Universitaires St Luc
Tour Rosalind Franklin
Avenue Hippocrate, 10
1200 Bruxelles
Tél.: 02 764 68 36
Fax: 02 764 69 32
Mail : depistage-neonatal@saintluc.uclouvain.be

ANNEXE 9 : ADRESSE DE L'ADMINISTRATION RESPONSABLE

— Office de la Naissance et de l'Enfance

Direction de la Santé
Chaussée de Charleroi 95
1060 Bruxelles
Tél.: 02 542 15 63
Mail : depistageneonatal@one.be



RÉFÉRENCES

- Newborn screening in Europe.**
Expert opinion document, (Peter Burgard¹, Martina Cornel², Francesco Di Filippo⁴, Gisela Haege¹, Georg F. Hoffmann¹, Martin Lindner¹, J. Gerard Loeber³, Tessel Rigter², Kathrin Rupp¹, Domenica Taruscio⁴, Stephanie Weinreich² and Luciano Vittozzi⁴). FINAL 28/08/2011
isns-neoscreening.org/wp-content/uploads/2016/06/Expert-opinion-document-on-NBS-FINAL.pdf
- HAS – 2011 France**
Évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France 1 er volet : dépistage du déficit en MCAD
www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-07/synthese_depistage_neonatal_vf.pdf
- HAS – 2020 France**
Évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France (volet 2).
www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-01/synthese_dnn_eim.pdf
- Administratie Gezondheidszorg Vlaamse Gemeenschap, 2012**
DRAAIBOEK 2012: Vlaams bevolkingsonderzoek naar aangeboren aandoeningen bij pasgeborenen via een bloedstaal
- Grupo de trabajo de protocolos de cribado neonatal. Gobierno de España. 2019.**
Requisitos y Recomendaciones para el desarrollo del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas en el SNS.
www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/programas-guias-clinicas/programas-salud/progrma-deteccion-precoz-enfermedades-congenitas.ficheros/1552528-Requisitos-Programa%20de%20cribado%20neonatal_30-09-2019.docx.pdf
- Institut national de santé publique du Québec, décembre 2005**
Rapport d'évaluation du programme québécois de dépistage sanguin des maladies génétiques chez le nouveau-né.
- Draaiboek Neonatale Hielprikscreening v 8.5 NL**
Evaluatie van de neonatale hielprikscreening bij kinderen geboren in 2010 –
www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:180531&type=org&disposition=inline
www.ggdkennisnet.nl/?file=9103&m=1341229990&action=file.download
- Bevolkingsonderzoek aangeboren aandoeningen, Draaiboek 21.10.2020**
www.aangeborenaandoeningen.be/sites/default/files/atoms/files/2020_draaiboek_algemeen_AA.pdf
- UK newborn screening program**
www.newbornbloodspot.screening.nhs.uk
- UK National Screening Committee, Policy review process Programme appraisal criteria**
www.screening.nhs.uk/criteria
- Continuing Professional Development for Screening Antenatal and New-born Screening e-learning**
cpd.screening.nhs.uk/elearning

- UK Health Knowledge E-Learning 2c - Diagnosis and Screening**
Dr Murad RUF and Dr Oliver MORGAN
www.healthknowledge.org.uk/public-health-textbook/disease-causation-diagnostic/2c-diagnosis-screening
- VALUE IN HEALTH 15 (2012) 613 – 621
(S. K. Tiwana et al) Cost-Effectiveness of Expanded Newborn Screening in Texas
- NBS03**
(Wayne et al), Newborn Screening for Preterm, Low Birth Weight, and Sick Newborns. 2nd ed. CLSI guideline NBS03. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2019.
- Le dépistage néonatal généralisé par des tests d'analyse biologique**
Raymond ARDAILLOU et Jean-Yves LE GALL au nom de la Commission I de l'Académie de médecine (France), non daté
- Le dépistage néonatal**
Cyril GOIZET et Didier LACOMBE, non daté
college-genetique.igh.cnrs.fr/Enseignement
- Dépistage : principes éthiques**
Pierre Haenhel
In Bulletin du cancer, Volume 88, n°4, 407-410 Avril 2001 in John Libbey Eurotext
- Dépistage néonatal sanguin: analyse de décision multicritère pour sélectionner les maladies prioritaires**
De Laet Chris, Hanquet Germaine, Hendrickx Erik ; KCE Reports 267B (2016).
kce.fgov.be/fr/publication/report/d%C3%A9pistage-n%C3%A9onatal-sanguin-analyse-de-d%C3%A9cision-multicrit%C3%A8re-pour-s%C3%A9lectionner-les
- Screening of congenital hypothyroidism in preterm, low birth weight and very low birth weight neonates: A systematic review**
(Hashemipour M et al). Pediatr Neonatol. 2018 Feb;59(1):3-14. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.04.006. Epub 2017 Jul 22. PMID: 28811156.



1.1. L'HYPOTHYROÏDIE CONGÉNITALE

L'anomalie

L'hypothyroïdie congénitale est le plus souvent primaire, c'est-à-dire que l'anomalie se situe au niveau de la glande thyroïde elle-même (dysgénésie). Elle est présente à la naissance, avec comme conséquence une ectopie⁸, une athyréose⁹, une hypoplasie ou dyshormonogénèse¹⁰. Un goitre peut être présent.

L'incidence

L'hypothyroïdie congénitale touche 1 nouveau-né sur 2500.

La maladie

Les hormones thyroïdiennes ont un rôle très important pour le développement psychomoteur et la croissance, notamment à partir de la naissance. Dans les cas d'hypothyroïdie congénitale, le passage transplacentaire des hormones thyroïdiennes maternelles protège le fœtus pendant la grossesse, c'est pourquoi la plupart ont une apparence normale dans la période néonatale. Les dommages cérébraux peuvent survenir dans les premières semaines de vie et être irréversibles avant que le diagnostic soit posé.

Les hormones thyroïdiennes sont également importantes pour le maintien de la température corporelle, le tonus musculaire, la croissance ou le transit intestinal. Les nouveau-nés atteints, avant l'ère du dépistage et du traitement précoce, étaient hypotoniques et peu actifs, ils tétaiement mal, étaient constipés et hypothermes. En l'absence de traitement, l'hypothyroïdie congénitale entraînait un retard mental important. Par conséquent, un diagnostic précoce de la maladie dans sa période préclinique, avec début précoce du traitement de remplacement hormonal, constitue une activité préventive de premier ordre.

Lorsque la glande thyroïdienne ne se développe pas normalement, il s'agit d'une dysgénésie thyroïdienne (80% des situations) :

- Ectopie thyroïdienne dans 70 % des cas (la glande n'est pas à la base du cou)
- Athyréose dans 20% des cas (il n'y a pas de glande thyroïdienne)
- Hypoplasie de la glande thyroïde dans 10% des cas.

Les dysgénésies des glandes thyroïdiennes sont principalement sporadiques, bien qu'il y ait de plus en plus de preuves de facteurs génétiques impliqués. Les dysgénésies thyroïdiennes touchent 2/3 de filles et 1/3 de garçons.

Lorsque la glande thyroïdienne est bien développée, mais fonctionne mal, il s'agit d'un trouble de l'hormonogénèse (dyshormonogénèse, qui représente 20% des situations). Les troubles de l'hormonogénèse touchent autant les filles que les garçons et sont le plus souvent dus à des défauts des enzymes impliqués directement ou indirectement dans la synthèse des hormones thyroïdiennes. Le risque pour un frère ou une sœur d'avoir la même maladie est alors de 25%.

8. La Thyroïde n'est pas située à sa place habituelle à la base du cou.

9. Absence totale de tissu thyroïdien.

10. La thyroïde n'est pas capable de produire les hormones thyroïdiennes en quantités suffisantes.

Une partie des hypothyroïdies avec glande en place diagnostiquées à la naissance sont transitoires : ces formes transitoires peuvent être dues à une surcharge en iode pendant la grossesse, à des médicaments antithyroïdiens administrés à la mère, ou à un passage à travers le placenta d'anticorps d'origine maternelle bloquant la thyroïde.

Il faut rappeler que les désinfectants à base d'iode sont à proscrire chez la femme enceinte et la femme allaitante. Ils doivent également être évités lors de la péridurale, pour les soins d'épisiotomie ou les soins de cordon chez le bébé. L'utilisation de la Chlorhexidine est par ailleurs reconnue comme plus efficace et sans danger pour l'enfant.

Le traitement

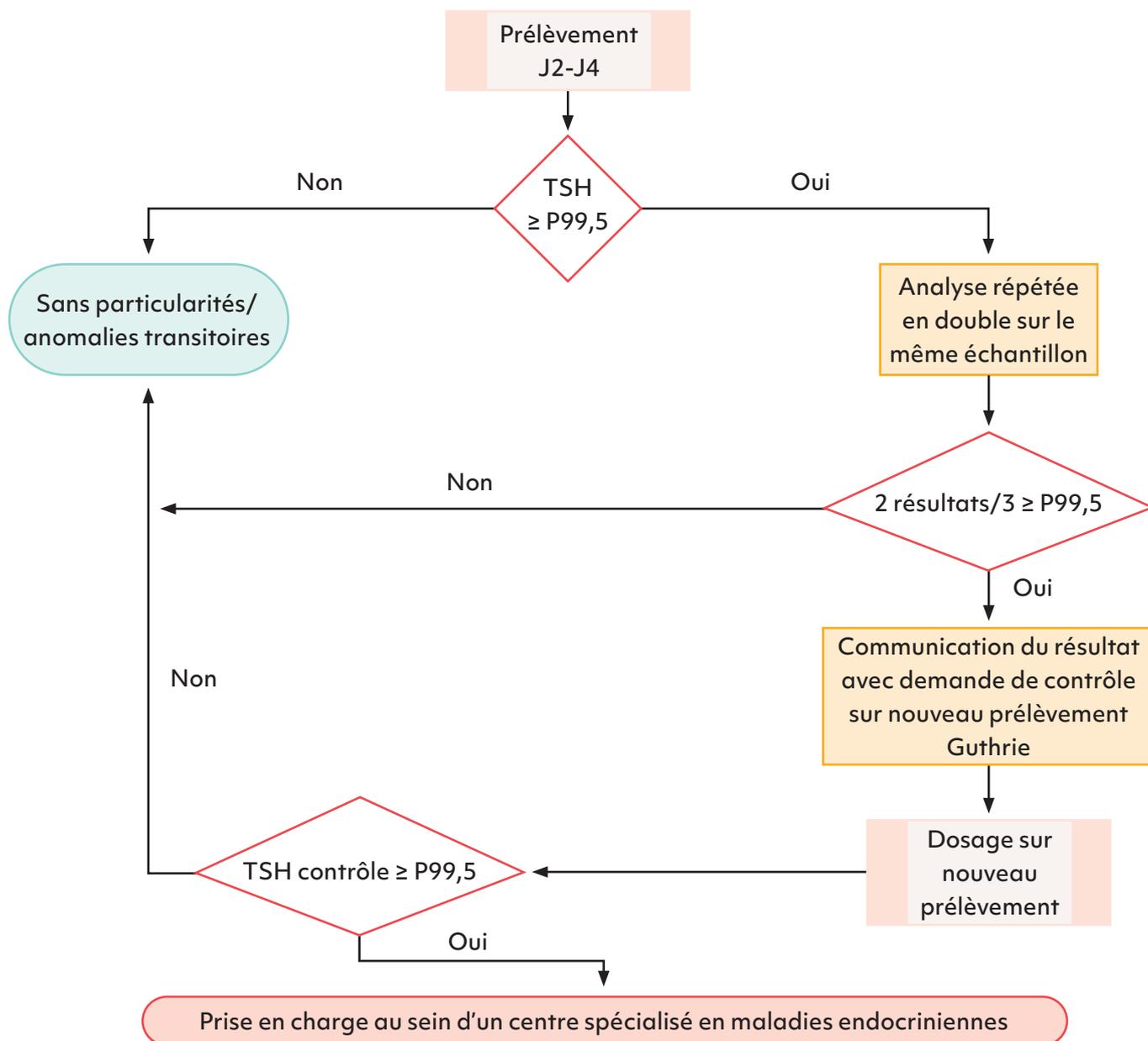
Lorsque l'hypothyroïdie congénitale est confirmée, un traitement de supplémentation par levothyroxine est mis en place rapidement. Ce traitement remplace intégralement les hormones thyroïdiennes manquantes. Son instauration avant le 15^{ème} jour, et à bonne posologie initiale ($> 10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$), et la bonne adaptation du traitement tout au long de la petite enfance, permettent un développement intellectuel normal et une vie normale. La forme habituelle du traitement correspond à des comprimés de levothyroxine. Lorsque l'hypothyroïdie congénitale est permanente, le traitement est nécessaire pendant toute la vie.

LE DÉPISTAGE : Le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale repose sur la mesure de la TSH après 48 heures¹¹ de vie du nourrisson. Lorsque l'élévation de la TSH est confirmée, la suspicion d'hypothyroïdie congénitale primaire est forte. Des examens biologiques (prise de sang) et morphologiques (échographie thyroïdienne, scintigraphie thyroïdienne) vont permettre de confirmer ou d'infirmer le diagnostic.

Le dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale est une activité essentielle en Santé Publique, dont l'objectif principal est la détection précoce et le traitement de l'hypothyroïdie congénitale sévère et permanente pour éviter les dommages neurologiques, la morbidité et la mortalité et les handicaps possibles associés à cette maladie.

Pour mémoire, le dépistage ne détecte pas les formes centrales d'hypothyroïdie et en cas de doute, il faut contrôler T4 libre et TSH.

11. Avant 48h de vie, il y a une augmentation physiologique de la TSH. Il n'est donc pas possible d'identifier une anomalie sur un prélèvement réalisé avant 48h.



1.2. HYPERPLASIE CONGÉNITALE DES SURRÉNALES

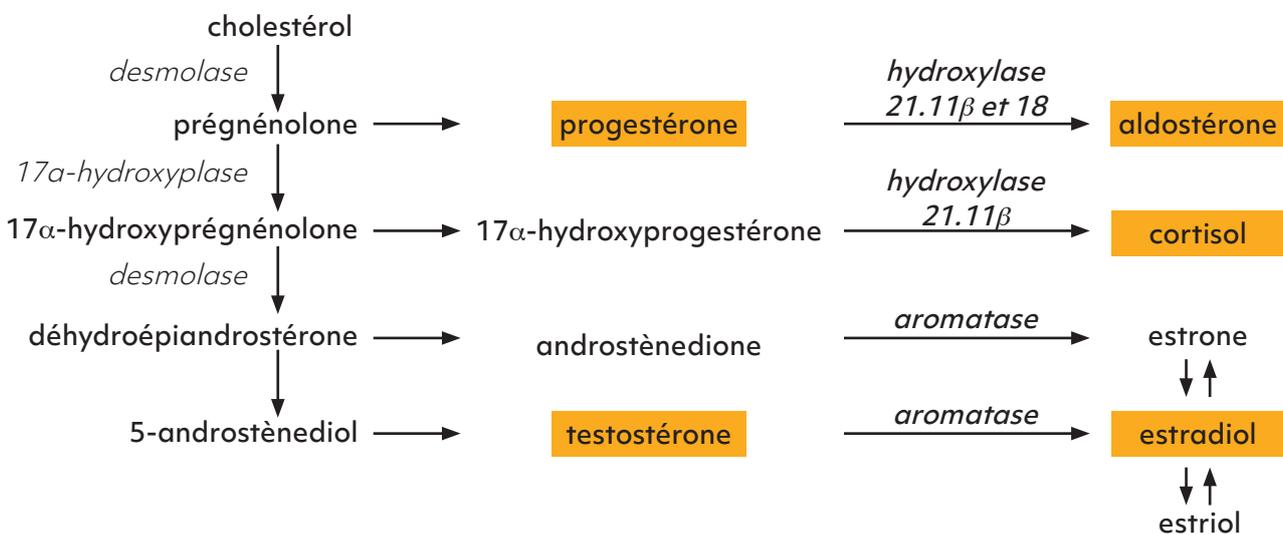
L'anomalie

L'hyperplasie surrénale congénitale (HCS) est une erreur congénitale de métabolisme qui englobe les troubles de la stéroïdogénèse surrénale à transmission autosomique récessive. Ces troubles provoquent un déficit en cortisol et en aldostérone, qui produit, en raison d'un manque du mécanisme physiologique de rétroaction négative, l'augmentation de la production d'hormone adrénocorticotrope (ACTH) et, secondairement, une hyperstimulation du cortex surrénalien, motivant une élévation des stéroïdes qui précèdent la production enzymatique qui est bloquée et une élévation des androgènes surrénales.

Dans 90 à 95% des cas, l'HCS est causée par une mutation du gène *CYP21A2* situé sur le chromosome 6p21.3 et codant pour une enzyme qui contrôle la production de cortisol et d'aldostérone. D'autres gènes sont moins fréquemment impliqués.

En fonction du déficit enzymatique, cinq formes cliniques sont connues d'HCS. La forme la plus fréquente et objective de ce dépistage est le Déficit en 21-hydroxylase qui représente 95% des cas.

Synthèse des hormones stéroïdiennes



L'incidence

La prévalence de l'HCS est estimée à 1/10 000 et l'incidence annuelle varie de 1/5 000 à 1/15 000.

La maladie

Cliniquement, elle se manifeste de trois manières différentes selon le degré d'insuffisance enzymatique :

1. Classique avec perte saline qui représente la forme la plus grave et la plus fréquente parmi les formes classiques (75% des personnes concernées). Elle se caractérise par un déficit en glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes.
2. Classique avec virilisation simple, qui est la forme modérée à sévère de la maladie.
3. Forme non classique ou d'apparition tardive, qui est la forme la plus bénigne de la maladie. Non dépistée lors du screening en période néonatale.

Dans la forme classique de l'HCS les filles présentent à la naissance des organes génitaux ambigus avec des degrés variables de virilisation. Elles possèdent un utérus normal mais un vagin anormalement implanté. Les organes génitaux externes des garçons sont normaux à la naissance (le pénis peut être parfois un peu trop développé). Les formes d'HCS avec perte de sel conduisent à des symptômes de détérioration progressive chez le nouveau-né, avec anorexie, manque de prise de poids, déshydratation et hypotension au cours des premières semaines de vie, pouvant être fatals. L'hypoglycémie, associée à une hyponatrémie sévère, peut affecter le développement neurologique de l'enfant.

Le traitement

Un traitement hormonal de substitution à vie est nécessaire pour traiter l'insuffisance surrénalienne et diminuer les taux élevés d'androgènes. Ceci est essentiel pour permettre une croissance et une puberté normales. Le traitement de substitution inclut l'hydrocortisone (en tant que glucocorticoïde) et l'acétate 9-alpha-fludrocortisone (en remplacement des minéralocorticoïdes). Un suivi régulier par un spécialiste est important afin de contrôler le dosage et de le modifier si besoin. Une clitoroplastie, autrefois envisagée au cours de la première année de vie, est le plus souvent évitée par une réduction des androgènes via un traitement précoce. La vaginoplastie, initialement proposée au cours de la première année de vie, est actuellement souvent postposée jusqu'en fin de l'adolescence.

Les patients peuvent avoir une espérance de vie normale avec un traitement approprié. Un conseil génétique peut être proposé aux personnes atteintes lorsqu'elles veulent devenir parents.

Le dépistage

Il est basé sur la détermination du taux de 17-OH-Progesterone sur papier buvard réalisé à ≥ 48 h de vie par immuno-essai.

Dans les cas positifs, le 17-OHP sérique doit être mesuré ultérieurement et s'il est anormalement élevé, le diagnostic est confirmé par une analyse génétique mettant en évidence l'anomalie du gène de la 21-hydroxylase en cause dans la majorité des cas.

Les nourrissons prématurés et les nourrissons atteints de maladies concomitantes, car ils sont soumis à un stress supplémentaire, ont tendance à avoir des niveaux plus élevés de 17-OHP que les nouveau-nés à terme et peuvent générer des résultats faussement positifs.

Les objectifs de la détection précoce des HCS sont :

1. Identifier les formes classiques sévères, afin de mettre en place le plus tôt possible le traitement substitutif qui prévient la déshydratation sévère liée au syndrome de perte de sel, principale complication potentiellement mortelle survenant généralement lors de la deuxième semaine de vie, et réduire ainsi la morbi-mortalité liée à cette maladie.
2. Détecter les formes virilisantes simples pour éviter l'hyperandrogénisation pendant l'enfance qui déterminera une petite taille finale.
3. Éviter une erreur d'attribution de sexe chez la fille, liée à la virilisation des organes génitaux externes à la naissance.

Les avantages du dépistage HCS montrent :

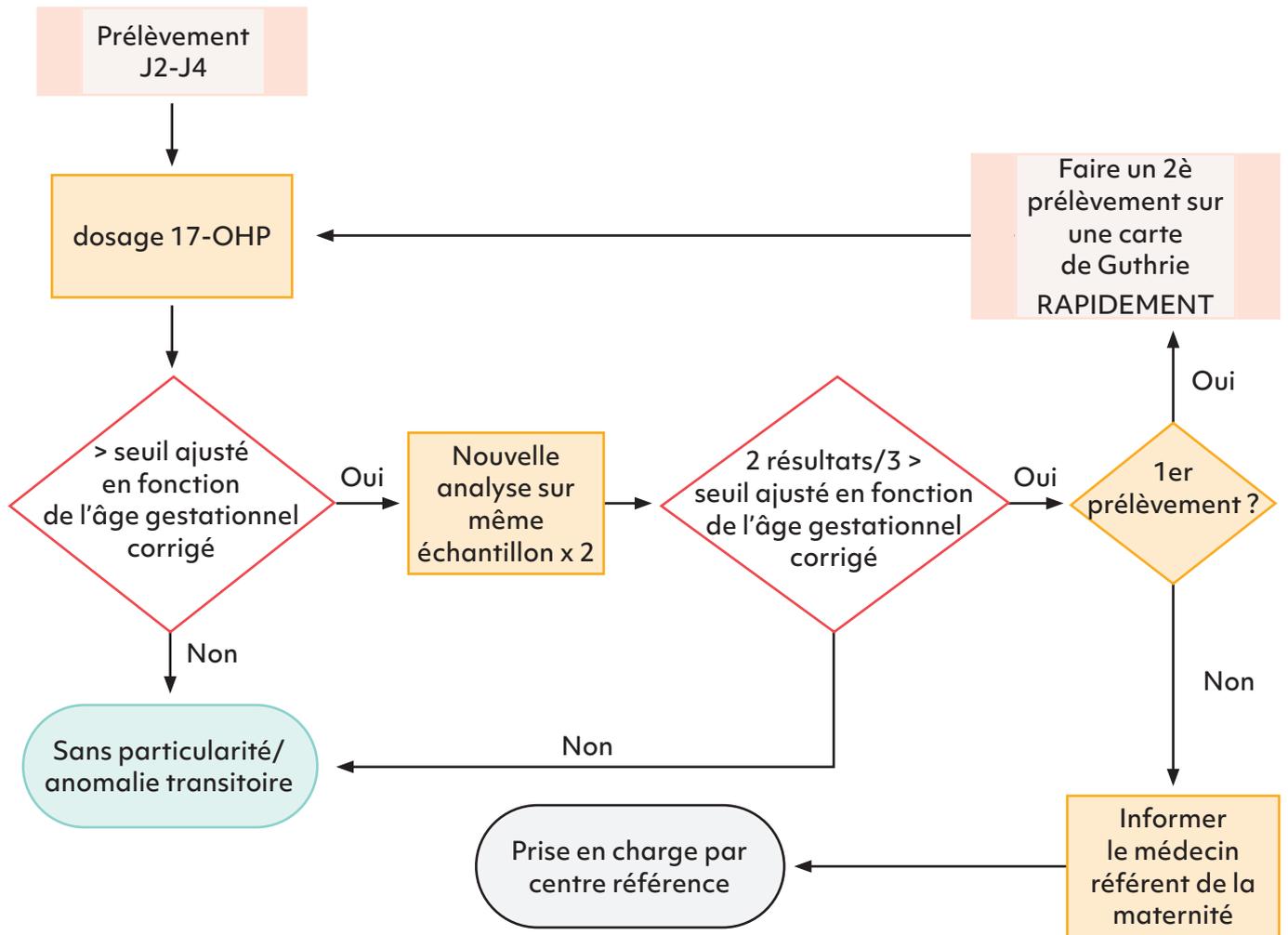
1. L'amélioration de la survie. Dans les pays où il n'existe pas de dépistage néonatal des HCS, l'incidence décrite est plus élevée chez les filles que chez les garçons.
2. La prévention de l'hyponatrémie, qui à long terme produirait handicap mental et problèmes d'apprentissage.
3. La diminution du temps jusqu'à l'attribution correcte de sexe.

Précautions pour le dépistage :

1. La période de latence de la maladie nécessite un temps de réponse rapide. Le programme de dépistage néonatal doit être conforme à des normes de qualité et optimiser le temps de réponse, afin que la détection des cas se produise à une semaine de vie (7-8 jours) pour que le programme soit effectif.

Le résultat du contrôle doit être obtenu avant que l'enfant ait 10 jours de vie.

2. Points de coupure et pourcentage de faux positifs. La conformité des critères de qualité comprend l'établissement de points de cut-off propres à chaque laboratoire, établi par les semaines de gestation ce qui permet de réduire le nombre de faux-positifs et d'augmenter la valeur prédictive positive du test.



Le seuil utilisé pour le cut-off est ajusté en fonction de l'âge gestationnel corrigé (tant lors du premier prélèvement que lors du prélèvement de contrôle). Un calcul préalable sur un grand nombre d'enfants testés permet de déterminer quels sont les taux de 17-OHP associés à une hyperplasie en fonction de l'âge de l'enfant (âge gestationnel).

2.1. LA PHÉNYLCÉTONURIE

L'anomalie

La phénylcétonurie (PCU) est due au déficit d'une enzyme hépatique, la phénylalanine hydroxylase (PAH) qui permet la transformation de la phénylalanine (PHE) en tyrosine. Le carence de cette enzyme entraîne une augmentation de la phénylalanine, responsable de la toxicité et de la symptomatologie caractérisée par des déficits neurologiques. Cette enzyme nécessite un cofacteur, la tétrahydrobioptérine (BH4), pour fonctionner correctement et qui, en plus, intervient directement dans la synthèse de neurotransmetteurs dopaminergiques et sérotoninergiques.

Le diagnostic de la phénylcétonurie repose sur l'augmentation de la phénylalanine dans le sang. On distingue 2 formes en fonction du niveau d'atteinte de l'activité de la PAH et du taux de phénylalanine plasmatique en résultant : la phénylcétonurie, avec des taux supérieurs à 360 $\mu\text{moles/L}$ (requiert un traitement) et l'hyperphénylalaninémie avec des taux compris entre 120 et 360 $\mu\text{moles/L}$ (ne nécessite pas de traitement).

L'incidence

La phénylcétonurie touche 1 nouveau-né sur 10.000 à 16.000.

La maladie

En l'absence de diagnostic néonatal, les symptômes se développent en quelques mois et peuvent être de très légers à sévères. Ils incluent un retard de développement progressif, un retard de croissance, une microcéphalie, une épilepsie, un eczéma, des vomissements et une odeur particulière (souris). Les patients non traités développent un déficit intellectuel, des troubles du comportement (hyperactivité - traits autistiques) et de la motricité. Les patients ont souvent la peau et les cheveux clairs, conséquence d'un déficit en tyrosine.

Le traitement

Le traitement sera adapté au déficit enzymatique identifié. La phénylcétonurie (avec un taux de PHE supérieur à 360 $\mu\text{moles/L}$) est traitée par un régime contrôlé en phénylalanine (restriction des protéines naturelles et suppléments de mélanges d'acides aminés sans phénylalanine). Plus la forme de la PCU est sévère, plus le régime sera restreint. Ce régime devra être très strict pendant les 10 premières années de vie, puis il pourra être relâché progressivement, mais jamais arrêté. Un régime strict devra cependant être suivi chez les femmes envisageant une grossesse afin d'éviter l'intoxication du fœtus.

Certains patients (15 à 30%) répondent à un traitement par le cofacteur de l'enzyme (dichlorhydrate de saproptérine, commercialisé sous le nom de Kuvan®) qui améliore l'activité enzymatique résiduelle de la PAH, leur permettant de suivre un régime moins restreint en phénylalanine.

Il existe plusieurs pistes de recherche sur la PCU qui pourraient donner des résultats à l'avenir, notamment le traitement avec la phénylalanine ammonium lyase, ou avec des chaperons (molécules qui modifient la forme tridimensionnelle de la phénylalanine hydroxylase, comme le Kuvan®).

La thérapie génique, qui consiste en l'intégration du gène PAH dans les cellules hépatiques et/ou musculaires utilisant des vecteurs viraux modifiés, est à l'étude avec des résultats encourageants. La transplantation hépatique, bien que son efficacité ait été démontrée, est une technique agressive par rapport au traitement diététique, son utilisation n'est pas justifiée.

Les patients présentant une hyperphénylalaninémie ne sont en général pas traités, mais doivent être suivis régulièrement, en particulier s'il s'agit de filles car leurs grossesses futures devront être surveillées.

La mortalité, en l'absence de traitement, est très élevée.

La forme subaigüe se caractérise par une atteinte hépatique, des troubles de la coagulation, une hépatosplénomégalie, un retard de croissance, de l'hypotonie et du rachitisme.

La forme chronique est caractérisée par une hépatosplénomégalie, une cirrhose, des troubles de la coagulation avec des hématomes, un retard de croissance, un rachitisme. La tyrosinémie de type I est associée à un risque très élevé d'hépatocarcinome. L'atteinte rénale est variable : le patient peut ne présenter qu'une tubulopathie modérée. A l'autre extrémité du spectre, on trouve des patients en insuffisance rénale sévère. Le rachitisme hypophosphatémique est une complication de la tubulopathie. Plus rarement on observe une cardiomyopathie et/ou des crises neurologiques de type porphyrie : paresthésies douloureuses et troubles neurovégétatifs, suivis parfois de paralysies, convulsions, automutilation, paralysie des muscles respiratoires et décès.

Il existe également deux autres types de tyrosinémies, les types II et III, beaucoup moins fréquentes que la tyrosinémie de type I. Les manifestations de ces deux maladies sont principalement oculaires ou neurologiques. Leur pronostic vital est beaucoup moins sombre que celui de la tyrosinémie de type I.

Le traitement

Le traitement de la tyrosinémie de type I reposait à l'origine sur une restriction drastique de l'apport de tyrosine et de phénylalanine dans l'alimentation. En cas d'insuffisance hépatique aigüe ou de dégénérescence maligne, une transplantation hépatique pouvait être proposée. Le pronostic de la maladie était sombre. L'utilisation depuis 1992 de la nitisinone (NTBC), traitement oral réduisant l'accumulation des composés hépatotoxiques, a révolutionné la prise en charge des patients. Ce traitement médicamenteux doit être associé à une alimentation restreinte en Tyrosine et Phénylalanine. Les données actuelles de la littérature montrent qu'un traitement débuté pendant le premier mois de vie permet de réduire de façon drastique le risque d'hépatocarcinome. Une surveillance clinique et biochimique demeure toutefois nécessaire.

Le dépistage

Le dépistage des 3 types de tyrosinémie s'appuie sur la mesure du taux de tyrosine sur sang séché. Ce taux est modérément augmenté en cas de tyrosinémie de type I. Ceci complique le dépistage de la maladie. Le dépistage des tyrosinémies de type II et III est plus simple ; les taux sanguins de tyrosine sont beaucoup plus élevés dans ces deux maladies. Le dosage est réalisé par la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS).

En raison du risque de faux positif fréquemment lié à une immaturité hépatique, les centres de dépistage ont introduit un dépistage en deux étapes : si le seuil classique de tyrosinémie est dépassé, la succinylacétone (SUAC) est mesurée dans un deuxième temps sur le même échantillon de sang séché et le dépistage sera considéré positif en cas d'association d'une majoration de la tyrosinémie et de la succinylacétone. En cas de concentration en tyrosine très élevée (second seuil), même si la succinylacétone est dans les normes, le dépistage sera considéré positif pour identifier les éventuelles tyrosinémies de type II ou III.

La valeur seuil pour le dépistage est définie au percentile 99,5.

L'**arbre décisionnel** est décrit dans la figure en fin de chapitre.

2.3. LA LEUCINOSE OU MALADIE DE L'URINE A L'ODEUR DE SIROP D'ÉRABLE (MSUD)

L'ANOMALIE : La leucinose est due à des mutations des gènes codant pour les sous-unités E1 α , E1 β ou E2¹² du complexe déshydrogénase des cétoacides ramifiés (BCKAD), impliquée dans la deuxième étape enzymatique de la dégradation des acides aminés à chaîne ramifiée (AACR) : la leucine, l'isoleucine et la valine. La BCKAD a quatre sous-unités : E1 α , E1 β , E2 et E3, codés par les gènes BCKDHA, BCKDHB, DBT et DLD respectivement. Les mutations de ces gènes conduisent à l'accumulation d'AACR (surtout la leucine) et de leurs alpha-céto-acides ramifiés (Figure 1). Le diagnostic repose sur l'augmentation de ces 3 acides aminés dans le sang. Les métabolites éliminés dans l'urine donnent une odeur caractéristique qui a valu à la maladie le nom de « maladie du sirop d'érable ». La maladie est transmise selon le mode autosomique récessif.

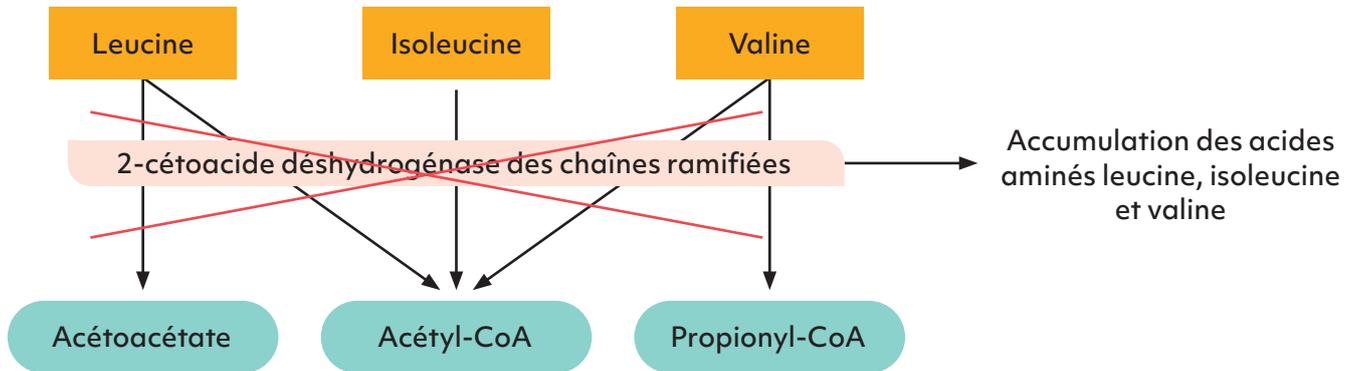


Figure 1. Voies du métabolisme des acides aminés à chaîne ramifiée. Blocage en raison d'un déficit du complexe multienzymatique 2-cétoacide déshydrogénase de la chaîne ramifiée.

L'incidence

La leucinose touche environ 1 nouveau-né sur 185.000.

La maladie

La forme classique de la maladie, forme aigüe à présentation néonatale, se manifeste au cours des premiers jours de vie par des difficultés pour s'alimenter et une encéphalopathie s'aggravant progressivement (léthargie, apnée intermittente, mouvements stéréotypés et opisthotonos¹³). Sans traitement, l'état clinique tend vers un coma profond et la mort du nourrisson.

La leucinose intermédiaire ressemble cliniquement à la forme classique, mais elle peut survenir plus tardivement et présenter des symptômes moins sévères. Les patients atteints de la forme intermittente sont asymptomatiques à la naissance, mais ils peuvent présenter des épisodes de décompensation aigüe ou développer des signes neurologiques et un retard de développement au cours de l'enfance. La forme sensible à la thiamine est cliniquement similaire à la forme intermédiaire, mais le traitement par la thiamine améliore la tolérance à la leucine alimentaire.

12. Voire E3, mais dans ce cas la maladie est plus complexe car cette sous-unité est commune à d'autres déshydrogénases.

13. Contracture de tous les muscles postérieurs du corps, donnant à celui-ci une attitude caractéristique : arqué en arrière, le malade, quand on l'allonge sur le dos, ne repose sur sa couche que par les talons et l'occiput.

Le traitement

La décompensation aiguë doit être traitée en urgence par un régime alimentaire hypercalorique sans acides aminés ramifiés associé à un mélange spécifique d'acides aminés permettant l'anabolisme protéique. Si nécessaire, le traitement inclura une hémodialyse. Le traitement au long cours consiste en la mise en place d'un régime alimentaire strict qui limite les apports de protéines naturelles, et nécessite un mélange d'acides aminés sans leucine, isoleucine et valine. Une transplantation hépatique peut également être une thérapie efficace car le foie transplanté est capable de dégrader plus de 90% des AACR, bien que cette option doive être évaluée individuellement pour chaque patient. Comme dans d'autres maladies métaboliques, la thérapie génique est une option future.

Le dépistage

Il est basé sur la mesure indifférenciée des concentrations en leucine et isoleucine, ainsi que de la concentration en valine. Le dosage est réalisé par spectrométrie de masse en tandem. Leucine et isoleucine possèdent la même masse moléculaire. Ils ne sont dès lors pas discriminés par la méthode mise en œuvre pour réaliser le dépistage et c'est l'équivalent de la somme des 2 composés que l'on quantifie. En outre, une accumulation de l'allo-isoleucine est observée chez les patients atteints de MSUD. Ce dernier marqueur est hautement spécifique de la MSUD, mais présentant également la même masse moléculaire que l'isoleucine et la leucine, il ne peut être spécifiquement mesuré par la méthode de dépistage. Dès lors, des méthodes alternatives doivent être déployées dans le décours d'une éventuelle mise au point pour identifier la présence d'allo-isoleucine.

La valeur seuil pour le dépistage est définie au percentile 99,5.

L'arbre décisionnel est décrit dans la figure en fin de chapitre.

2.4. L' HOMOCYSTINURIE

L'anomalie

L'homocystinurie classique par déficit en cystathionine β -synthase (CBS) est caractérisée par une atteinte des yeux, du squelette, du système nerveux central et du système vasculaire. L'enzyme CBS convertit l'homocystéine en cystathionine par la voie de transsulfuration du cycle de la méthionine, à l'aide du cofacteur pyridoxal 5-phosphate. Le diagnostic du déficit en CBS est confirmé par l'analyse de l'homocystéine totale et par la recherche des mutations dans le gène *CBS*. Si la maladie est diagnostiquée chez un nouveau-né, le traitement précoce permet d'assurer le développement d'une intelligence normale et de prévenir l'apparition des autres complications. Quand le diagnostic est posé tardivement, le traitement vise à prévenir les accidents thrombotiques potentiellement fatals et à limiter la progression des diverses complications.

L'incidence

Selon les données des pays où le dépistage néonatal existe et où plus de 200.000 nouveau-nés ont été testés, le taux de détection du déficit en CBS est de 1/344.000. Dans certaines régions, l'incidence basée sur le nombre de cas cliniques est d'environ 1/65.000. Plus récemment, un dépistage fondé sur la recherche des mutations de *CBS* a rapporté des incidences allant jusqu'à 1/20.000.

La maladie

Les patients ne présentent aucun signe à la naissance. Sans traitement, la maladie est progressive. Les anomalies oculaires incluent une ectopie du cristallin (85% des cas) avec une forte myopie. Les anomalies squelettiques incluent un genu valgum¹⁴ et un pied creux, ainsi qu'une dolichosténomélie¹⁵, un pectus excavatum¹⁶ ou carinatum¹⁷, une cyphose ou une scoliose et une ostéoporose. Les thromboses, touchant les grosses

14. Déviation de la jambe vers l'extérieur de l'axe du membre inférieur avec saillie du genou en dedans.

15. Allongement et finesse anormale des membres ou de segments de membre.

16. Déformation en creux de la paroi antérieure du thorax, accentuée en inspiration. Syn : thorax en entonnoir.

17. Le pectus **carinatum** est une déformation rare de la cage thoracique en forme d'une protubérance vers l'avant.

et petites artères et veines, sont la cause la plus importante de morbidité et mortalité. Rarement, un déficit intellectuel survient dans les deux premières années de vie. Des troubles psychiatriques significatifs sont retrouvés dans la moitié des cas. Une atteinte du foie, des cheveux et de la peau a également été décrite. La maladie, transmise sur le mode autosomique récessif, est une anomalie du métabolisme de la méthionine due à des mutations du gène CBS (21q22.3).

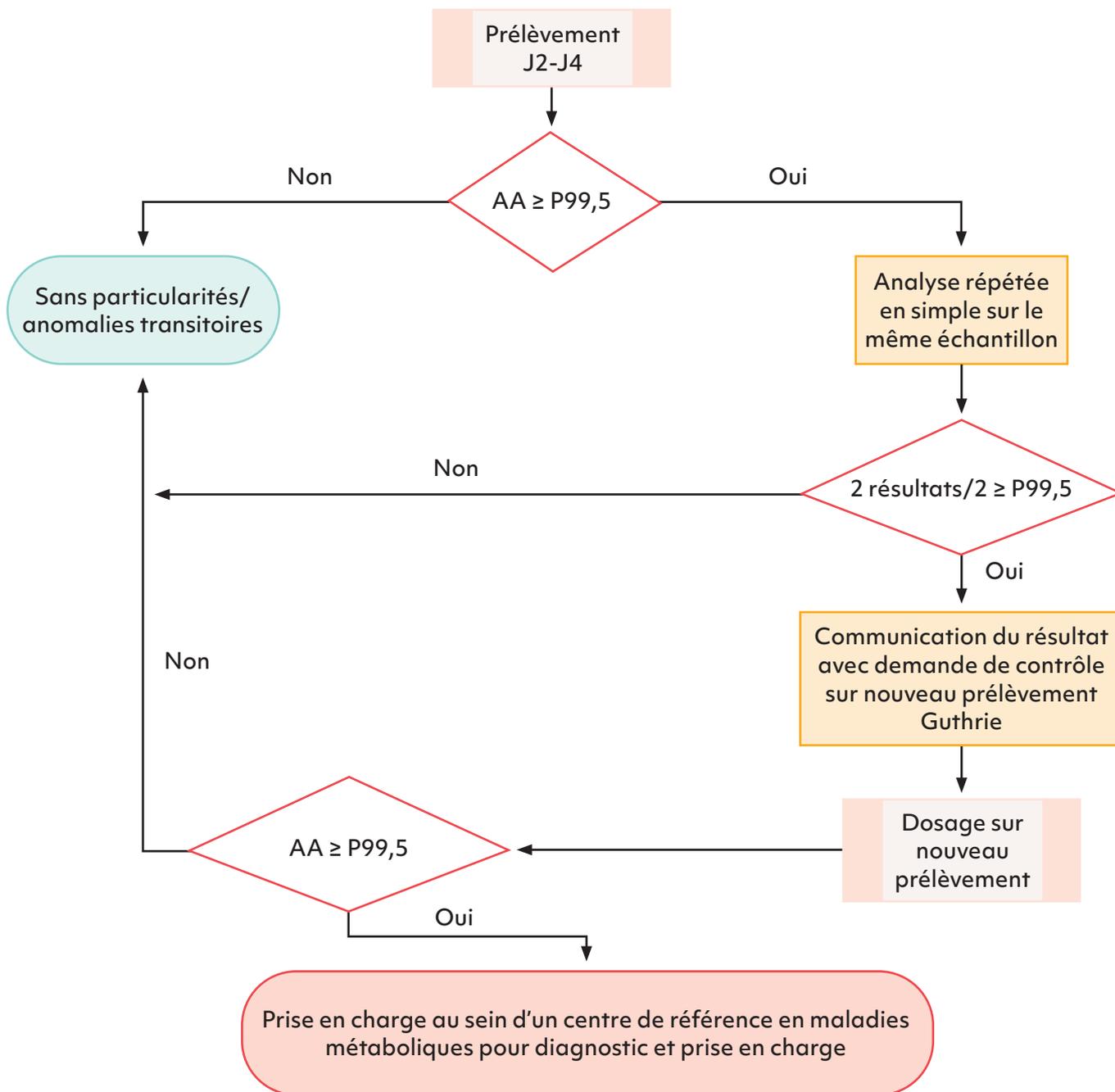
— Le traitement

Étant donné que certains patients répondent à la prise vitamine B6, il faut d'abord déterminer si le patient y répondra biochimiquement. Si le patient répond partiellement à la B6, le traitement vitaminique sera associé à une restriction en méthionine. Pour les patients ne répondant pas à la vitamine B6, le traitement est principalement diététique (restriction en méthionine associée à la prise d'un mélange d'acides aminés spécifiques). De la bétaine peut être ajoutée ; elle contribue à réduire l'homocystéine en favorisant la re-méthylation.

— Le dépistage

Il est basé sur la mesure du taux de méthionine qui est augmenté dans les formes sévères. Le dosage est réalisé par spectrométrie de masse en tandem. La valeur seuil pour le dépistage est définie au percentile 99,5. Il est important de signaler que certains cas sensibles à la vitamine B6 ne sont pas détectés lors du dépistage en raison d'une méthioninémie normale.

L'**arbre décisionnel** est décrit dans la figure en fin de chapitre.



L'anomalie

Les galactosémies sont caractérisées par une augmentation de la concentration du galactose dans le sang. La forme la plus fréquente, dite galactosémie classique, est causée par une déficience profonde en galactose-1-phosphate uridylyltransférase (GALT). Un déficit partiel en GALT, souvent appelé variant DUARTE, peut également être mis en évidence. Il existe 3 autres formes de galactosémie, les déficiences en galactokinase (GALK), en UDP-galactose épimérase (GALE) et en galactose mutarotase (GALM), beaucoup plus rares. Ces maladies ont un mode de transmission autosomique récessif, les gènes impliqués étant respectivement *GALT*, *GALK1*, *GALE* et *GALM*.

L'incidence

L'incidence de la galactosémie classique est estimée entre 1/40.000 et 1/60.000 dans les pays occidentaux et de 1/150 000 à 1/1 million pour la déficience en galactokinase. Celle de la déficience en GALE est inconnue, la maladie étant exceptionnelle. Le déficit en mutarotase n'est décrit que depuis peu.

La maladie

La galactosémie classique est une maladie métabolique sévère à risque vital et qui se manifeste dans les jours suivants l'exposition au lactose (lait maternel ou formule pour nourrisson), par un tableau grave « d'intoxication » générale de l'organisme sous forme de refus de la nourriture, de vomissements et dépression neurologique et qui s'accompagne d'une atteinte hépatique et rénale sévère, de cataracte et de déficit immunitaire. A plus long terme, des difficultés d'apprentissage et, chez les filles, une insuffisance ovarienne peuvent apparaître. Les déficits partiels ont une présentation clinique beaucoup moins sévère et peuvent rester asymptomatiques. Le déficit en galactokinase est responsable de cataracte bilatérale de développement précoce isolée. Le déficit en UDP-galactose épimérase (GALE) se manifeste par un tableau clinique variable ressemblant à la galactosémie classique dans sa forme la plus sévère, mais généralement sans atteinte ovarienne.

Le traitement

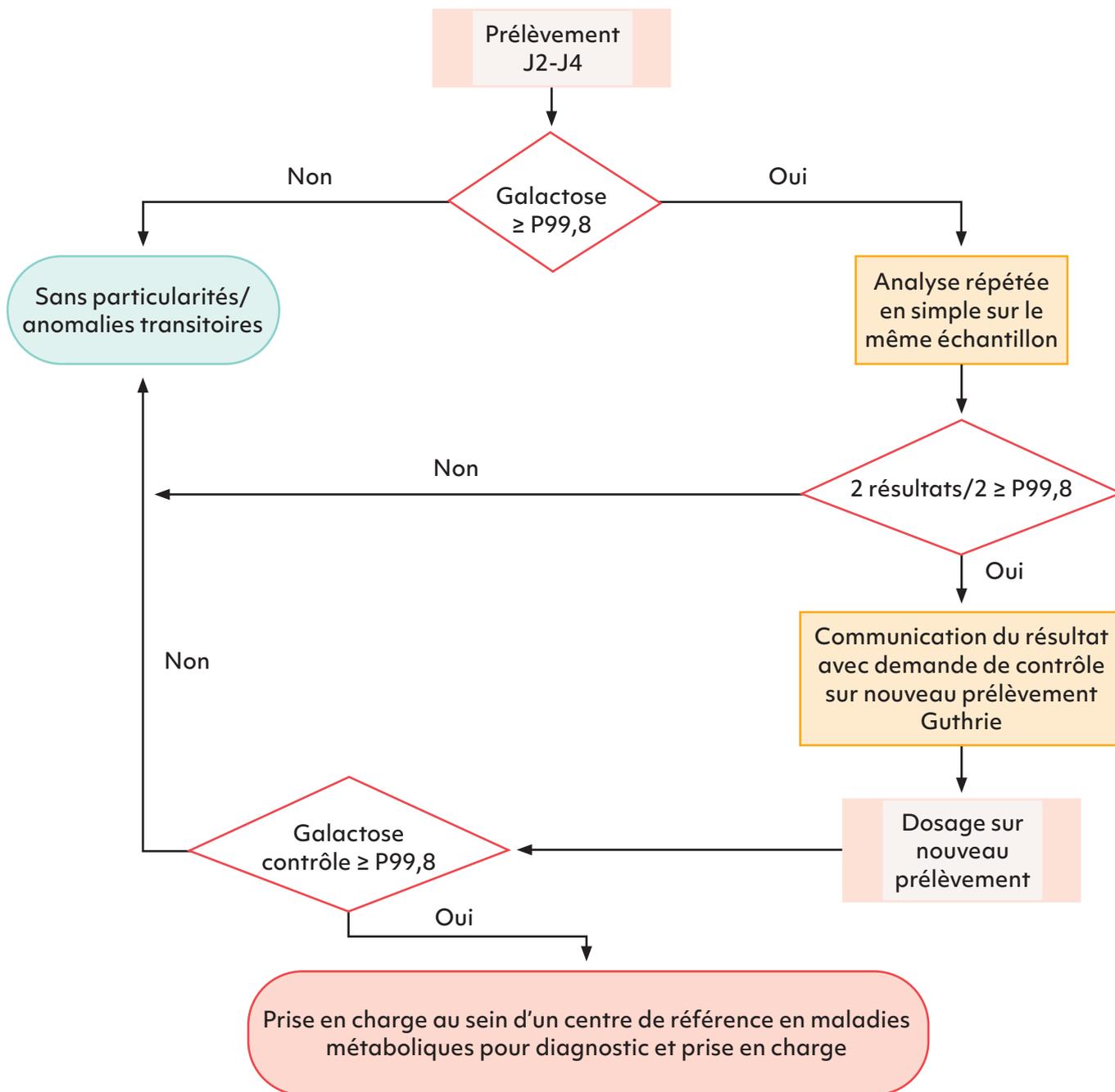
Concernant la galactosémie classique et le déficit en galactokinase, le traitement repose essentiellement sur le régime d'éviction du galactose. Ce traitement met à l'abri des complications hépatiques et rénales ainsi que de la cataracte. En revanche, il n'empêche pas l'apparition de difficultés d'apprentissage et de désordres hormonaux. Un suivi est nécessaire. Pour prévenir la perte de masse osseuse, une supplémentation en calcium et vitamine D est recommandée si l'alimentation ne couvre pas les apports journaliers recommandés. Les bilans ophtalmologiques sont nécessaires en cas de cataracte néonatale ou de faible observance du régime. Le dosage du galactose-1-phosphate érythrocytaire permet de s'assurer de la compliance des patients à leur régime. Les déficits partiels en GALT seront traités en fonction de l'activité résiduelle en GALT, et de la concentration en galactose-1-phosphate intra-érythrocytaire.

Le dépistage

Le dépistage des galactosémies repose sur le dosage du galactose total (galactose + galactose-1-phosphate). En cas d'augmentation, une mesure du Gal 1P et de l'activité GALT seront réalisées. En fonction des résultats, l'activité GALE ou GALK (voire GALM) sera proposée ; la confirmation du diagnostic est génétique.

Le seuil pour le dépistage est fixé à P 99,8.

L'arbre décisionnel est décrit dans la figure ci-dessous.



4.1. DÉFICIT EN ACYL-COA DÉSHYDROGÉNASE DES ACIDES GRAS À CHAÎNES MOYENNES (MCAD)

L'anomalie

Le déficit en MCAD (Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase [MCAD]) est une maladie autosomique récessive causée par des mutations dans le gène qui code pour cette enzyme (*ACADM*, pour lequel il existe une mutation prédominante dans les populations de descendance européenne : c.985A>G). Cette enzyme intervient dans la β -oxydation mitochondriale des acides gras à chaînes moyennes (composés de 6 à 12 carbones), voie métabolique qui joue un rôle clé dans la production d'énergie durant les périodes de jeûne ou de stress métabolique. Le déficit en MCAD est le déficit le plus fréquemment diagnostiqué dans les désordres de la β -oxydation mitochondriale des acides gras. Ce déficit se caractérise par une accumulation d'acides gras à chaînes moyennes sous forme de dérivés liés au Coenzyme A dans les mitochondries qui seront, par la suite, métabolisés et éliminés dans le milieu extracellulaire sous forme d'acylcarnitines.

L'incidence

L'incidence à la naissance du déficit en MCAD varie de 1 sur 10.000 à 1 sur 27.000.

La maladie

Cliniquement, ce déficit se caractérise par des symptômes aigus avec hypoglycémie hypo-cétosique lors d'un jeûne prolongé ou d'un stress catabolique (exercice, maladie, infection). Les crises de décompensation métabolique peuvent progresser vers une encéphalopathie aigüe, des crises d'épilepsie, un coma et le décès. Une lésion cérébrale peut survenir pendant ces épisodes entraînant un risque accru d'atteintes neurologiques à long terme. Les signes et symptômes sont très variables. Les décompensations peuvent aussi se limiter à des manifestations d'hypotonie, de léthargie et de vomissements. L'hépatomégalie et les maladies du foie sont souvent présentes lors d'un épisode aigu. Des présentations plus tardives, jusqu'à l'âge adulte, sont observées. La majorité des cas symptomatiques présentent des signes de la maladie entre l'âge de 3 mois et de 2 ans. Cependant la maladie peut aussi se manifester plus précocement chez le nouveau-né. La létalité associée à ces crises de décompensation métabolique est élevée, pouvant aller jusqu'à 25% et les séquelles neurologiques sont relativement fréquentes. Le déficit en MCAD est d'ailleurs l'une des causes de mort subite du nouveau-né. Selon certains auteurs, entre le tiers et le quart des personnes atteintes de déficit en MCAD demeureraient asymptomatiques toute leur vie (mais on ne peut les identifier). Plusieurs études tendent d'ailleurs à montrer que la maladie est sous-diagnostiquée lorsqu'aucun programme de dépistage néonatal n'est instauré dans une population.

Le traitement

Les épisodes aigus doivent être traités en urgence par une perfusion intraveineuse de glucose (ou apport entéral) afin de rétablir l'équilibre métabolique. La prise en charge à long terme est surtout préventive : éviter un jeûne prolongé et assurer des apports glucidiques en cas de fièvre, de refus alimentaire ou d'intolérance digestive. Le régime est normal entre les épisodes de stress métaboliques. Pendant la petite enfance, une hospitalisation est conseillée en cas de maladie intercurrente s'il y a intolérance digestive ou refus alimentaire. Les précautions à prendre deviennent moins strictes avec l'âge grâce à la meilleure tolérance au jeûne. Chez les patients présentant une carnitinémie basse, les suppléments de carnitine sont indiqués.

Le dépistage

La spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) est la seule technique permettant de dépister le déficit en MCAD. Le dépistage par MS/MS est basé sur la mesure des acylcarnitines (augmentation de C6, C8, C10 et C10:1 et des ratios C8/C2 et C8/C10 élevés).

4.2. DÉFICIT MULTIPLE EN ACYL-COA DÉSHYDROGÉNASE (ACIDURIE GLUTARIQUE TYPE II) (MAD OU GA II)

L'anomalie

L'acidurie glutarique de type II, encore appelée déficit Multiple en AcylCoA Déshydrogénase (MAD) est une maladie autosomique récessive rare qui peut se révéler en période néonatale ou dans l'enfance. Cette maladie est due à des mutations dans les gènes *ETFA* (15q24.2-q24.3), *ETFB* (19q13.41) ou *ETFDH* (4q32.1) qui codent pour les sous unités α et β de l'ETF (electron transfer flavoprotéine) et pour l'ETFQO (ETF ubiquinone oxidoreductase). L'ETF et l'ETFQO permettent de transférer les électrons depuis les déshydrogénases à FAD vers la chaîne respiratoire. Ces déficits entraînent des dysfonctions non seulement des acyl-CoA déshydrogénases impliquées dans la β -oxydation des acides gras (MCAD, VLCAD, ...) mais aussi de celles impliquées dans l'oxydation des acides aminés ramifiés (isovaleryl-CoA deshydrogénase) et de la lysine (glutaryl-CoA déshydrogénase). Il est à noter qu'un déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénase peut aussi être secondaire à des anomalies du transport ou du métabolisme de la riboflavine.

L'incidence

Elle est estimée à 1/200.000 nouveau-nés.

La maladie

Il y a plusieurs présentations possibles :

- Une forme néonatale : les patients sont souvent nés prématurément et présentent une hypoglycémie non-cétosique sévère, une hypotonie, une hépatomégalie, une hyperammoniémie et une acidose métabolique sévère (avec odeur de pieds en sueur similaire à l'acidémie isovalérique) au cours des premières 24 heures de vie. Certains patients présentent également des anomalies congénitales (reins polykystiques, dysmorphie faciale (des oreilles basses implantées, un front haut, un hypertélorisme), anomalies des organes génitaux externes et défauts de migration neuronale). La maladie est généralement fatale au cours de la première semaine de vie ou dans les premiers mois de vie dans le décours d'une cardiomyopathie.
- Une forme modérée pouvant se présenter à tout âge (déficit partiel) : caractérisée par des crises d'hypoglycémie, une dysfonction hépatique et une faiblesse musculaire exacerbée, en général déclenchées par un état catabolique (infection). Une cardiomyopathie est souvent présente chez les petits enfants. Les formes se présentant à l'adolescence ou à l'âge adulte se présentent en général par de la faiblesse musculaire, prédominant dans les muscles proximaux (ceintures). Ce groupe répond souvent à des doses pharmacologiques de riboflavine.

Le traitement

Il consiste à combattre en premier lieu l'acidose, l'hypoglycémie et la déshydratation.

Dans la forme néonatale : restriction protéique, lipidique et apport calorique important. Le 3 OH-butyrate peut éventuellement être ajouté.

Pour les formes tardives : il est essentiel d'éviter le jeûne et les autres facteurs déclencheurs. Le patient reçoit des doses de riboflavine allant de 100 à 400 mg/jour et éventuellement du CoQ10.

Le dépistage

Le dépistage se fait par analyse du profil des acylcarnitines en C4 à C18 et C14:1, mesurées par MS-MS.

4.3. DÉFICIT EN ACYL-COA DÉSHYDROGÉNASE DES ACIDES GRAS À TRÈS LONGUES CHAÎNES (VLCAD)

L'anomalie

Le déficit en VLCAD (Very Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase) est une maladie héréditaire de l'oxydation mitochondriale des acides gras à chaînes longues, transmise sur le mode autosomique récessif (mutations dans le gène *ACADVL*). La VLCAD est une enzyme de la membrane mitochondriale interne intervenant dans la β -oxydation des acides gras à chaînes longues (composés de 14 à 20 carbones).

L'incidence

Elle est estimée à 1/60.000 nouveau-nés.

La maladie

Dans sa forme sévère, l'expression clinique de ce déficit est caractérisée par la survenue d'épisodes d'hypoglycémie hypo-cétosique, souvent associés à une cardiomyopathie hypertrophique avec épanchement péricardique ou à des troubles du rythme, pouvant conduire à un arrêt cardiorespiratoire. Ces symptômes peuvent apparaître dès la période néonatale et généralement avant la deuxième année de vie. Chez le grand enfant et l'adulte, la maladie se manifeste par des douleurs musculaires et des accès de rhabdomyolyse, déclenchés par le jeûne, l'effort physique, la fièvre, le froid.

Le traitement

Le traitement repose sur la perfusion de glucose en urgence, un apport calorique limité en graisse, remplacé par la prise de triglycérides à chaînes moyennes, afin de freiner la lipolyse, et une supplémentation en carnitine.

Le dépistage

Le dépistage se fait par analyse du profil des acylcarnitines à chaînes longues, en démontrant une augmentation en particulier du C14:1 et du ratio C14:1/C12:1, ainsi qu'une hausse des acylcarnitines en C12, C16, C16:1, C18 et C18:1, par MS-MS.

4.4. DÉFICIT EN DESHYDROGÉNASE DES 3-HYDROXYACYL-COA À CHAINES LONGUES (LCHAD)

L'anomalie

La déshydrogénase des 3-hydroxyacyl-CoA à chaînes longues (LCHAD) est un des constituants de la protéine mitochondriale trifonctionnelle (MTP, portant 3 activités enzymatiques : LCHAD, LCKAT et 2,3-enoyl-CoA hydratase pour les chaînes longues), constituée de deux sous-unités codées par des gènes distincts (*HADHA* et *HADHB*). Elle participe à la β -oxydation mitochondriale des acides gras. Son déficit provoque l'accumulation d'esters d'acides gras (acyl-CoAs) à chaînes longues et hydroxylés et l'incapacité de synthétiser les corps cétoniques, source d'énergie importante pour des organes comme le cœur ou le cerveau. Le déficit peut être global (portant sur la MTP) ou isolé (LCHAD, qui est la forme la plus fréquente et transmise selon le mode récessif autosomique). Le variant pathogène c.1528G>C sur le gène *HADHA*, qui est le plus fréquemment observé dans les populations de descendance européenne et qui entraîne un déficit isolé en LCHAD, présente des phénotypes cliniques hétérogènes, ce qui fait suspecter d'autres facteurs génétiques et environnementaux dans le développement du tableau clinique.

L'incidence

L'incidence à la naissance est de 1/120.000 en Europe.

La maladie

La plupart des patients manifestent un phénotype sévère qui apparaît pendant la petite enfance, généralement entre la période néonatale et l'âge de 12 mois. Les patients présentent les symptômes typiques du défaut de l'oxydation des acides gras : décompensation métabolique aiguë, hypoglycémie, dysfonction hépatique, cardiomyopathie et troubles du rythme, accès de rhabdomyolyse et léthargie. Des évolutions vers le coma et/ou la mort subite du nourrisson sont décrites. La suspicion de cette maladie représente une urgence clinique.

Des cas avec apparition de rhabdomyolyse récurrente chez l'adolescent ont été rapportés. Une neuropathie périphérique chronique et une rétinopathie se développent dans le temps chez beaucoup de patients survivants (symptôme unique dans les troubles de la β -oxydation des acides gras).

Un syndrome HELLP ou un syndrome AFLP¹⁸ survient souvent chez les femmes enceintes d'un fœtus atteint de déficit en LCHAD.

Le traitement

Le traitement comprend une stricte adhésion à un régime alimentaire pauvre en graisse, avec une restriction de l'apport en acides gras à chaîne longue et leur substitution par des acides gras à chaîne moyenne. Le jeûne doit être évité. L'effort physique et l'exposition à des environnements extrêmes doivent être limités. Même quand le régime alimentaire est respecté, les patients développent des neuropathies et des rétinopathies, mais le traitement précoce améliore le pronostic et diminue la morbidité et la mortalité précoce. Le traitement est à vie. Le pronostic pour les patients détectés cliniquement était généralement défavorable, mais grâce à la détection précoce et aux traitements actuels, il s'améliore, avec un nombre important des patients qui survivent jusqu'à l'âge adulte.

Le dépistage

Le dépistage néonatal est réalisé par MS-MS en mesurant l'élévation de la hydroxypalmitoylcarnitine (C16OH). D'autres marqueurs secondaires peuvent être utilisés, entre autres l'élévation de C16:1OH, C14OH, C18OH et C18:1OH. Le profil des acylcarnitines ne permet pas de différencier les déficits en LCHAD isolé, MTP et thiolase des 3-kétoacyl-CoA à chaîne longue.

4.5. DÉFICIT DE CAPTATION DE LA CARNITINE (CUD : CARNITINE UPTAKE DEFICIENCY)

L'anomalie

Le déficit héréditaire de captation cellulaire de la carnitine est rare et dû à un défaut du transporteur plasmique de la carnitine (protéine OCTN2 codée par le gène *SLC22A5*), qui s'exprime dans les muscles, le cœur, les reins, les lymphoblastes et les fibroblastes. Ce défaut entraîne une altération de l'oxydation des acides gras dans le muscle squelettique et le myocarde, une baisse des taux sériques de carnitine, une diminution de son absorption hépatique qui altère la cétogenèse et un défaut de réabsorption rénale avec perte urinaire.

L'incidence

La prévalence exacte du CUD est inconnue. L'incidence est estimée entre 1/20 000 et 1/70 000 nouveau-nés en Europe et aux Etats-Unis, respectivement. Une étude récente allemande menée sur 19 ans a détecté une incidence de 1/300 000 nouveau-nés.

18. Le HELLP syndrome (hémolyse, élévation de l'activité sérique des aminotransférases et thrombopénie/ hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets) est une complication grave des pré-éclampsies sévères au troisième trimestre de grossesse. Le syndrome AFLP (acute fatty liver of pregnancy) est une complication de grossesse encore plus grave avec un risque de décès maternel.

La maladie

La maladie survient classiquement au cours de la petite enfance, entre l'âge de trois mois et deux ans. Les nourrissons présentent souvent une hypoglycémie hypocétosique, des difficultés pour s'alimenter, de l'irritabilité, de la léthargie et une hépatomégalie. Les crises, déclenchées par un jeûne ou des épisodes fébriles, peuvent laisser des séquelles neurologiques qui se traduiront par des retards mentaux ou des difficultés à l'apprentissage. Les enfants plus âgés peuvent présenter une cardiomyopathie dilatée progressive avec ou sans faiblesse musculaire et une légère élévation de la créatine kinase. Le manque de traitement peut conduire à une dyspnée, un œdème cérébral, des convulsions, le coma et la mort. Une présentation adulte est associée à des manifestations mineures, telles qu'une fatigue et une baisse d'énergie, mais une cardiomyopathie dilatée, des arythmies et un arrêt cardiaque ont également été rapportées. Des adultes asymptomatiques ont aussi été décrits, notamment, des mères détectées par les programmes de dépistage néonatal via la carte de Guthrie de leur enfant (faux positif). Durant la grossesse, les signes mineurs et les arythmies cardiaques peuvent s'aggraver.

Le traitement

Il repose sur l'administration à vie de doses pharmacologiques de L-carnitine, qui en plus de prévenir les symptômes et les crises métaboliques, améliore et/ou restaure la fonction musculaire squelettique et cardiaque avant que des dommages irréversibles ne se produisent. Le jeûne prolongé doit être évité. Le régime peut être normal si une supplémentation en carnitine est mise en place. Le pronostic est très bon tant que la supplémentation orale en carnitine est maintenue.

Le dépistage

Le dépistage néonatal est réalisé par MS-MS en mesurant la diminution de la carnitine libre (C0). Le seuil pour le dépistage a été fixé à $P < 0,1$.

En cas de dépistage positif, un contrôle est réalisé sur un nouveau prélèvement sur Carte de Guthrie entre J7 et J21. Une hyperexcrétion urinaire de carnitine libre et une analyse génétique confirmeront le diagnostic.

La Technologie MS-MS

La Technologie MS-MS permet de dépister des **aminoacidopathies** (via la mesure d'un profil d'acides aminés) mais aussi des **troubles de la β -oxydation des acides gras et des aciduries organiques** au travers du profil des acylcarnitines. Le tableau suivant résume les acylcarnitines quantifiées dans le cadre du dépistage néonatal.

4.6. DÉFICIT EN CARNITINE PALMITOYLTRANSFERASE TYPE I (CPT1)

L'anomalie

Le déficit en carnitine palmitoyltransférase I est une maladie métabolique congénitale due à un défaut dans l'oxydation mitochondriale des acides gras à longue chaîne. L'oxydation hépatique des acides gras fournit de l'énergie en cas d'épuisement des réserves en glycogène donc en cas de jeûne prolongé.

Il s'agit d'une anomalie du gène **CPT1A** codant la carnitine palmitoyltransférase I. Celle-ci existe sous deux formes : une forme hépatique et une forme musculaire. Seul le déficit de la forme hépatique entraîne une symptomatologie caractérisée par des accès récidivants d'hypoglycémie hypocétosique induits par le jeûne et par un risque d'insuffisance hépatique.

L'incidence

Elle est de supérieure à **1 / 1 000 000**

La maladie

Le déficit en CPT1 se manifeste entre la naissance et les 18 mois par des accès récidivants d'hypoglycémie hypocétosique de sévérité variable, déclenchés par le jeûne ou une maladie intercurrente, pouvant entraîner des séquelles neurologiques sévères. La maladie peut aussi se manifester par une encéphalopathie hépatique avec perte de connaissance, convulsions, coma voire mort subite. L'évolution peut se faire vers l'insuffisance hépatique. Une acidose tubulaire rénale est possible chez les patients ayant un déficit sévère.

Le traitement

Le traitement consiste essentiellement à éviter le jeûne. Des mesures diététiques peuvent être associées avec des biberons de nuit enrichis en amidon cru chez l'enfant et/ou un régime pauvre en graisses et enrichi en triglycérides à chaîne moyenne (métabolisme mitochondrial indépendant du cycle de la carnitine). Un contrôle régulier des enzymes et de la fonction hépatique s'impose.

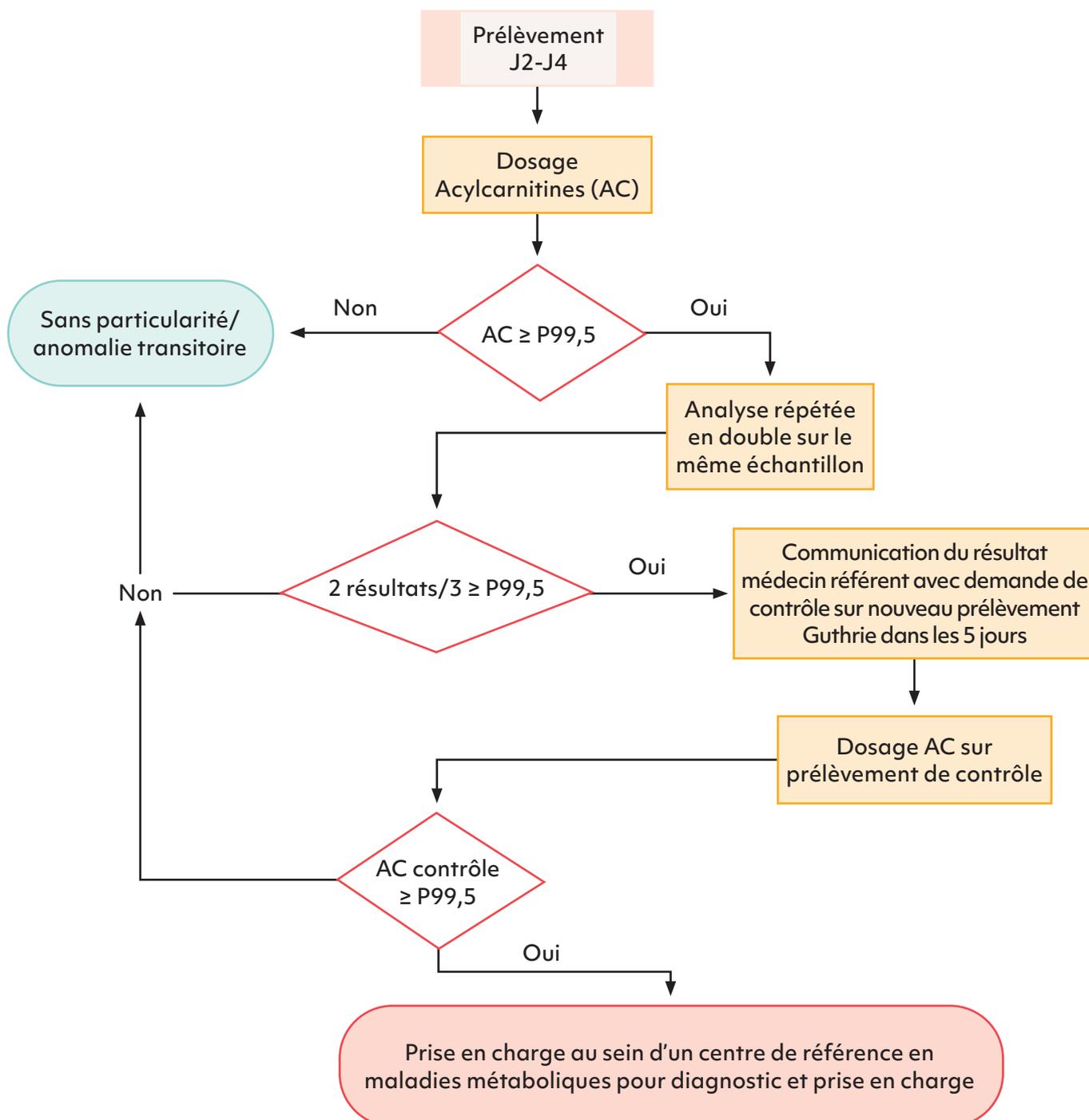
Le dépistage

Le dépistage néonatal est réalisé par l'analyse du profil des acylcarnitines par la technique MS/MS : ↑ C0 et ↑ C0/C16+C18.

	Anomalie	Acylcarnitines quantifiés
4.1	MCAD	C6, C8 , C10, C10:1 ; ratios C8/C2 et C8/C10
4.2	MAD/GAII	C4, C5, C5DC, C6, C8, C12, C14:1, C16, C18, C18:1
4.3	VLCAD	C12, C14:1 , C14:2, C16, C16:1, C18 et C18:1; ratio C14:1/C12:1
4.4	LCHAD	C16OH , C16:1OH, C14OH, C18OH, C18:1OH
4.5	CUD	C0 (abaissé)
4.6	CPT1	↑ C0 et ↑ C0/C16+C18; diminution C16 et C18
5.1	MMA	C3 ; ratio C3/C2
5.2	PA	C3 ; ratio C3/C2
5.3	GAI	C5-DC ; ratio C5-DC/C8
5.4	IVA	C5 ; ratio C5/C2
5.5	HMG CoA-lyase	C5OH et de C6DC
5.6	β Céthiolyase	↑ C5-OH ; ↑ C5:1 ↑ C4-OH

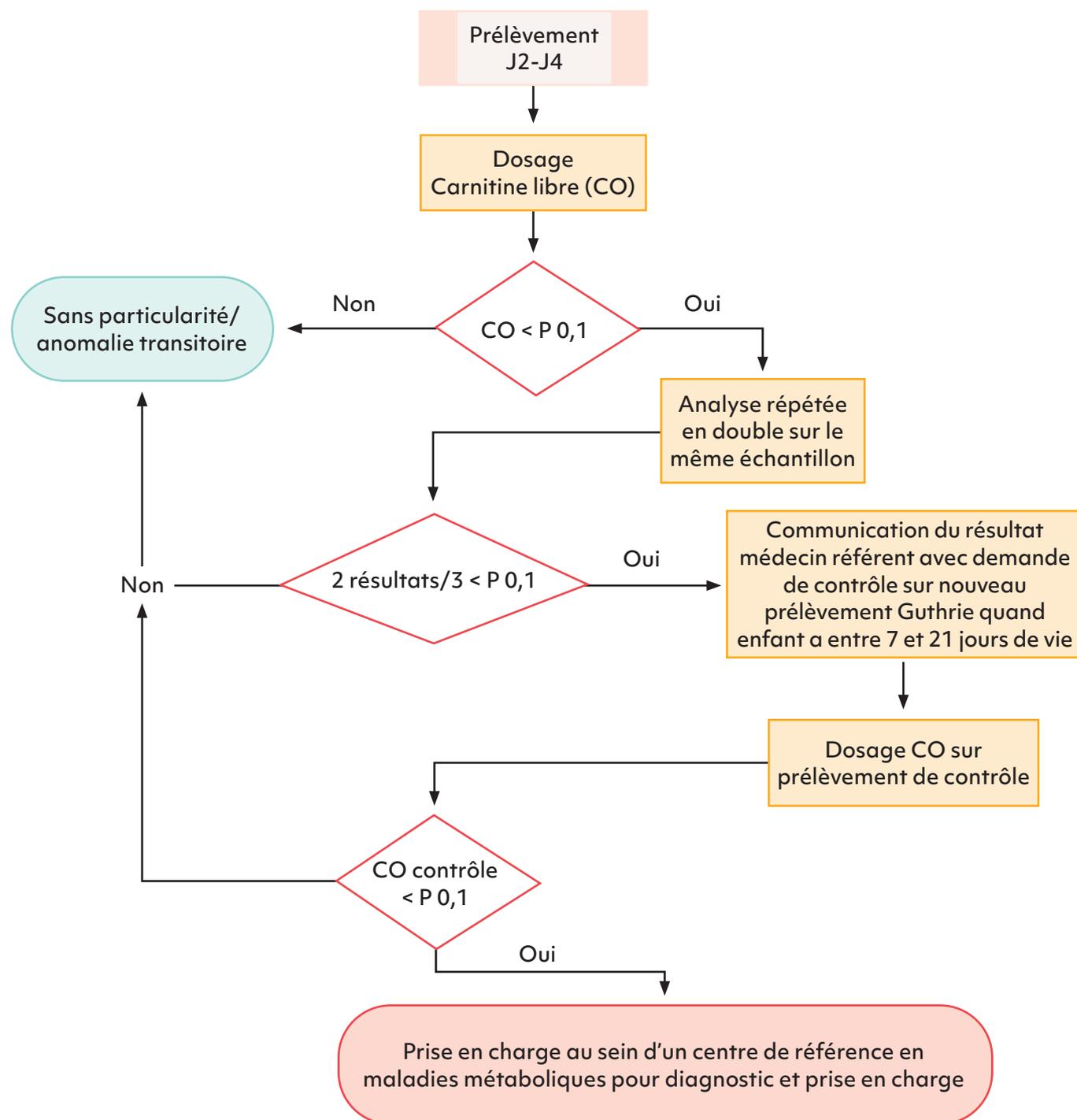
A l'analyse du tableau ci-joint, il convient d'admettre que l'analyse des résultats est multifactorielle et que c'est plus le profil qu'un chiffre individuel qui va orienter la conclusion du dépistage. Néanmoins, sur base du marqueur le plus parlant, en gras dans le tableau, il est possible d'établir un canevas d'arbre décisionnel identique en fonction de la valeur seuil.

Arbre décisionnel pour les dépistages des anomalies de l'oxydation des acides gras et des acidémies organiques (à l'exception de la CUD).



En ce qui concerne le Déficit de la captation de la carnitine, CUD, le dépistage consiste à chercher un taux abaissé de Carnitine libre, dès lors le seuil fixé est le minimum à obtenir.

L'arbre décisionnel pour le dépistage de la CUD



5.1. L'ACIDÉMIE MÉTHYLMALONIQUE (MMA)

L'anomalie

L'acidémie/acidurie méthylmalonique isolée, de transmission autosomique récessive, est due à une déficience complète (mut0) ou partielle (mut- : répondant, le plus souvent, à la vitamine B12) de la méthylmalonyl-CoA-mutase (gène : MMUT), une enzyme mitochondriale qui métabolise le méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA, dans le catabolisme de la méthionine (M), de la thréonine (T), de la valine (V), de l'isoleucine (I), des acides gras impairs et du cholestérol. D'autres anomalies plus rares, dans le métabolisme de la synthèse de l'adénosylcobalamine (cofacteur de la mutase), peuvent aussi entraîner une acidémie méthylmalonique isolée (MMAA, MMAB, MMADHC). En cas de MMA, l'accumulation intramitochondriale de méthylmalonyl-CoA entraîne secondairement une élévation du méthylmalonate dans le sang et les urines, accompagnée de dérivés du propionyl-CoA dont la propionylcarnitine (C3).

L'incidence

Elle est de 1/75.000 nouveau-nés.

La maladie

La maladie s'exprime le plus souvent dans la période néonatale par une encéphalopathie acidocétosique après un intervalle libre (en général 1 à 3 jours) avec déshydratation, hypotonie, hyperammoniémie et parfois leucothrombopénie. Les symptômes peuvent toutefois survenir plus tard dans la vie, soit sous forme de décompensation acidocétosique soit de façon subaiguë (troubles digestifs et neurologiques). Les complications à long terme sont variables et peuvent comprendre une anorexie, un retard psychomoteur et de croissance, le développement d'une néphropathie tubulo-interstitielle, des troubles neurologiques (déficit intellectuel, atteinte des noyaux gris centraux avec syndromes extrapyramidaux, risque d'AVC, rétinite pigmentaire...), des pancréatites et des anomalies cutanées.

Le traitement

Le traitement aigu consiste en une réhydratation avec épuration des toxiques, un support nutritionnel entéral ou parentéral et un régime hypoprotidique. Ce dernier doit être poursuivi à vie (avec restriction particulière des acides aminés M-T-V-I précurseurs du méthylmalonyl-CoA), associé à la prise de carnitine, à l'administration de vitamine B12 et aux antibiotiques intestinaux pour détruire la flore propiogène. Les formes compliquées d'une insuffisance rénale doivent faire envisager la transplantation rénale isolée ou combinée à la transplantation hépatique.

Le dépistage

Le dépistage néonatal est réalisé par MS-MS en mesurant l'élévation de la C3-carnitine et le ratio C3/C2.

5.2. L'ACIDÉMIE PROPIONIQUE (PA)

L'anomalie

L'acidémie/acidurie propionique est une acidurie organique liée à un déficit en propionyl-CoA-carboxylase. La PA est due à des mutations des gènes *PCCA* (13q32.3) ou *PCCB* (3q22.3) qui codent pour les sous-unités α et β de la propionyl-CoA carboxylase. Cette enzyme mitochondriale est impliquée dans les mêmes voies métaboliques que la méthylmalonyl-CoA mutase, en amont de celle-ci. La maladie se transmet sur le mode autosomique récessif.

L'incidence

Elle est de 1/100.000 nouveau-nés.

La maladie

Cliniquement, la maladie, proche de l'acidurie méthylmalonique, débute le plus souvent en période néonatale par un coma acidocétosique avec hyperammoniémie, pancytopenie et convulsions (ces derniers symptômes sont associés à un stade d'intoxication sévère). Parfois, la maladie commence plus tard par des accès récurrents de coma ou une hypotonie, des troubles digestifs et un déficit intellectuel. Outre les décompensations métaboliques aiguës, les complications principales sont les atteintes du système nerveux (noyaux gris centraux), les cardiomyopathies et les pancréatites aiguës.

Le traitement

Le traitement, très difficile, repose sur un régime hypoprotidique très strict, la carnitine et des cures alternées d'antibiotiques intestinaux pour détruire la flore propiogène. Le bénéfice d'une transplantation hépatique et/ou rénale doit être discuté en équipe multidisciplinaire.

Le dépistage

Le dépistage néonatal est réalisé par MS-MS en mesurant l'élévation de la C3-carnitine et le ratio C3/C2.

5.3. L'ACIDURIE GLUTARIQUE DE TYPE I (GA I)

L'anomalie

Le déficit en glutaryl-CoA déshydrogénase est une maladie neurométabolique de transmission autosomique récessive, due à des mutations sur le gène *GCDH*, codant pour la glutaryl-CoA déshydrogénase. Il s'agit d'une enzyme mitochondriale qui intervient dans la voie catabolique du tryptophane et de la lysine. La maladie a un profil pathologique distinct à cause de l'accumulation d'acide glutarique (GA), d'acide 3-hydroxyglutarique (3-OH-GA), d'acide glutaconique et de glutarylcarnitine dans les fluides corporels. Ce déficit est souvent appelé acidurie glutarique de type I bien que tous les patients atteints par cette pathologie ne présentent pas une acidémie ou acidurie glutarique. En effet, certains individus atteints, appelés « excréteurs faibles », se présentent uniquement avec une acidurie 3-hydroxyglutarique, parfois même faible. Ces derniers ne sont malheureusement pas détectés par le dépistage néonatal car ils n'accumulent pas d'acylcarnitines en C5DC.

L'incidence

Elle est estimée à 1 sur 50.000 nouveau-nés.

— La maladie

Sur le plan clinique, la forme classique se présente par des crises d'encéphalopathie aiguë généralement déclenchées lors d'un état catabolique (dans le décours d'une infection) au cours d'une période de vulnérabilité pendant laquelle le cerveau se développe, généralement entre l'âge de 6 et 36 mois. La survenue de ces crises provoque des lésions striatales bilatérales irréversibles entraînant par la suite des mouvements anormaux athétoïdes graves, une dyskinésie et une dystonie malgré un bon contact. Les nouveau-nés sont généralement asymptomatiques, bien que 75% d'entre eux présentent une macrocéphalie et peuvent montrer une hypotonie et une irritabilité. L'imagerie montrera une hydrocéphalie externe avec élargissement des vallées sylviennes avec parfois des hématomes sous-duraux (diagnostic différentiel du bébé secoué) et plus tard éventuellement une atteinte des noyaux gris centraux après la survenue de crises encéphalopathiques.

— Le traitement

Après la détection pré-symptomatique, un traitement alimentaire adapté à vie (régime pauvre en protéines, dépourvu de lysine et appauvri en tryptophane) et un apport complémentaire en carnitine sera instauré de manière précoce. Les maladies intercurrentes seront traitées rapidement (régime d'urgence). La prise en charge pré-symptomatique grâce au dépistage néonatal permettra le plus souvent d'empêcher la survenue des crises encéphalopathiques aiguës et donc des lésions sévères des noyaux gris centraux.

— Le dépistage

Le dépistage se fait par MS/MS, basé sur une élévation de la C5-DC carnitine.

5.4. L'ACIDÉMIE ISOVALÉRIQUE (IVA)

— L'anomalie

L'acidémie isovalérique est due à un déficit en isovalérylCoA déshydrogénase affectant le métabolisme de la leucine. La maladie est due à des mutations dans le gène IVD et se transmet sur le mode autosomique récessif.

— L'incidence

La prévalence estimée en Europe est de 1/100.000.

— La maladie

La forme néonatale, ressemble à la MMA et à la PA, avec une notion d'intervalle libre un petit plus long (3 à 6 jours), se présentant par des vomissements, une déshydratation, un coma et des mouvements anormaux. Les patients présentent une odeur désagréable caractéristique liée à l'acide isovalérique (« odeur de pieds en sueur ») pendant les crises aiguës. La maladie peut aussi se présenter de façon retardée au cours de l'enfance avec des manifestations telles que des convulsions, une pancréatite aiguë, une acidose métabolique (provoquée par un jeûne de longue durée, une consommation accrue d'aliments riches en protéines, ou une infection) et un retard de développement modéré à sévère. Les examens biologiques montrent une acidose métabolique avec cétose et hyperammoniémie. Si la prise en charge n'est pas rapide s'ajoutent alors leuconeutropénie, thrombopénie et hypocalcémie.

— Le traitement

Le traitement au long terme est fondé sur une restriction modérée des protéines (restriction particulière en leucine) et l'administration par voie orale de glycine et de carnitine qui assure une épuration efficace de l'isovaléryl CoA.

Le dépistage

La MS/MS est la seule méthode permettant de dépister l'acidémie isovalérique en mesurant l'élévation de la C5-carnitine et le ratio C5/C2.

La Technologie MS-MS

La Technologie MS-MS permet de dépister des **aminoacidopathies** (via la mesure d'un profil d'acides aminés) mais aussi des **troubles de la β -oxydation des acides gras et des aciduries organiques** au travers du profil des acylcarnitines. Le tableau suivant résume les acylcarnitines quantifiées dans le cadre du dépistage néonatal.

5.5. DÉFICIT EN HMG-COA-LYASE OU ACIDURIE 3-HYDROXY-3-MÉTHYLGLUTARIQUE

L'anomalie

Il s'agit d'une acidurie organique rare due à des mutations du gène HMGCL qui provoquent un déficit en 3-hydroxy-méthylglutaryl-CoA-lyase. Cet enzyme intervient dans la dégradation des protéines et des acides gras.

L'incidence

L'Acidurie 3-hydroxy-3-méthylglutarique (3HMG) touche tous les groupes ethniques. La maladie est extrêmement rare aux États-Unis, à Taïwan et en Chine continentale, où l'incidence est estimée à moins de 1/1 000 000 ; en revanche, elle est plus souvent observée en Arabie saoudite, au Portugal et en Espagne. Au Portugal, la prévalence à la naissance est estimée à **1/125 000** naissances vivantes.

La maladie

La présentation clinique est hétérogène, allant d'une forme sévère apparaissant en période néonatale et dont l'issue est potentiellement fatale, à une révélation à l'âge adulte. La plupart des patients deviennent symptomatiques au cours de la première année de vie (50 % en période néonatale) et présentent des épisodes de décompensation métabolique déclenchés par des périodes de jeûne ou des infections, qui, en l'absence de traitement, peuvent entraîner des séquelles neurologiques. Les nouveau-nés ou les nourrissons présentent une acidose et une hypoglycémie, accompagnées de vomissements, de déshydratation, d'hypotonie et de léthargie. La décompensation aiguë est déclenchée par les infections, les vaccinations et les changements de régime alimentaire. La santé des enfants est généralement bonne entre les épisodes aigus.

Le traitement

Le traitement consiste en l'injection intraveineuse de glucose à 10 %, ainsi qu'un traitement de soutien pendant les crises métaboliques aiguës. Au quotidien, le patient doit adopter un régime pauvre en protéines/leucine avec un mélange d'acides aminés sans leucine, un apport limité en graisses et une alimentation régulière (toutes les 3 à 6 heures). Une supplémentation en carnitine est souvent prescrite.

Le dépistage

Le dépistage néonatal est réalisé par MS/MS : augmentation de C5OH et de C6DC.

5.6. DÉFICIT EN ACETOACETYL-COA THIOLASE AUSSI APPELÉ DÉFICIT EN B-CÉTO THIOLASE

L'anomalie

Le déficit en bêta-cétothiolase est une acidurie organique rare due à des mutations dans le gène ACAT1 (dont plus de 100 décrites). Ce gène code pour l'enzyme acétyl-CoA acétyltransférase qui, lorsque son activité est réduite, voire nulle, entrave la dégradation de l'isoleucine et de l'acétoacétyl-CoA, réduisant l'utilisation des corps cétoniques et conduisant à des accumulations toxiques d'esters acyl-CoA dérivés de l'isoleucine dans le corps. C'est une maladie autosomique récessive.

L'incidence

L'incidence à la naissance varie entre 1/100.000 et 1/230.000.

La maladie

La maladie touche le métabolisme des corps cétoniques et le catabolisme de l'isoleucine, elle se caractérise par des épisodes acidocétosiques accompagnés de vomissements, de dyspnée, de tachypnée, d'hypotonie, de léthargie et de coma, apparaissant pendant la petite enfance. Les épisodes acidocétosiques sont le plus souvent provoqués par le stress, le jeûne, une maladie aiguë et/ou des infections (c'est-à-dire une gastro-entérite), et rarement par un apport accru de protéines alimentaires. Les séquelles neurologiques laissées par des épisodes sévères (telles qu'un retard de développement), sont courantes. Dans des rares cas, les patients présentent des signes d'encéphalopathie métabolique (hypotonie, dysarthrie, chorée, retard de développement). Un retard de développement ou des manifestations neurologiques apparaissent rarement avant une première crise acidocétosique. Avec l'âge, les épisodes sont de moins en moins fréquents et finissent par s'arrêter avant l'adolescence. Entre deux épisodes, les patients sont souvent asymptomatiques.

Le traitement

Le principe du traitement est de prévenir les crises d'acidocétose. Pour ce faire, il est indispensable d'éviter le jeûne et, chez les enfants, limiter légèrement l'apport protéique, éviter un régime riche en graisses (cétogène) et recourir au traitement à la L-carnitine chez les sujets présentant un faible taux de carnitine. En cas de fièvre ou de vomissement, on peut recourir à l'administration de glucose intraveineux.

En cas de crise acidocétosique, le traitement combine l'administration de glucose et électrolytes intraveineux, ainsi que du bicarbonate pour traiter l'acidose. On peut y ajouter une supplémentation en carnitine et une dialyse si nécessaire.

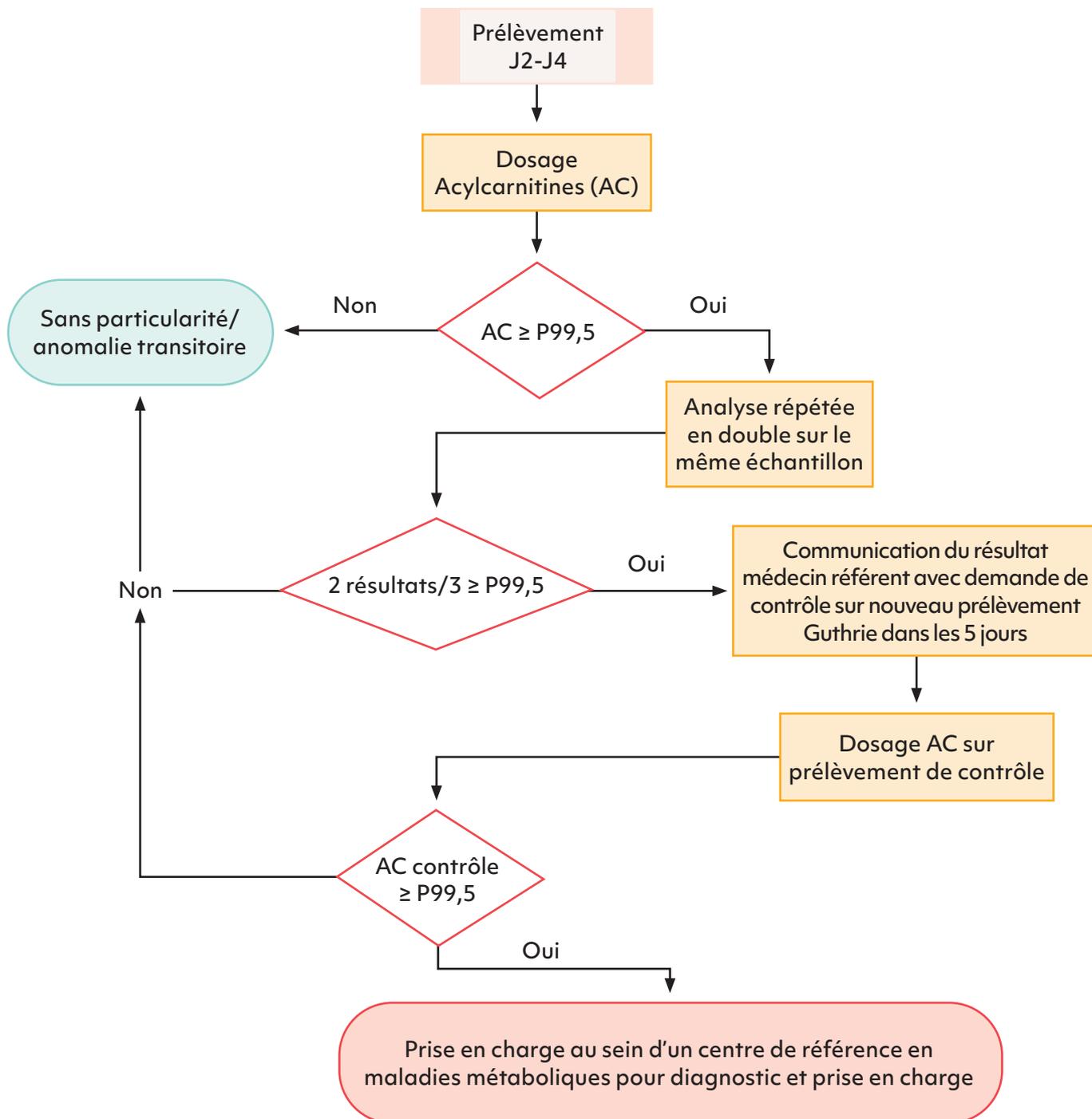
Le dépistage

Le dépistage néonatal est réalisé par MS/MS (profil des acylcarnitines) : ↑ C5-OH ; ↑ C5:1 ↑ C4-OH.

	Anomalie	Acylcarnitines quantifiés
4.1	MCAD	C6, C8 , C10, C10:1 ; ratios C8/C2 et C8/C10
4.2	MAD/GAII	C4, C5, C5DC, C6, C8, C12, C14:1, C16, C18, C18:1
4.3	VLCAD	C12, C14:1 , C14:2, C16, C16:1, C18 et C18:1; ratio C14:1/C12:1
4.4	LCHAD	C16OH , C16:1OH, C14OH, C18OH, C18:1OH
4.5	CUD	C0 (abaissé)
4.6	CPT1	↑ C0 et ↑ C0/C16+C18; diminution C16 et C18
5.1	MMA	C3 ; ratio C3/C2
5.2	PA	C3 ; ratio C3/C2
5.3	GAI	C5-DC ; ratio C5-DC/C8
5.4	IVA	C5 ; ratio C5/C2
5.5	HMG CoA-lyase	C5OH et de C6DC
5.6	β Cétothiolase	↑ C5-OH ; ↑ C5:1 ↑ C4-OH

A l'analyse du tableau ci-joint, il convient d'admettre que l'analyse des résultats est multifactorielle et que c'est plus le profil qu'un chiffre individuel qui va orienter la conclusion du dépistage. Néanmoins, sur base du marqueur le plus parlant, en gras dans les tableaux, il est possible d'établir un canevas d'arbre décisionnel identique en fonction de la valeur seuil.

Arbre décisionnel pour les dépistages des anomalies de l'oxydation des acides gras et des acidémies organiques (à l'exception de la CUD).



6

DÉPISTAGE NÉONATAL DE LA MUCOVISCIDOSE

L'anomalie

La mucoviscidose est liée à des mutations du gène *CFTR* sur le chromosome 7, entraînant une altération de la protéine CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Cette protéine est présente dans la membrane des cellules de différentes muqueuses : respiratoire, digestive, génito-urinaire. Elle est un canal ionique perméable au chlore et au thiocyanate dont la fonction est de réguler le transport du chlore à travers les membranes cellulaires (permet l'échange d'ions chlorures entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule). Lorsque son gène est muté, le canal dysfonctionne. Par le biais de différentes cascades biologiques, il en résulte notamment une diminution de l'eau excrétée au niveau des muqueuses et, en conséquence, une inflammation et un épaissement du mucus qui le recouvre. Ce phénomène entraîne l'apparition des symptômes habituels de la mucoviscidose.

Il existe plus de 2000 mutations du gène qui peuvent provoquer l'apparition de la maladie.

L'incidence

La mucoviscidose touche 1 nouveau-né sur 3.000 naissances.

La maladie

La mucoviscidose ou fibrose kystique est une maladie génétique à transmission autosomique récessive, affectant les épithéliums glandulaires de nombreux organes. Les atteintes respiratoires sont prédominantes et représentent l'essentiel de la morbidité. La forme clinique la plus fréquente associe troubles respiratoires, troubles digestifs, troubles de la croissance staturopondérale et troubles du système reproductif. D'évolution chronique et progressive, la maladie s'exprime souvent tôt dès la petite enfance même s'il existe des formes frustes de diagnostic tardif.

Le traitement

Le traitement de la mucoviscidose est symptomatique, il permet de réduire les manifestations de la maladie et leurs complications. Le traitement est composé notamment de la prise de mucolytiques et fluidifiants bronchiques, combinés à des séances de kinésithérapie et à des traitements antibiotiques préventifs réguliers pour limiter les risques d'infections bronchiques. Chez les patients présentant une insuffisance pancréatique, un traitement enzymatique et vitaminique substitutif est nécessaire. Il existe actuellement des traitements modulateurs visant les défauts sous-jacents du gène *CFTR*.

La précocité de la prise en charge et l'évolution des traitements ont permis d'améliorer l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose. C'est pourquoi un dépistage systématique a été instauré alors que la maladie reste incurable.

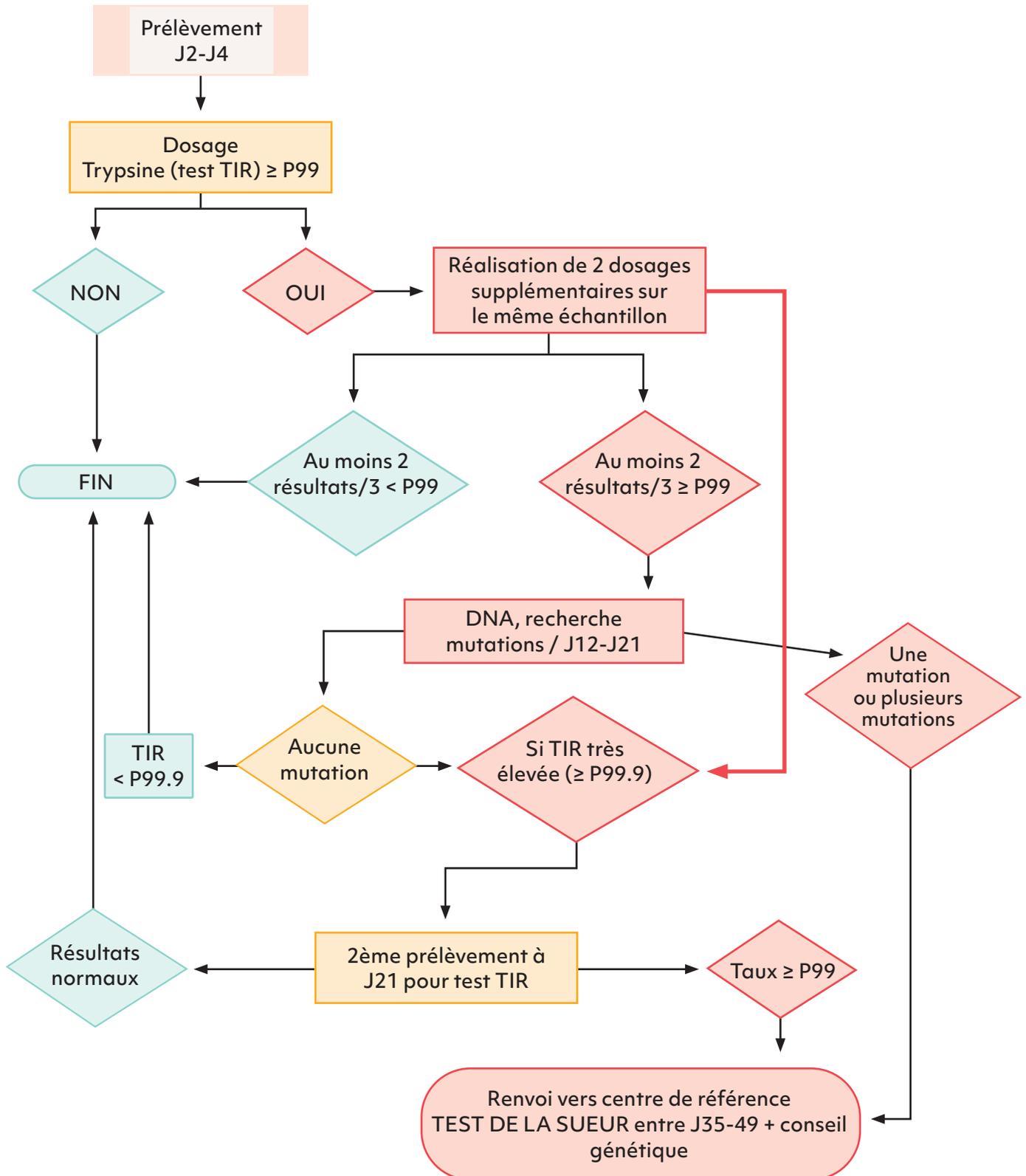
Le dépistage

Le dépistage de la mucoviscidose repose sur le dosage de la trypsine immunoréactive. Cette molécule est une enzyme pancréatique dont le passage dans le sang est favorisé par l'obstruction in utero des canaux pancréatiques par du mucus. Une élévation importante de celle-ci peut être le signe d'une anomalie génétique du gène codant pour la protéine CFTR. Le gène sera alors analysé dans un centre de génétique à la recherche de mutations fréquentes (> 0.5%) :

- | | |
|---------------|------------------|
| 1. F508del | 7. A455E |
| 2. G542X | 8. 2789+5G>A |
| 3. N1303K | 9. R553X |
| 4. 1717-1G>A | 10. W1282X |
| 5. 3272-26A>G | 11. 3849+10kbC>T |
| 6. S1251N | 12. R1162X |

En cas de dépistage positif, le diagnostic et la prise en charge seront assurés par un centre de référence.

■ Schéma du dépistage de la mucoviscidose



LES ÉTAPES DU DÉPISTAGE DE LA MUCOVISCIDOSE

1. Information et sensibilisation des parents au cours de la grossesse ou à la maternité si cela n'a pas été fait avant.
2. Consentement au test (oral).
3. Prélèvement auprès de l'enfant en même temps que pour les autres maladies, entre 48h et 96h de vie ; enregistrement dans le DMI.
4. Transmission au centre de dépistage (au laboratoire) ; endéans 4 jours.
5. Dosage de trypsine
 - Résultat du dosage < P 99¹⁹: dépistage négatif -> fin.
 - Résultat \geq P 99 : réalisation de 2 dosages supplémentaires sur le même échantillon.
 - En cas de résultats anormaux (au moins 2 dosages/3 \geq P 99) -> test ADN pour rechercher les mutations les plus fréquentes du gène *CFTR*.
 - Résultat \geq P 99,9 : lancement d'une procédure pour réaliser un nouveau prélèvement de sang (sur une carte de Guthrie) -> nouveau dosage de trypsine à J21. La maternité recontacte les parents pour donner un rdv pour réaliser un nouveau prélèvement à J21.

Le centre de dépistage donne le résultat du dosage de trypsine 4 jours après la réception du prélèvement.

Le percentile 99 est calculé sur base des résultats des dosages de trypsine de toutes les naissances à l'exclusion des prématurés.

6. Réalisation du test génétique, sur le même échantillon de sang séché, à la recherche de mutations sur le gène *CFTR* (pour tous les dosages de trypsine \geq P 99). Réalisation du test génétique le plus rapidement possible et en maximum 10 jours calendrier.

Arbre de décision :

- Si le résultat du test génétique est normal et que le dosage de trypsine initial était < P 99,9 : le dépistage est considéré comme négatif et s'arrête là.
- Si le résultat du test génétique est normal et que le premier dosage de trypsine était \geq P 99,9 ; un second dosage de trypsine est réalisé idéalement à J21 ; si ce résultat est anormal (c'est-à-dire \geq P 99 du J3²⁰), l'enfant est renvoyé vers un centre de référence ;
En cas de non réception du nouveau prélèvement à J21, le centre de dépistage contacte la maternité pour rappeler les parents.

Si, à J28, pas de 2ème prélèvement reçu pour un enfant dont le premier dosage est \geq P 99,9, cet enfant est renvoyé vers un centre de référence.

- Si le résultat des tests génétiques montre une ou plusieurs anomalies sur le gène *CFTR*, l'enfant est renvoyé vers un centre de référence.
7. En cas d'anomalie génétique, le centre de dépistage communique les résultats (dosage trypsine et test ADN) au médecin référent de la maternité ou au médecin désigné par les parents ;
 8. Le médecin prend contact avec la famille et l'invite à se rendre dans un des 7 centres de référence pour la réalisation du test à la sueur et les conseils génétiques.

Le processus de dépistage permet une prise en charge endéans les 49 jours qui suivent la naissance.

Cas particuliers des prématurés (âge gestationnel < 37 semaines) : l'analyse est effectuée sur le prélèvement réalisé à J2, application de l'algorithme avec un P 99 fixé sur base des résultats sans les données des enfants prématurés.

19. Le P 99 est le percentile initial établi au lancement fera l'objet de réévaluations.

20. A J21, le percentile 99 est le même que celui utilisé pour le cut-off du J3 et qui est calculé sur base de toutes les naissances à l'exception des prématurés.

L'anomalie

La biotine, appelée aussi vitamine H ou B8 est une vitamine essentielle hydrosoluble. Elle est le coenzyme de cinq carboxylases essentielles au bon fonctionnement de la néoglucogenèse, à la synthèse des acides gras et au catabolisme de divers acides aminés de chaînes ramifiées. Le déficit en biotinidase est une erreur congénitale du métabolisme du recyclage de la biotine à transmission autosomique récessive.

L'incidence

L'incidence du déficit en biotinidase (BTD) est estimée à 1/61.000 nouveau-nés. La fréquence des porteurs dans la population générale est d'environ 1/120.

La maladie

Le déficit en BTD se manifeste en général dans les premiers mois de la vie, mais un début plus tardif a été rapporté. En cas de déficit profond non traité (activité sérique résiduelle de la BTD inférieure à 10% de la moyenne) le tableau associe de façon variable convulsions, hypotonie, ataxie, atrophie optique, surdité neurosensorielle et retard psychomoteur et du développement cognitif. Des éruptions eczématiformes, de l'alopecie, des maladies infectieuses et des troubles ophtalmologiques ont été également décrits. Sur le plan métabolique, une acidose lactique avec cétose et une hyperammoniémie modérée sont parfois associées. On retrouve une majoration de certains dérivés dans l'analyse des acides organiques, en particulier l'acide 3-OH-isovalérique. En cas de déficit partiel non traité (activité résiduelle de 10% à 30% de la moyenne normale) les sujets peuvent être asymptomatiques et ne manifester des symptômes qu'en période de stress comme une maladie infectieuse, ou une période de jeûne. Les symptômes sont les mêmes qu'en cas de déficit profond. La maladie est due à des variants pathogènes du gène *BTD*(3p25) responsables de l'absence ou la réduction d'activité de la BTD. Il existe plus de 150 variants pathogènes connus du gène *BTD* à l'origine d'un déficit en biotinidase.

Le traitement

Le traitement spécifique est la supplémentation avec de la biotine orale libre. Il améliore l'état clinique des patients symptomatiques et prévient toute manifestation chez les sujets détectés par le dépistage néonatal ou dépistés avant tout symptôme. Une fois installées, certaines atteintes peuvent être irréversibles même sous traitement par biotine, comme l'atrophie optique, la surdité ou le retard du développement. La supplémentation par biotine doit être poursuivie à vie. Elle n'a pas d'effet indésirable grave connu. Des bilans périodiques ophtalmologiques, neurologiques et métaboliques sont recommandés. Le pronostic des patients diagnostiqués est très bon, à condition qu'ils soient traités avant le début des symptômes et respectent le traitement avec de la biotine.

Le dépistage

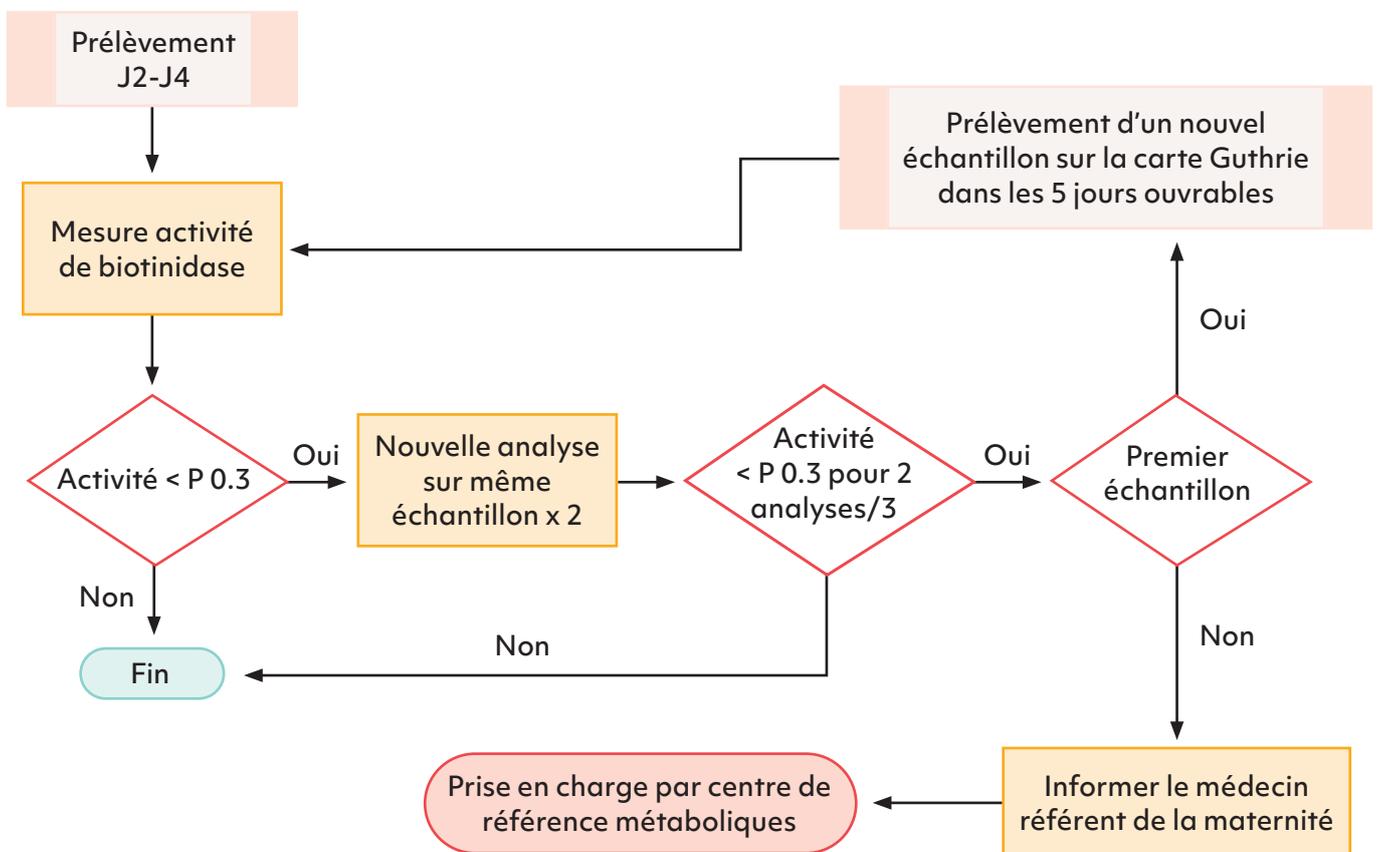
Un déficit en activité de biotinidase est mis en évidence par un dosage colorimétrique qui mesure la libération de p-aminobenzoate (p-ABA) à partir d'un substrat artificiel, le B-pABA ou biotiny-p-aminobenzoate. L'absence d'activité de la biotinidase se traduit par une absence de coloration dans la réaction mentionnée ci-dessus.

Critère de rappel : absence totale ou réduction importante de coloration (corrélée à une activité réduite).

Dans ce cas le centre de dépistage entre en contact avec le médecin référent de la maternité.

Le diagnostic moléculaire, à travers l'analyse de variants pathogènes spécifiques ou le séquençage complet du gène de la biotinidase, est utile pour différencier les enfants présentant un déficit profond en biotinidase, des enfants avec un déficit partiel et des porteurs de déficit profond. Il faut garder à l'esprit que l'analyse des variants pathogènes cibles, n'identifie pas toutes les mutations possibles.

Arbre décisionnel pour le dépistage du déficit en biotinidase



L'anomalie

L'amyotrophie spinale (SMA) est une maladie génétique à transmission autosomique récessive, caractérisée par une dégénérescence des motoneurons alpha au sein de la moelle épinière. C'est la cause génétique la plus fréquente de mortalité chez l'enfant. Elle a longtemps été considérée comme une maladie incurable, les premiers traitements ayant été approuvés à partir de 2017.

Chez 95% des patients, la SMA est causée par la même délétion sur les deux copies du gène *SMN1*. 5% des patients présentent une délétion sur une des copies et une mutation ponctuelle sur l'autre copie. L'être humain possède également un nombre variable de copies d'un gène très proche, *SMN2*. La gravité de la SMA dépend largement du nombre de copies de *SMN2*, 2 copies menant le plus souvent à la forme sévère, quatre copies à la forme la plus tardive.

L'incidence

L'incidence, toute forme confondue, est d'un cas pour 12.000 naissances. La fréquence de la délétion dans la population générale est d'environ 1/42. Les personnes porteuses (hétérozygotes) sont asymptomatiques.

La maladie

La maladie se présente sous la forme d'une perte de force musculaire avec l'installation d'une paralysie progressive, y compris au niveau des muscles respiratoires. Les phénotypes cliniques sont regroupés en 4 formes différentes, en fonction de la sévérité de la maladie et de l'âge de début.

La sévérité clinique de la SMA est étroitement liée à la présence d'un second gène, *SMN2*. Ce pseudogène, présentant plus de 99% d'homologie avec le gène *SMN1*, ne permet de produire qu'approximativement 10% de protéine SMN fonctionnelle. Le phénotype des patients SMA s'avère ainsi d'autant moins sévère et d'autant plus lentement évolutif que le nombre de copies du gène *SMN2* est élevé.

La forme la plus sévère, appelée type 0, démarre in utero et est létale dans les premiers jours ou les premières semaines de vie. La forme la plus fréquente, l'amyotrophie spinale de type I « maladie de Werdnig-Hoffman » (SMA I), se manifeste durant les 6 premiers mois de vie. Sans assistance respiratoire, l'enfant atteint de SMA I décède généralement au cours des 2 premières années. L'amyotrophie spinale de type II ou « intermédiaire » (SMA II) se manifeste un peu plus tardivement que le type I, entre l'âge de 6 et de 18 mois, et est associée à une espérance de vie moindre que celle de la population générale. Le type III ou « maladie de Kugelberg-Welander » (SMA III) génère des symptômes après l'âge de 18 mois. L'espérance de vie des patients SMA III est généralement celle de la population générale. Les SMA II et III constituent deux causes de handicap sévère chez l'enfant et l'adulte, et représentent un coût social important, estimé respectivement à 7,5 et 5,7 millions d'euros par vie d'un patient. Le type IV, également appelé « forme adulte » (SMA IV), extrêmement rare se manifeste durant la 2ème ou la 3ème décennie de vie, et la marche est préservée à l'âge adulte.

Table 1. Classification des sous-types de SMA

Type	Nombre de copies SMN2 attendu*	Age d'apparition des premiers signes cliniques	Espérance de vie	Phénotype moteur
SMA 0	1	Prénatal	<6 mois	Hypotonie néonatale sévère, détresse respiratoire précoce
SMA I Maladie de Werdnig-Hoffmann	2-3	<6 mois	Généralement <2 ans	Absence d'acquisition de la station assise, difficulté d'ingestion variable, nécessite une assistance respiratoire
SMA II	3	6-18 mois	70% sont en vie à 25 ans	Maintient une position assise indépendante, absence d'acquisition de la marche
SMA III Maladie de Kugelberg-Welander	3-4	>18 mois	Normale	Marche indépendante puis perte motrice progressive
SMA IV	>4	Adulte	Normale	Normal

* Les divergences entre le nombre de copies *SMN2* attendu par rapport au phénotype d'un patient peuvent être multiples : mutation cryptique, délétion partielle ou hyperméthylation du gène *SMN2*, effet modificateur ou épigénétique d'autres gènes à l'heure actuelle non identifiés. Ainsi, de rares patients SMA porteurs de 4, voire 5 copies *SMN2* présentent un phénotype de type I, et inversement, des patients présentant 2 copies de *SMN2* peuvent manifester les premiers symptômes très tardivement.

Le traitement

Plusieurs médicaments innovants, ciblant *SMN2* ou visant à remplacer *SMN1*, ont été développés et approuvés.

La première option thérapeutique qui a été développée est le Nusinersen (approuvé en Europe depuis juin 2017 et remboursé en Belgique depuis juillet 2018). Il s'agit d'un antisens²¹ injectable par voie intrathécale qui a démontré son efficacité dans les types I, mais également dans les types II et III. Les études ont montré une augmentation de la survie et l'acquisition de nouvelles capacités motrices et ces indicateurs sont encore améliorés lorsque le traitement est administré avant l'apparition des symptômes.

Parallèlement, des essais de thérapie génique ont fait leurs preuves en 2019-2020 sur des nouveau-nés. Il s'agit d'une injection intraveineuse en dose unique d'un virus atténué dans lequel on a inséré un gène fonctionnel. Ce traitement a été approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) et par l'EMA en juin 2020. Il est remboursé en Belgique depuis décembre 2021.

Un troisième médicament, le Risdiplam administré par voie orale, qui permet une meilleure expression de la protéine SMN à partir de *SMN2*. Il a été approuvé par l'EMA, l'Agence européenne des médicaments (en mars 2021). Il est remboursé en Belgique depuis juin 2022 pour toutes les formes d'amyotrophie spinale à partir de 2 mois. Et, depuis août 2023, il est remboursé dès la naissance.

D'autres essais cliniques existent et pourront élargir les traitements disponibles.

Les options thérapeutiques sont proposées et discutées avec les parents.

Quelle que soit l'approche thérapeutique choisie, les résultats issus des essais cliniques et des expériences de la vie réelle montrent qu'un traitement précoce, idéalement pré-symptomatique, est beaucoup plus efficace

21. Un antisens est une molécule complémentaire d'un brin d'ARN précis et qui permet de moduler quantitativement ou qualitativement la lecture de cet ARN.

qu'un traitement post-symptomatique.

Dans le contexte d'une maladie lourde entraînant un handicap grave chez les patients traités tardivement, le dépistage des nouveau-nés semble la meilleure solution pour optimiser l'effet des thérapies innovantes qui modifient le pronostic des patients atteints d'amyotrophie spinale.

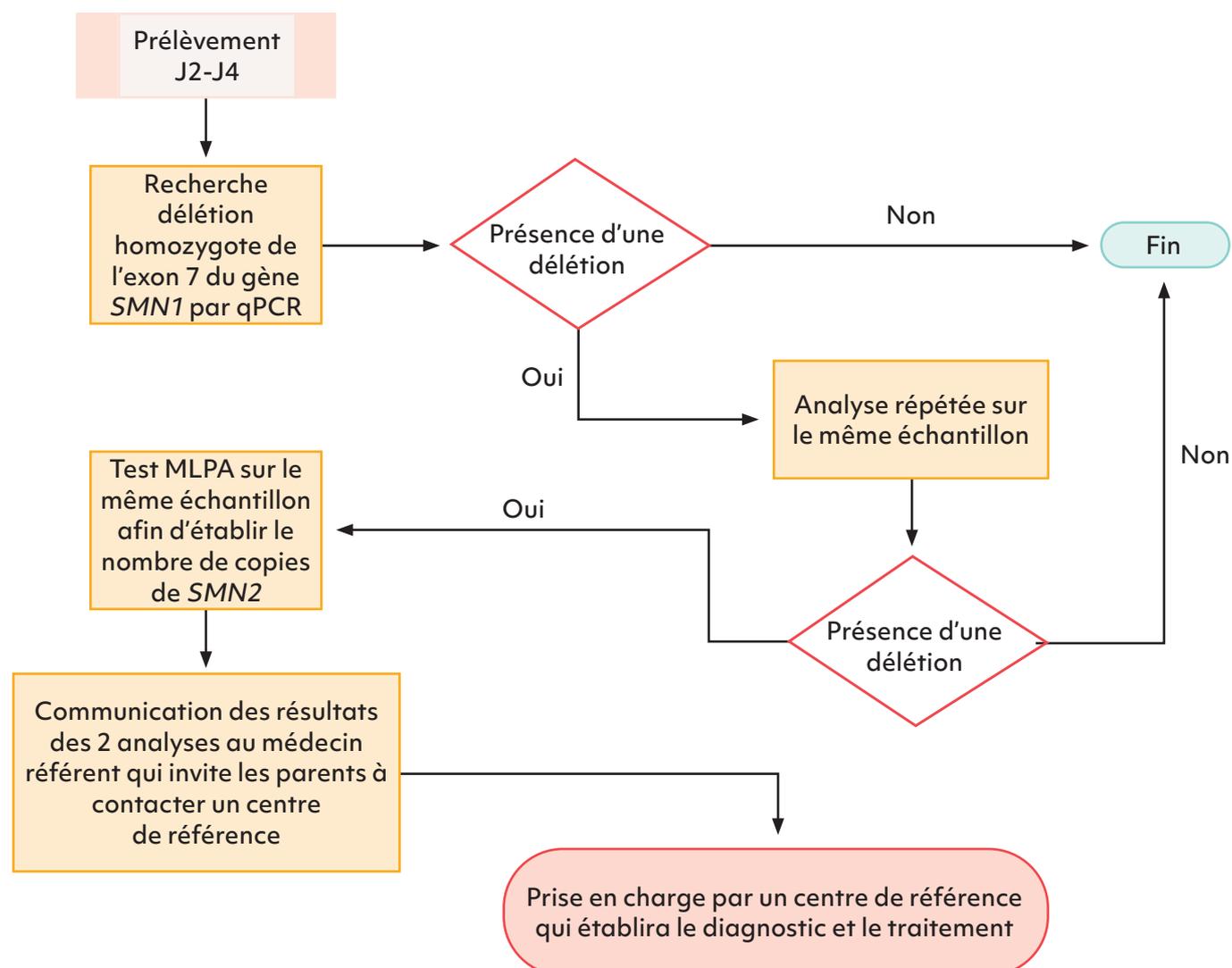
Le dépistage

La méthodologie analytique repose sur un test de qPCR du gène *SMN1* sur de l'ADN extrait de la carte du Guthrie (sang séché). Le génotypage du gène *SMN1* a été conçu pour détecter uniquement les délétions homozygotes de l'exon 7 avec une sonde d'acide nucléique verrouillée spécifique. La méthode n'identifie pas les porteurs hétérozygotes de la délétion, les mutations ponctuelles du *SMN1*, ni le nombre de copies du gène modificateur du *SMN2*. La mise au point de la méthode analytique s'est basée sur des rapports précédents de projet pilote aux États-Unis et à Taïwan.

Lorsqu'une délétion est identifiée sur le gène *SMN1*, il est procédé à un test MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) sur l'échantillon de sang déjà disponible. Ce 2ème test permet de déterminer le nombre de copies de *SMN2*. Ces 2 résultats sont transmis au médecin référent qui contactera les parents pour les inviter à prendre rendez-vous le plus rapidement possible (dans les 2 jours ou dans les 24h si possible) auprès d'un centre de référence. La connaissance du nombre de copies de *SMN2* permet d'aborder les parents avec un discours adapté à l'urgence identifiée.

Le centre de référence établit le diagnostic via un nouveau test MLPA sur un nouvel échantillon et discute avec les parents pour établir le traitement le plus adapté.

Arbre décisionnel pour le dépistage de la SMA



L'anomalie

Les hémoglobinopathies (thalassémies et syndromes drépanocytaires) sont des maladies génétiques résultant de mutations au sein des gènes codant pour l'hémoglobine (Hb). Elles représentent probablement les maladies héréditaires les plus fréquentes chez l'homme. D'abord confinées dans des territoires d'endémie palustre en Afrique, dans le sud-est asiatique et dans le bassin méditerranéen, ces maladies ont été disséminées dans d'autres régions en raison de déplacements de populations et, notamment, au cours des flux migratoires en Europe de l'Ouest où elles constituent aujourd'hui un réel problème de santé publique.

Plus de 1000 variants de l'Hb sont décrits à ce jour mais quelques dizaines seulement ont une importance clinique, à commencer par l'Hb S, responsable de la drépanocytose.

La drépanocytose (ou encore sickle cell anaemia ou anémie falciforme) concerne les patients homozygotes pour l'hémoglobine S (Hb S). Les sujets hétérozygotes pour l'Hb S ne sont pas malades. Il existe également des syndromes drépanocytaires dont l'expression clinique est plus ou moins proche de celle de la drépanocytose. Il s'agit d'hétérozygoties composites qui associent l'hémoglobine S et une autre hémoglobine anormale ou une mutation beta-thalassémique. Le diagnostic final est à la fois biologique et génétique.

La prévalence à la naissance : En Belgique, la prévalence des syndromes drépanocytaires à la naissance est d'environ 1: 2500.

La maladie

L'hémoglobine S forme, à l'état désoxygéné, des polymères qui déforment le globule rouge en faucille (sickle cell). Ces polymères modifient les propriétés du globule rouge qui devient plus rigide et aura un temps de demi-vie plus court (hémolyse). Les globules rouges devenus plus rigides peuvent obstruer les petits vaisseaux et provoquer une stase et une ischémie locale qui, en s'amplifiant, provoquent une vaso-occlusion douloureuse (crise vaso-occlusive – CVO). Par ailleurs, la destruction trop rapide des globules rouges explique l'anémie chronique dont souffrent les patients drépanocytaires. Grâce à la présence d'hémoglobine fœtale, la maladie ne se manifeste pas avant l'âge de 3 mois.

La maladie drépanocytaire est une maladie chronique (anémie hémolytique) qui combine, avec une pondération variable selon les individus et, pour chaque patient au cours du temps, cinq composantes :

1. Une maladie hémolytique chronique, susceptible d'une aggravation brutale qui peut mettre le pronostic vital en jeu. Elle comporte un cortège de complications communes à toutes les maladies hémolytiques.
2. Un risque infectieux sous diverses formes, dont les sepsis fulminants et les méningites. Une asplénie fonctionnelle (présente très tôt dans la vie) entraîne en effet un risque majoré d'infection invasive à certains germes. Ces infections (méningites, septicémies, pneumopathies, ostéomyélites) ont une forte incidence dans les premières années de vie si les mesures prophylactiques adéquates ne sont pas prises. Si le risque accru d'infection grave diminue un peu avec l'âge, il ne disparaît cependant pas.
3. Une vaso-occlusion. Elle peut se manifester sous forme de crises algiques paroxystiques durant généralement de 3 à 7 jours (douleurs intenses et brutales dans certaines parties du corps ; fréquemment mains et pieds chez les nourrissons, hanches, membres, abdomen, thorax, colonne vertébrale). Ces crises requièrent parfois une hospitalisation pour l'administration de morphine par voie parentérale. Certaines formes, comme le syndrome thoracique aigu, comportent un risque vital indexé en grande part à la diligence des soins. La fréquence des crises est variable d'un patient à un autre et est responsable, chez certains, d'hospitalisations fréquentes ayant un réel impact sur la scolarité ou la vie socioprofessionnelle. Outre les épisodes

aigus symptomatiques, la vaso-occlusion infraclinique²² est responsable de l'installation de complications viscérales sur le long terme (ostéonécrose de la tête fémorale, rétinopathie, ulcère de jambe ...).

4. Une vasculopathie cérébrale (et son corollaire, l'accident vasculaire cérébral) susceptible de se développer chez 10 à 15% des enfants drépanocytaires (homozygotes SS) avant l'âge de 10 ans, en l'absence de prévention adéquate. Des troubles cognitifs et des difficultés d'apprentissage, associés ou non à des infarctissements²³ cérébraux silencieux, sont présents chez plus de 30% des enfants.
5. Une grande variété de complications secondaires qui évoluent pour leur propre compte.

Les manifestations chroniques s'installent pendant l'adolescence et la vie adulte. Elles associent un retard statur pondéral, des déficits nutritionnels, un retard pubertaire, des troubles cardio-pulmonaires, une atteinte rénale qui peut mener à l'insuffisance rénale terminale ou encore des anomalies rétinienne.

Ces complications chroniques, multiples et liées à l'âge, impliquent, par leur spécificité, un investissement nouveau de multiples spécialistes et alourdissent le pilotage clinique. La recherche multidisciplinaire, tant clinique que fondamentale, est la clef de l'amélioration de l'espérance de vie, qui accuse encore un déficit d'une trentaine d'années.

Le traitement

Le traitement des manifestations aiguës est en général symptomatique. Les crises algiques sont traitées au moyen d'antalgiques.

L'introduction du dépistage néonatal permet d'identifier les bébés atteints et de diriger très précocement les parents vers un centre spécialisé. Cela modifie profondément l'histoire naturelle de la maladie. L'administration prophylactique de pénicilline permet de réduire significativement le risque de sepsis à pneumocoques chez les sujets drépanocytaires. Les vaccinations (notamment contre les bactéries encapsulées comme les méningocoques B et ACWY, pneumocoques et Haemophilus), limitent les épisodes septiques qui entraînaient fréquemment la mort auparavant. Ces mesures, combinées à l'utilisation de l'hydroxyurée (un inducteur de l'hémoglobine fœtale qui réduit les crises douloureuses et les hospitalisations) et au recours judicieux à la transfusion, ont considérablement modifié la morbidité et la mortalité de la maladie. La pratique régulière des Dopplers transcâniens permet de dépister les enfants à risque d'accident vasculaire cérébral et de mettre en route une prévention primaire par un programme transfusionnel chronique adapté. Plusieurs complications sont néanmoins associées à ces protocoles transfusionnels au long cours : surcharge en fer, allo-immunisation ou infections virales sont en effet possibles chez ces patients. Enfin, la greffe de cellules souches hématopoïétiques représente l'unique traitement curatif disponible mais l'expérience en est limitée lorsqu'il n'y a pas un donneur familial HLA compatible dans la famille.

L'éducation thérapeutique est un pilier essentiel pour permettre au patient et à sa famille d'adhérer aux soins et pour permettre la détection précoce de complications potentiellement fatales (anémie aiguë, infection).

Le dépistage

Méthodes analytiques de dépistage

Le dépistage des hémoglobinopathies peut être envisagé au travers de différentes approches technologiques. Les méthodes chromatographiques (HPLC) et ou électrophorétiques (électrophorèse capillaire ou focalisation isoélectrique) sont les méthodes les plus répandues pour identifier les variants de l'hémoglobine. Aujourd'hui, pour un dépistage de masse, la spectrométrie de masse tend à s'implanter progressivement en raison de la large disponibilité de tels instruments au sein des laboratoires de dépistage néonatal des maladies métaboliques.

22. Infraclinique : qui donne peu ou pas de symptômes visibles.

23. Infarctissement : nécrose hémorragique viscérale consécutive à une obstruction veineuse.

Toutes ces méthodologies permettent d'identifier les variants de l'hémoglobine cliniquement significatifs, dont l'hémoglobine S. Le but du dépistage est d'identifier les patients atteints de drépanocytose ou de syndromes drépanocytaires, comme l'Hb SS, l'Hb SC, l'Hb SD-Punjab, l'Hb S β -thalassémie, et l'Hb SO-Arabe. Les enfants porteurs d'une anomalie hétérozygote ne seront pas malades, ils ne feront donc pas l'objet d'une prise en charge dans le cadre du dépistage néonatal.

Deux types de méthodes analytiques sont envisagées dans le programme :

- La spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) : toutes les Hb anormales sont repérées dans la même analyse ;
- La biologie moléculaire : par qPCR²⁴, on repère les Hb S. Dans ce cas-ci la méthode peut être utilisée pour identifier simultanément plusieurs anomalies génétiques et permet donc de dépister d'autres maladies de manière concomitante. Pour la drépanocytose, l'identification de l'Hb S sera suivie d'une analyse par MS/MS pour identifier d'autres Hb anormales et compléter le dépistage.

L'analyse du sang dans le cadre du programme de dépistage se fait sur sang séché (en une ou 2 étapes comme expliqué ci-dessus). Au terme de celles-ci, il y aura eu identification de nouveau-nés atteints, drépanocytaires.

Par cette méthode, il n'y a pas de faux-positifs. Les faux-négatifs sont réduits mais toujours possibles (présence d'une autre anomalie sur le même allèle ou Hb anormale très rare).

Le résultat du dépistage sera disponible avant l'âge d'un mois.

Les enfants qui seront référencés vers un centre de référence sont les enfants considérés comme positifs après dépistage, soit ceux qui ont une HbS ET qui ont une autre anomalie de l'Hb.

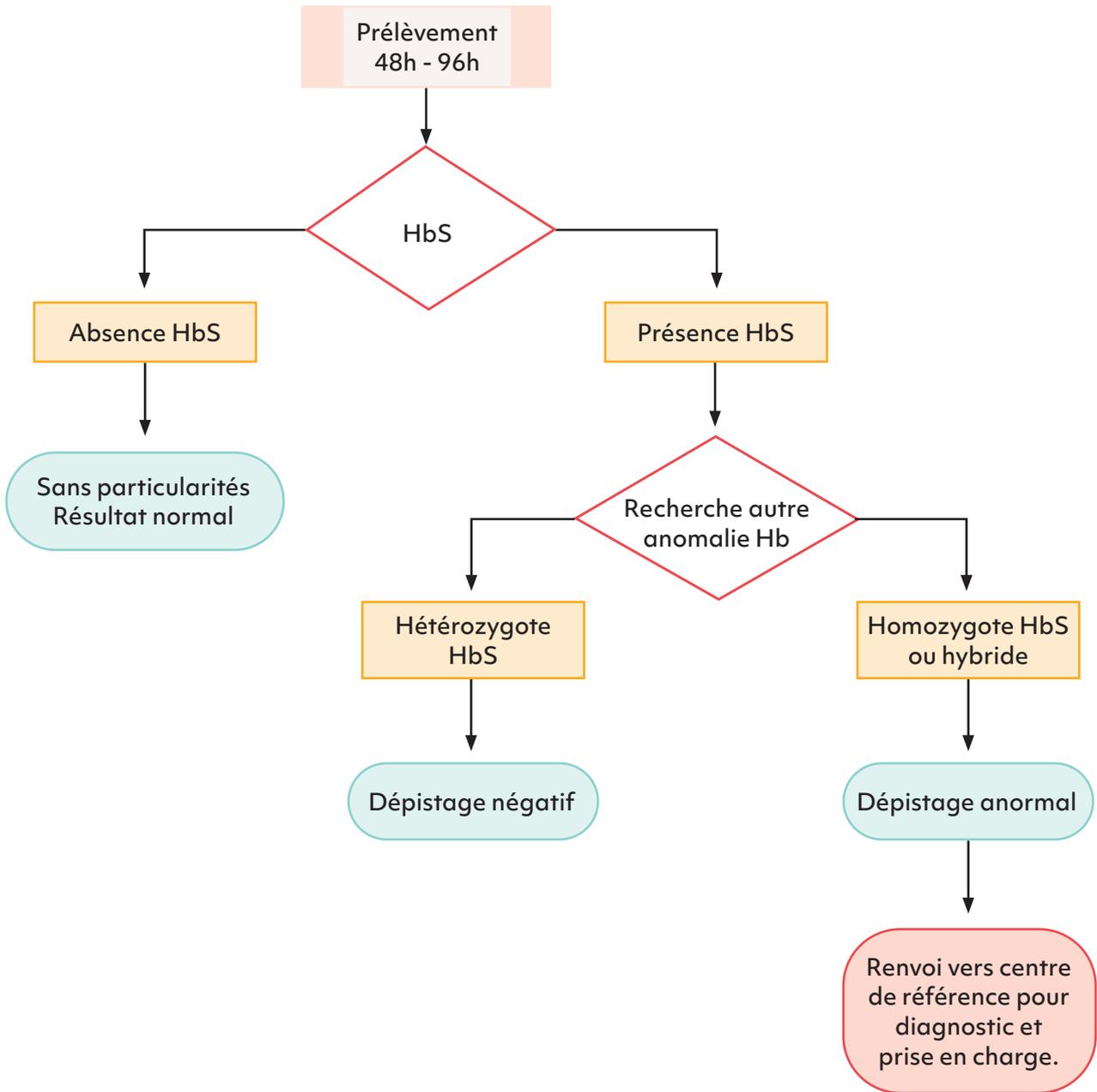
Le centre de référence pour les Hémoglobinoopathies assurera la prise en charge. Il établira le diagnostic final sur base d'un nouveau prélèvement de sang analysé par l'une ou l'autre méthode adaptée (un séquençage du gène ou une électrophorèse). Les conclusions diagnostiques seront transmises aux centres de dépistage afin de pouvoir évaluer le programme.

Les objectifs du dépistage de la Drépanocytose

Le but du dépistage est d'identifier les situations problématiques très tôt afin d'amener à l'établissement précoce d'un diagnostic et d'une prise en charge, avant que les symptômes ne se manifestent. Cela permet de réduire la morbidité en assurant l'antibiothérapie quotidienne par la pénicilline dès l'âge de deux mois, en veillant au respect du calendrier vaccinal recommandé afin de prévenir des infections gravissimes (causes de décès les plus fréquentes chez le jeune enfant drépanocytaire) et en enseignant à la famille et au milieu d'accueil comment détecter des signes d'anémie aiguë pouvant survenir sans autre signe annonciateur et susceptible d'entraîner le décès. L'identification précoce est un atout pour éviter les décès de causes évitables (sepsis, accident vasculaire cérébral, ...).

Parallèlement, l'identification des nouveau-nés drépanocytaires permet d'informer les parents et de leur prodiguer un conseil génétique pour une future grossesse.

24. La PCR, Polymerase Chain Reaction ou réaction de polymérisation en chaîne, est une technique d'amplification enzymatique permettant d'obtenir un grand nombre de copies identiques d'un fragment d'ADN. Elle permet ainsi d'obtenir plusieurs centaines de microgrammes d'ADN à partir de moins de 1 pictogramme d'un gène, soit une amplification de l'ordre du milliard. La qPCR est une PCR pendant laquelle il est possible, grâce à un marquage fluorescent, de suivre l'amplification de fragment d'ADN en continu.







Edition
2024



Dépistage néonatal

DES ANOMALIES
CONGÉNITALES

ONE
OFFICE DE LA NAISSANCE
ET DE L'ENFANCE

SUIVEZ-NOUS SUR NOS RÉSEAUX



F3 FÉDÉRATION
WALLONIE-BRUXELLES