

Guide pour le programme

# Le dépistage néonatal des anomalies métaboliques

en Fédération Wallonie-Bruxelles



Auteurs : Dr B. Toussaint expert au cabinet de la ministre de la santé, Fadila Laanan; Mme T. Pereira de la Direction générale de la santé; 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).

Document approuvé par le comité de pilotage du dépistage des anomalies congénitales en date du 6 décembre 2013.

## Sommaire

Abréviations .....	5
Introduction .....	7
Le programme de dépistage néonatal .....	8
Chapitre 1. description des anomalies dépistées en FWB .....	10
1.1 L'hypothyroïdie congénitale .....	10
1.2 La phénylcétonurie.....	13
1.3 Les tyrosinémies.....	15
1.4 La leucinose ou maladie du sirop d'érable (MSUD) .....	18
1.5 L' homocystinurie .....	20
1.6 Les galactosémies.....	22
1.7 Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD).....	24
1.8 Déficit en multiple acyl-CoA déshydrogénase (acidurie glutarique type II) (MAD ou GA II).....	25
1.9 Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à très longue chaîne (VLCAD) .....	25
1.10 L'acidémie méthylmalonique (MMA) .....	26
1.11 L'acidémie propionique (PA).....	26
1.12 L'acidurie glutarique de type I (GA I).....	26
1.13 L'acidémie isovalérique (IVA).....	27
Arbre décisionnel appliqué au dépistage des anomalies de l'oxydation des acides gras et des acidémies organiques liées au profil des acylcarnitines .....	27
Chapitre 2. Modalités opératoires standard .....	30
Chapitre 3. Modalités opératoires spécifiques .....	31
3.1. Conditions et traitements de la mère : effets sur le dépistage .....	31
3.2. Prématurité et bébé pris en charge par un centre néonatal .....	31
3.3. Dépistages tardifs .....	32
Chapitre 4. Documents techniques.....	33
4.1. Fiche signalétique des maternités .....	33
4.2. Liste hebdomadaire : layout .....	33
4.3. Récapitulatif du protocole de prélèvement.....	33

Chapitre 5. les indicateurs de suivi du programme.....	34
Annexes.....	35
Annexe1 : Formulaire de contact pour rattrapage .....	35
Annexe 2 : Formulaire de contrôle des valeurs anormales intermédiaires .....	36
Annexe 3 : Layout du listing hebdomadaire d'indentification des NN.....	37
Annexe 4 : Fiche signalétique des maternités.....	38
Annexe 5 : Procédure de prélèvement .....	39
Annexe 6 : Critères de sélection.....	45
Annexe 7 : Principes éthiques .....	46
Annexe 8 : Dépistage versus Diagnostic.....	48
Annexe 9 : Adresses des centres agréés de dépistage.....	49
Annexe 10 : Adresse de l'administration responsable .....	49
Références .....	50

## ABRÉVIATIONS

17OHP	17- $\alpha$ -hydroxyprogestérone
21H	21 hydroxylase
B-thal	Béta thalassémie
FWB	Fédération Wallonie-Bruxelles
CAH	Hyperplasie surrénalienne
CH	Hypothyroïdie congénitale
CMV	Cytomégalovirus
CPT II	Carnitine palmitoyltransferase II
GA I	Acidurie glutarique type I
GAL	Galactose
GAL-1P	Galactose -1-phosphate
Hb	Hémoglobine
HCYS	homocystine
Hyper-PHE	Hyper phénylalaninémie
ILE	Isoleucine
IRT	Trypsine immunoréactive
IVA	Acidémie isovalérique
LCHAD	Déshydrogénase des hydroxyacyl-CoA à longue chaîne
LEU	Leucine
MAD	Déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénase ou acidurie glutarique type II
MCAD	Déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne moyenne
MCT	Triglycérides à chaînes moyennes
MET	Méthionine
MMA	Acidémie méthylmalonique vitamine B12 sensible
MS-MS	Spectrométrie de masse
MSUD	Leucinose ou maladie des urines à odeur de sirop d'érable

MUT	Acidémie méthylmalonique vitamine B12 résistante
PA	Acidémie propionique
PHE	Phénylalanine
SA	Succinylacétone
TSH	Thyréostimuline
TYR	Tyrosine
UGT	Galactose -1-phosphate Uridyltransférase
VLCAD	Déshydrogénase des acyl-CoA à très longues chaînes



## INTRODUCTION

Le test dit de « Guthrie<sup>1</sup> » proposé aux parents de nouveau-nés est entré dans la pratique courante de toutes les maternités depuis 1974.

Sur la base de cette réalité familière, il a semblé utile de vous présenter, dans un guide, le programme de dépistage des anomalies congénitales métaboliques, tel qu'il est organisé en 2014, par la Fédération Wallonie Bruxelles<sup>2</sup>, pour tous les nouveau-nés.

Ce document de synthèse est destiné à vous, toutes et 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 universitaires<sup>3</sup> 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 médico-social 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, à la description des anomalies lorsqu'elles deviennent symptomatiques, car ces maladies restent exceptionnelles ; 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 des anomalies ne connaît pas de réponse définitive. S'il illustre la réalité actuelle, le programme est appelé à s'adapter, en fonction des moyens budgétaires disponibles et selon l'évolution des connaissances qui en démontre la plus-value.

Puissiez-vous en apprécier l'utilité. N'hésitez pas à nous communiquer, par un simple courriel<sup>4</sup> vos remarques ou vos questions.

---

<sup>1</sup> 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 (Thiriar M, Vis HL. 1966). Il a été généralisé depuis 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.

<sup>2</sup> Arrêté du Gouvernement de la Communauté française en matière de dépistage des anomalies congénitales en Communauté française, du 27 mai 2009, tel que modifié.

<sup>3</sup> Coordonnées des centres en annexe 9

<sup>4</sup> Coordonnées de l'administration en annexe 10

Le programme de dépistage néonatal organisé par la Fédération Wallonie Bruxelles comprend la détection des anomalies<sup>5</sup> suivantes:

- a. L'hypothyroïdie congénitale
- b. Les aminoacidopathies suivantes :
  - La phénylcétonurie
  - Les tyrosinémies
  - La leucine
  - L'homocystinurie
- c. Les galactosémies
- d. Les anomalies liées à l'oxydation des acides gras suivantes :
  - MCAD      Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne
  - MAD      Déficit en multiple acyl-CoA déshydrogénase
  - VLCAD    Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue
- e. Les acidémies organiques suivantes :
  - MMA      L'acidémie méthylmalonique
  - PA        L'acidémie propionique
  - GAI      L'acidurie glutarique de type I
  - IVA      L'acidémie isovalérique

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 auprès de tous ces nouveau-nés ne présentant pas de symptômes, 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 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 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 diagnostique<sup>6</sup>.

---

<sup>5</sup> 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.orphanet.net](http://www.orphanet.net)

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 6),
- aux principes éthiques (figurant à l'annexe 7) et
- à ce qui fait la distinction entre dépistage et diagnostic (repris à l'annexe 8).

---

<sup>6</sup> Pour plus de détails, voyez l'annexe 8.

Les anomalies dépistées et subsidiées par la FWB ont été définies dans un Arrêté du Gouvernement<sup>7</sup>.

### 1.1 L'HYPOTHYROÏDIE CONGÉNITALE

**L'ANOMALIE:** L'hypothyroïdie congénitale est une anomalie de développement et/ou de fonction de la glande thyroïde, présente à la naissance. La glande thyroïde est normalement située à la base du cou. L'hypothyroïdie congénitale est le plus souvent due à une anomalie de la glande thyroïde (la thyroïde n'est pas capable de produire les hormones thyroïdiennes en quantités suffisantes), beaucoup plus rarement à une anomalie secondaire (TSH, insuffisamment sécrétée par l'hypophyse, ne parvient pas à stimuler la thyroïde pour fabriquer des hormones thyroïdiennes).

**L'INCIDENCE :** L'hypothyroïdie congénitale touche 1 nouveau-né sur 3000 à 4000.

**LA MALADIE :** Les hormones thyroïdiennes ont un rôle très important pour le développement psychomoteur et la croissance, principalement à partir de la naissance, beaucoup moins avant la naissance. Elles sont également importantes pour le maintien de la température corporelle, le tonus musculaire, le transit intestinal. Les nouveau-nés atteints, avant l'ère du dépistage et du traitement précoce, étaient hypotoniques et peu actifs, ils étaient mal, étaient constipés, hypothermes. En l'absence de traitement, l'hypothyroïdie congénitale entraînait un retard mental important. Lorsque la glande thyroïdienne ne se développe pas normalement, il s'agit d'une dysgénésie thyroïdienne :

- Ectopie thyroïdienne dans 30-50 % des cas (la glande n'est pas à la base du cou)
- Athyréose dans 15-30% des cas (il n'y a pas de glande thyroïdienne)
- Hypoplasie de la glande thyroïde dans moins de 5% des cas.

Très rarement, une mutation sur un gène impliqué dans le développement de la thyroïde est identifiée; le plus souvent, il n'y a pas de cause génétique identifiée, et le risque d'une forme familiale est très faible. 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 (dans 15-50% des cas). 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%. 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, ou à un passage à travers le placenta d'anticorps bloquant la thyroïde, lorsque la mère a une pathologie thyroïdienne d'origine auto-immune : l'hypothyroïdie du nouveau-né à la naissance disparaîtra après quelques jours ou quelques semaines.

**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<sup>ème</sup> jour, et à bonne posologie initiale (> 10 µg/kg/j), et la bonne adaptation du traitement tout au long de la petite enfance permettent un développement intellectuel normal,

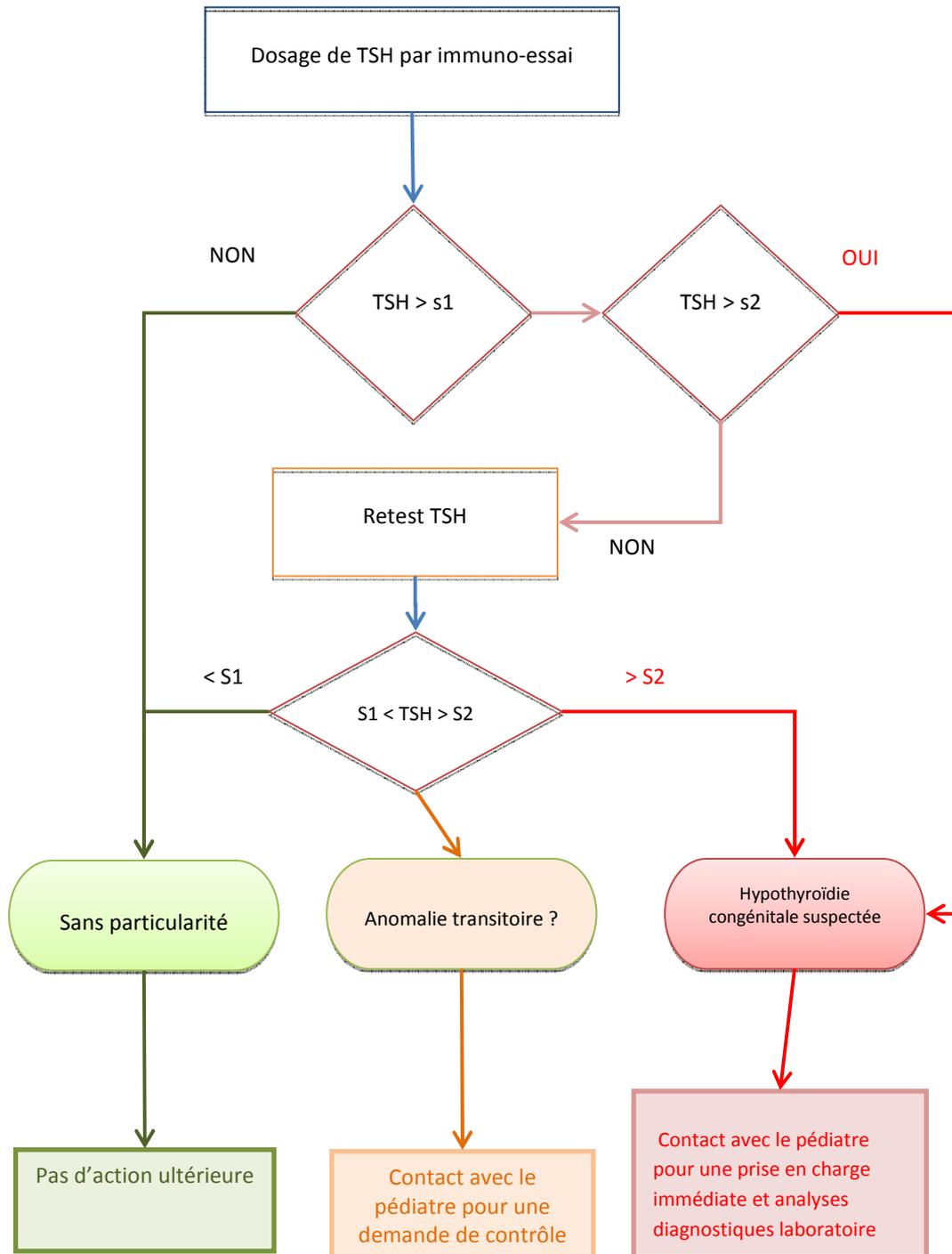
<sup>7</sup> Arrêté du 27 mai 2009 du Gouvernement de la Communauté française en matière de dépistage des anomalies congénitales en Communauté française.

et une vie normale. La forme habituelle du traitement correspond à des gouttes de levothyroxine chez les nouveau-nés jusqu'à la petite enfance, puis à des comprimés dès que l'enfant est en âge de les absorber. 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. Lorsque l'élévation de la TSH est confirmée, la suspicion d'hypothyroïdie congénitale est forte. Des examens biologiques (prise de sang), et morphologiques (échographie thyroïdienne, scintigraphie thyroïdienne) vont permettre de confirmer ou d'infirmier le diagnostic.

En FWB, il y a une unicité de technologie entre les 3 centres agréés. Le dosage de la TSH repose sur un immuno-essai. Chaque centre utilise néanmoins des réactifs fournis par des manufacturiers différents. Néanmoins, les rapports des résultats des contrôles de qualité externes indiquent que les valeurs mesurées sont corrélées de manière satisfaisante. Le schéma de stratégie de rappel est commun aux trois centres de dépistage. Seules les valeurs seuils peuvent être différentes. Elles sont liées à l'emploi de trousse de dosages différentes pour lesquelles les normes des TSH sont spécifiques. Il faut signaler que ces trousse sont validées analytiquement par chaque laboratoire avant usage. Les histogrammes de population sont définis par chaque centre de manière quasi continue : les valeurs de centiles 0.05- 0.50- 0.95 -0.99 sont établies et les valeurs seuil 1 et 2 définies sur base de ces centiles. Des variations en fonction des lots de réactifs sont observées et justifient ces ajustements. Le tableau ci-dessous reprend les valeurs mesurées par chaque centre agréé de la FWB durant le premier semestre 2013.

TSH néonatale (IU/ML de sang)	UCL	ULB	ULG
Trousse	Biorad	Perkin Elmer	Home made
Centile 0.05	0.3	0,2	0.1
Centile 0.50	2.9	4,7	5.7
Centile 0.95	7.6	14,8	14.1
Centile 0.99	11.2	18,3	15.6
S1	12.5	15	20 (centile 0.996)
S2	20	25	40 (centile 0.9998)



## 1.2 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 déficit de cette enzyme entraîne une augmentation de la phénylalanine, responsable de la toxicité et de la symptomatologie caractérisée par des troubles neurologiques. Cette enzyme nécessite un cofacteur, la tétrahydrobioptérine, pour fonctionner correctement.

Le diagnostic de la phénylcétonurie repose sur l'augmentation de la phénylalanine dans le sang. On distingue 3 formes en fonction du niveau d'atteinte de l'activité de la PAH et du taux de phénylalanine plasmatique en résultant : la phénylcétonurie typique, avec des taux supérieurs à 1200  $\mu\text{moles/L}$ , la phénylcétonurie atypique avec des taux compris entre 600 et 1200  $\mu\text{moles/L}$ , et l'hyperphénylalaninémie modérée, avec des taux inférieurs à 600  $\mu\text{moles/L}$ .

Une autre forme d'hyperphénylalaninémie existe, la phénylcétonurie maligne, qui n'est pas causée par un déficit de la PAH elle-même, mais par un défaut de synthèse de son cofacteur, la tétrahydrobioptérine. Le diagnostic sera alors complété par la mesure des bioptérines urinaires et de la dihydroptérine réductase sanguine, ce qui permettra d'identifier le déficit enzymatique à l'origine de l'augmentation de la phénylalanine plasmatique.

**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 retard de développement graduel, retard de croissance, microcéphalie, convulsions, tremblements, eczéma, vomissements et odeur typique (souris). Les patients non traités développent un déficit intellectuel, des troubles du comportement (hyperactivité) 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 typique ou atypique est traitée par un régime contrôlé en 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.

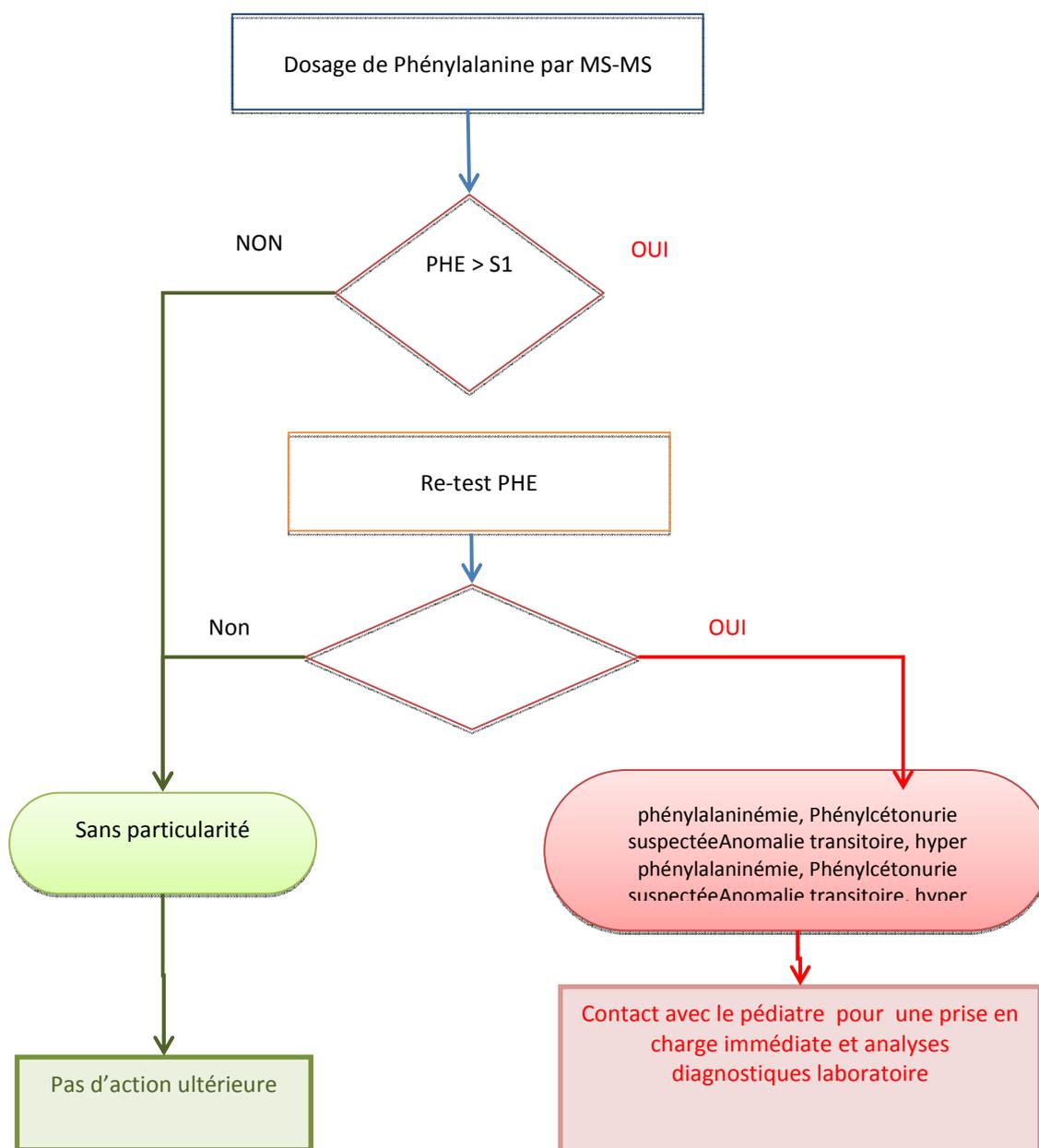
Certains patients (15 à 30%) sont sensibles à un traitement par le cofacteur de l'enzyme (commercialisé sous le nom de Kuvan®), qui fait alors baisser le taux de phénylalanine plasmatique. Chez ces patients, ce traitement permettra de suivre un régime moins restreint en phénylalanine.

Les patients présentant une hyperphénylalaninémie modérée ne sont en général pas mis au régime, mais doivent être suivis régulièrement, en particulier s'il s'agit d'une fille car leurs grossesses futures devront être surveillées.

**LE DÉPISTAGE :** Il est basé sur la mesure du taux de phénylalanine dans le sang. Le dosage est réalisé par spectrométrie de masse en tandem. Toute augmentation de la PHE devra être suivie par un dosage des ptérides urinaires, et de l'activité DHPR en vue d'exclure une PCU maligne. L'arbre décisionnel est décrit dans la figure ci-dessous.

Le tableau ci-dessous résume les normes de la population obtenues dans chaque centre en fonction de l'appareillage utilisé. La valeur seuil commune est définie au percentile 99.5

Phénylalanine ( $\mu\text{M/L}$ )	UCL	ULB	ULG
MS-MS	Quatro micro	TQ 3200	TQ 5500
Centile 0.01	23.1	21.4	36.2
Centile 0.50	40.8	48.5	50.9
Centile 0.99	75.4	92.3	88.9
S1 (centile 0.995)	82.6	128.7	117



### 1.3 LES TYROSINÉMIES

**L'ANOMALIE :** La tyrosinémie de type I, par déficit en fumarylacétoacétase (FAH), existe sous trois formes : la forme aiguë, avant l'âge de 6 mois, la forme subaiguë entre 6 et 12 mois de vie, et la forme chronique, après l'âge de 1 an mais également chez l'enfant plus grand et même l'adulte. La forme aiguë est caractérisée par une atteinte hépatique sévère, avec des vomissements, des troubles de la coagulation, une hypoglycémie, une tubulopathie (syndrome de Fanconi), fréquemment compliquée de septicémie. La forme chronique par contre est caractérisée par une hépatosplénomégalie, une cirrhose, des troubles de la coagulation avec des hématomes et une tubulopathie, un retard de croissance, un rachitisme, et enfin des troubles neurologiques (neuropathie périphérique et crises douloureuses). À terme, la tyrosinémie de type I donne lieu au développement de tumeurs hépatiques (hépatocarcinome) et à une insuffisance rénale.

La FAH clive le fumarylacétoacétate en fumarate et en acétoacétate. En raison du déficit enzymatique, le fumarylacétoacétate et le maléylacétoacétate s'accumulent en amont du bloc enzymatique ; ces deux molécules se lient et forment du succinyl-acétoacétate et, ensuite, de la succinylacétone. Cette dernière est responsable de la symptomatologie de la maladie. La tyrosinémie de type I a un mode de transmission autosomique récessif.

Il existe également deux autres types de tyrosinémie, 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 le pronostic vital de la tyrosinémie de type I.

**L'INCIDENCE :** L'incidence de la tyrosinémie de type I en Belgique est faible et, en réalité, mal connue (1/75.000 à 1/120.000).

**LA MALADIE :** Les patients atteints de tyrosinémie de type I ne présentent aucun signe à la naissance. La forme aiguë s'installe en quelques semaines à quelques mois. La symptomatologie est dominée par la faillite hépatique. La mortalité, en l'absence de traitement, est très élevée.

La forme subaiguë 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, plus tardive, est toujours caractérisée par une atteinte hépatique chronique avec cirrhose et risque très élevé de dégénérescence maligne. 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.

**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 de faillite hépatique ou de dégénérescence maligne, une transplantation hépatique pouvait être proposée. Le pronostic de la maladie était sombre. La découverte, en 1992, d'un traitement médicamenteux efficace, le nitisinone (NTBC), par la bouche, a révolutionné le traitement et le pronostic de la maladie. La seule ombre au tableau est que le traitement par NTBC ne permet pas d'assouplir le régime diététique, pauvre en phénylalanine et en tyrosine. Le non respect du traitement diététique expose le patient à des complications oculaires (kératoconjonctivite).

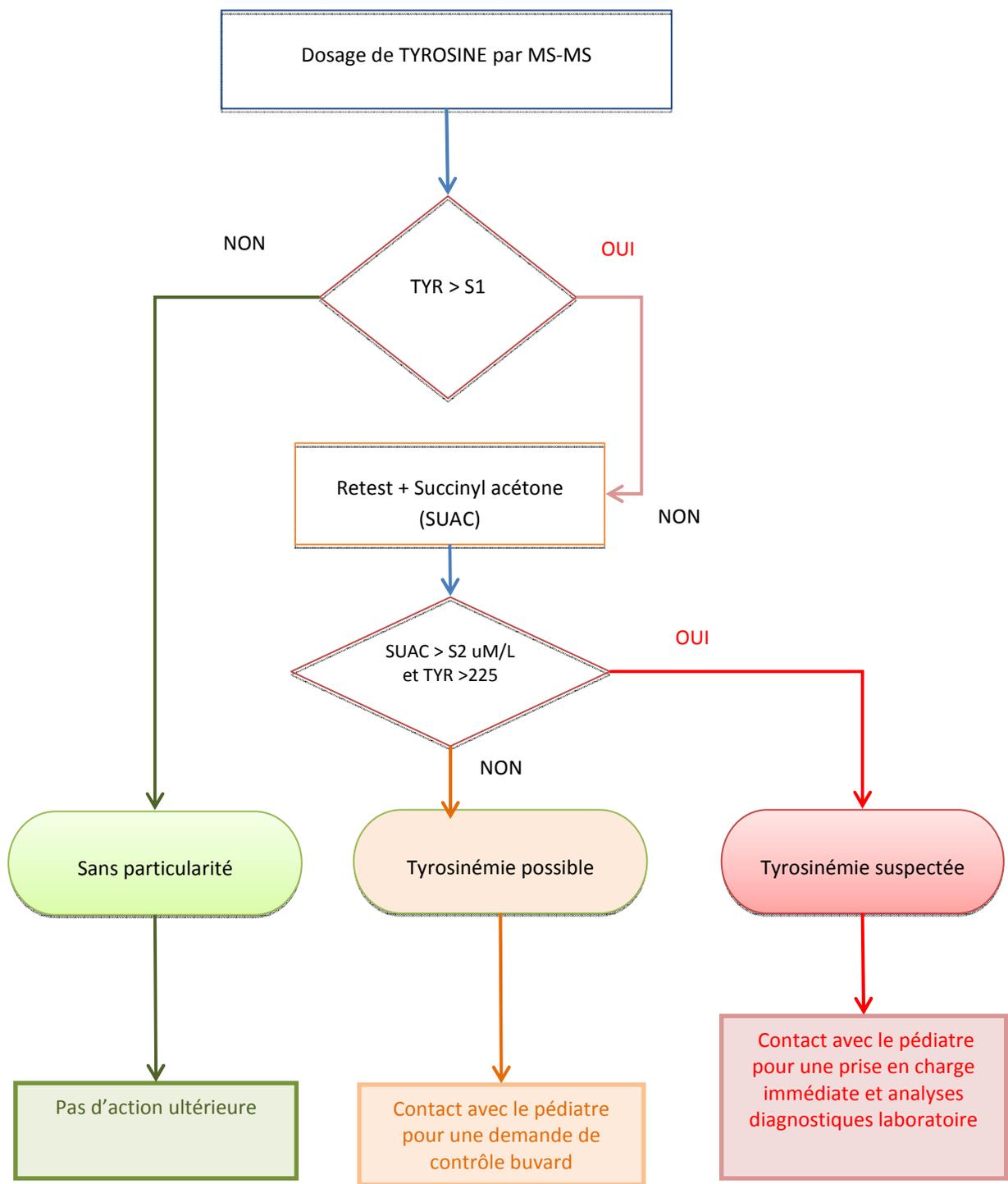
**LE DÉPISTAGE :** Le dépistage des 3 types de tyrosinémie s'appuie sur la mesure du taux de tyrosine sur sang séché. Ce taux est modérément augmenté en cas de tyrosinémie de type I. Ceci complique le dépistage de la maladie. Le dépistage des tyrosinémies de type II et III est plus simple ; les taux sanguins de tyrosine sont en effet beaucoup plus élevés dans ces deux maladies. Le dosage est réalisé par MSMS.

En raison de l'élévation modérée du taux de tyrosine en cas de tyrosinémie de type I, les centres de dépistage ont introduit un dépistage en deux étapes : le seuil de tyrosinémie a été abaissé et pour éviter un taux de rappel trop important, la succinylacétone (SUAC) est mesurée dans un deuxième temps sur le même échantillon de sang séché. L'arbre décisionnel est décrit dans la figure ci-dessous.

Le tableau ci-dessous résume les normes de populations obtenues dans chaque centre en fonction de l'appareillage utilisé. La valeur seuil commune est définie au percentile 99.5.

Tyrosine ( $\mu\text{M/L}$ )	UCL	ULB	ULG
<b>MS-MS</b>	Quatro micro	TQ 3200	TQ 5500
<b>Centile 0.01</b>	25	20,64	31.7
<b>Centile 0.50</b>	63.2	64,76	84.8
<b>Centile 0.99</b>	160.7	195,40	182
<b>S1 (centile 0.995)</b>	184	200	205

SUAC ( $\mu\text{M/L}$ )	UCL	ULB	ULG
<b>MS-MS</b>	Quatro micro	TQ 3200	TQ 5500
<b>Centile 0.01</b>	0	0	0
<b>Centile 0.50</b>	0.4	0.2	0.35
<b>Centile 0.99</b>	0.9	0.8	0.74
<b>S2 (centile 0.995)</b>	1.5	1	1



## 1.4 LA LEUCINOSE OU MALADIE DU SIROP D'ÉRABLE (MSUD)

**L'ANOMALIE :** La leucinose est causée par le déficit du complexe enzymatique responsable de la première étape du catabolisme des acides aminés ramifiés (Leucine, Isoleucine et Valine) catalysée par l' $\alpha$ -cétodécarboxylase. Le diagnostic repose sur l'augmentation de ces 3 acides aminés dans le sang, accompagnée de la présence anormale de l'allo-isoleucine. Les métabolites éliminés dans l'urine donnent une odeur caractéristique qui a valu à la maladie le nom de « maladie du sirop d'érable ». Le diagnostic est confirmé par l'analyse moléculaire de 3 des gènes impliqués dans la constitution du complexe enzymatique. La maladie est transmise selon le mode autosomique récessif

**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 par des troubles du tonus et de la conscience, des difficultés d'alimentation, des vomissements et une détérioration neurologique. Sans traitement, l'état clinique tend vers un coma profond et la mort du nourrisson.

La forme subaigüe débute un peu plus tardivement, avec une évolution également sévère, caractérisée par une hypotonie majeure et une atrophie cérébrale.

Il existe encore 2 autres formes, à présentation un peu moins sévère, pouvant subvenir à tout âge.

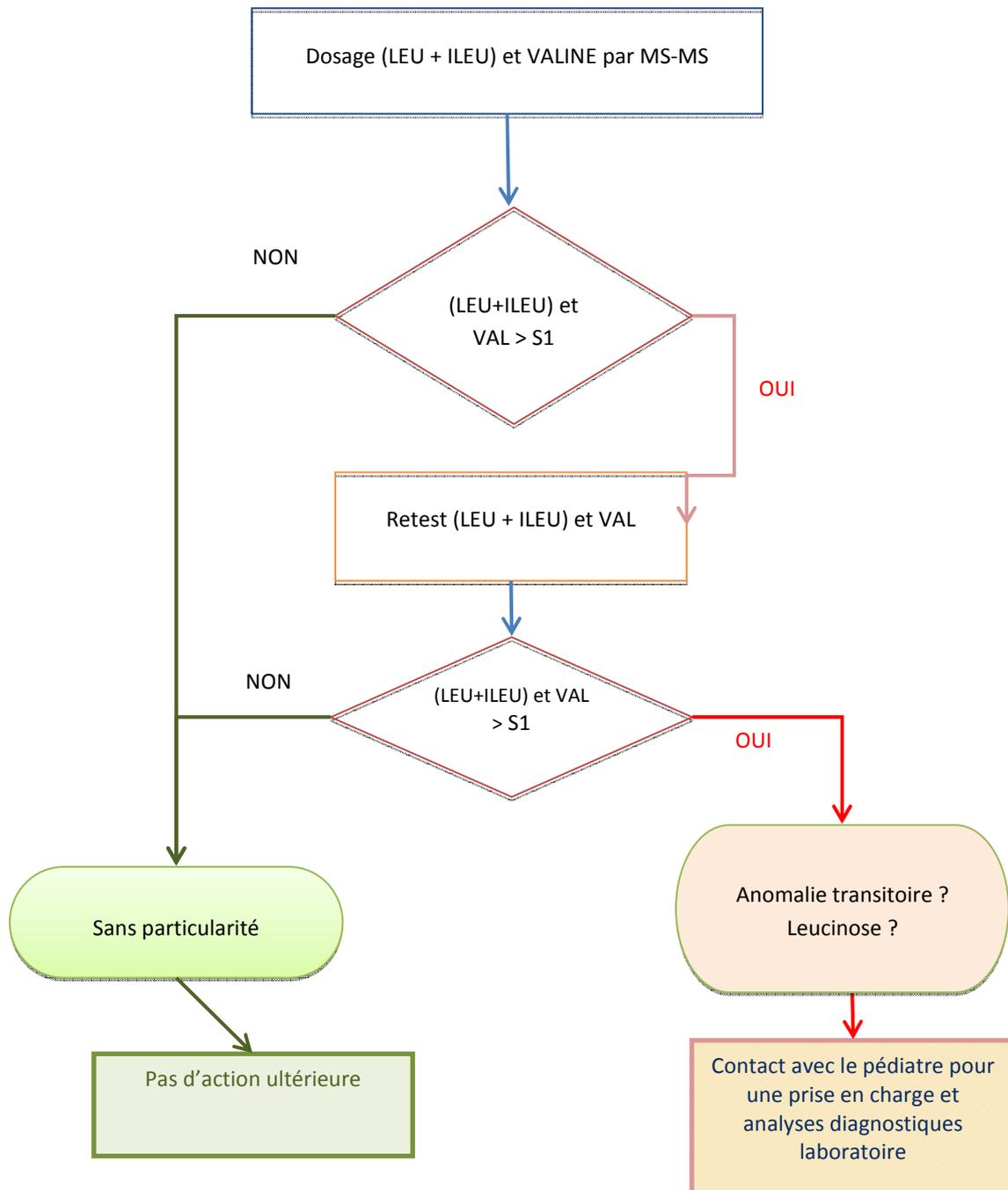
**LE TRAITEMENT :** Le traitement d'urgence de la forme aigüe consiste en un régime alimentaire hypercalorique sans acides aminés ramifiés, et si nécessaire une hémodialyse. Le traitement au long cours consiste en la mise en place d'un régime alimentaire strict qui consiste à limiter les apports exogènes de protéines, et à supplémente par un mélange d'acides aminés sans leucine, isoleucine et valine.

**LE DÉPISTAGE :** Il est basé sur la mesure du taux de leucine et isoleucine ainsi que de valine. Le dosage est réalisé par spectrométrie de masse en tandem. Les 2 acides aminés, leucine et isoleucine ayant la même masse molaire, ils ne peuvent être distingués par cette méthode, et c'est la somme des 2 composés que l'on mesure. L'arbre décisionnel est décrit dans la figure ci-dessous.

Le tableau ci-dessous résume les normes de la population obtenues dans chaque centre en fonction de l'appareillage utilisé. La valeur seuil commune est définie au percentile 99.5

Leucine+Isoleucine ( $\mu\text{M/L}$ )	UCL	ULB	ULG
MS-MS	Quatro micro	TQ 3200	TQ 5500
Centile 0.01	94	62	128
Centile 0.50	165	138.2	205
Centile 0.99	299	260.2	330
S1 (centile 0.995)	331	281.7	337

Valine ( $\mu\text{M/L}$ )	UCL	ULB	ULG
MS-MS	Quatro micro	TQ 3200	TQ 5500
Centile 0.01	97	105.6	72
Centile 0.50	175	177.2	120
Centile 0.99	330	301.7	193
S1 (centile 0.995)	357	353.0	200



## 1.5 L' HOMOCYSTINURIE

**L'ANOMALIE :** L'homocystinurie classique par déficit en cystathionine bêta 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. Les deux autres cofacteurs impliqués dans la voie de reméthylation de la méthionine sont la vitamine B12 et l'acide folique. Le diagnostic clinique du déficit en CbS est confirmé par l'analyse des acides aminés sanguins (incluant le dosage de l'homocystéine totale), par l'évaluation de l'activité enzymatique de CbS ou par la recherche des mutations de CBS. Si la maladie est diagnostiquée chez un nouveau-né, comme elle devrait idéalement l'être, le but du traitement est 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.

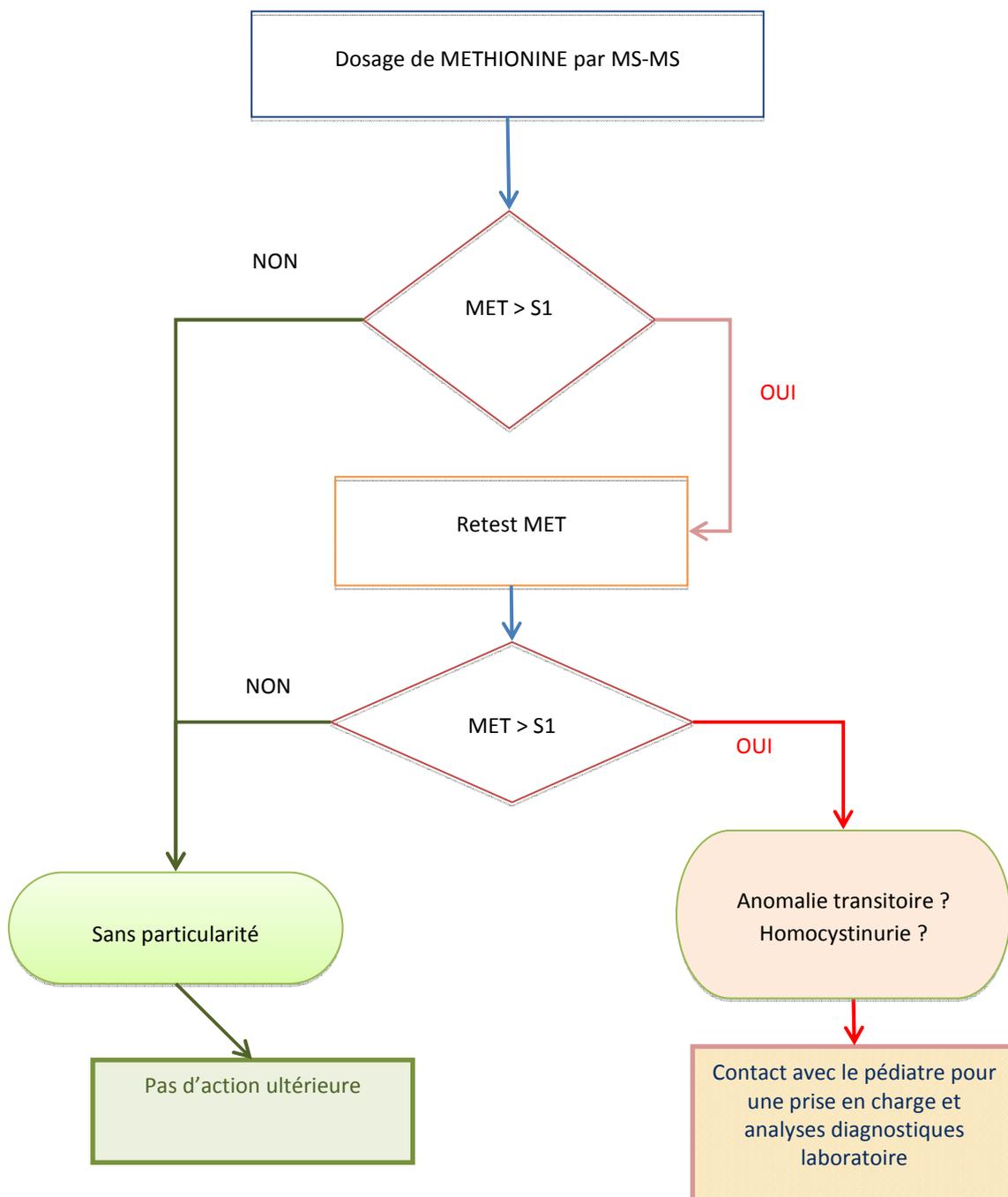
**LA MALADIE :** Les patients ne présentent aucun signe à la naissance. Sans traitement, la maladie est progressive. Les anomalies oculaires incluent une ectopie du cristallin (85% des cas) avec une forte myopie. Les anomalies squelettiques incluent un genu valgum et un pied creux, ainsi qu'une dolichosténomélie, un pectus excavatum ou carinatum, une cyphose ou une scoliose et une ostéoporose. Les thromboses, touchant les grosses 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 :** Il y a actuellement trois modalités de traitement reconnues. Pour les personnes sensibles à la pyridoxine, le traitement inclut de la pyridoxine à doses pharmacologiques associée à des suppléments en acide folique et en vitamine B12. Chez les personnes ne répondant pas à la pyridoxine, le traitement recommandé est un régime pauvre en méthionine et enrichi en cystine, combiné avec des suppléments en pyridoxine, acide folique et vitamine B12. La bêtaïne anhydre agit comme un donneur de groupe méthyle et peut permettre de diminuer les taux d'homocystéine chez ces malades. Elle peut être utilisée en complément du régime. Elle a obtenu une autorisation européenne de mise sur le marché en tant que médicament orphelin pour le traitement de l'homocystinurie en 2007.

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

Le tableau ci-dessous résume les normes de populations obtenues dans chaque centre en fonction de l'appareillage utilisé. La valeur seuil commune est définie au percentile 99.5

Methionine (µM/L)	UCL	ULB	ULG
MS-MS	Quatro micro	TQ 3200	TQ 5500
Centile 0.01	8	7.7	11.7
Centile 0.50	17.8	19.6	20.2
Centile 0.99	35.9	48.6	38.5
S1	38.7	60.8	42.3 (centile 0.995)



## 1.6 LES GALACTOSÉMIES

**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 dépisté. Il existe également 2 autres formes de galactosémie, les déficiences en galactokinase et en UDP-galactose épimérase (GALE), beaucoup plus rares. Ces maladies ont un mode de transmission autosomique récessif, les gènes impliqués étant respectivement GALT, GALK1 et GALE.

**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.

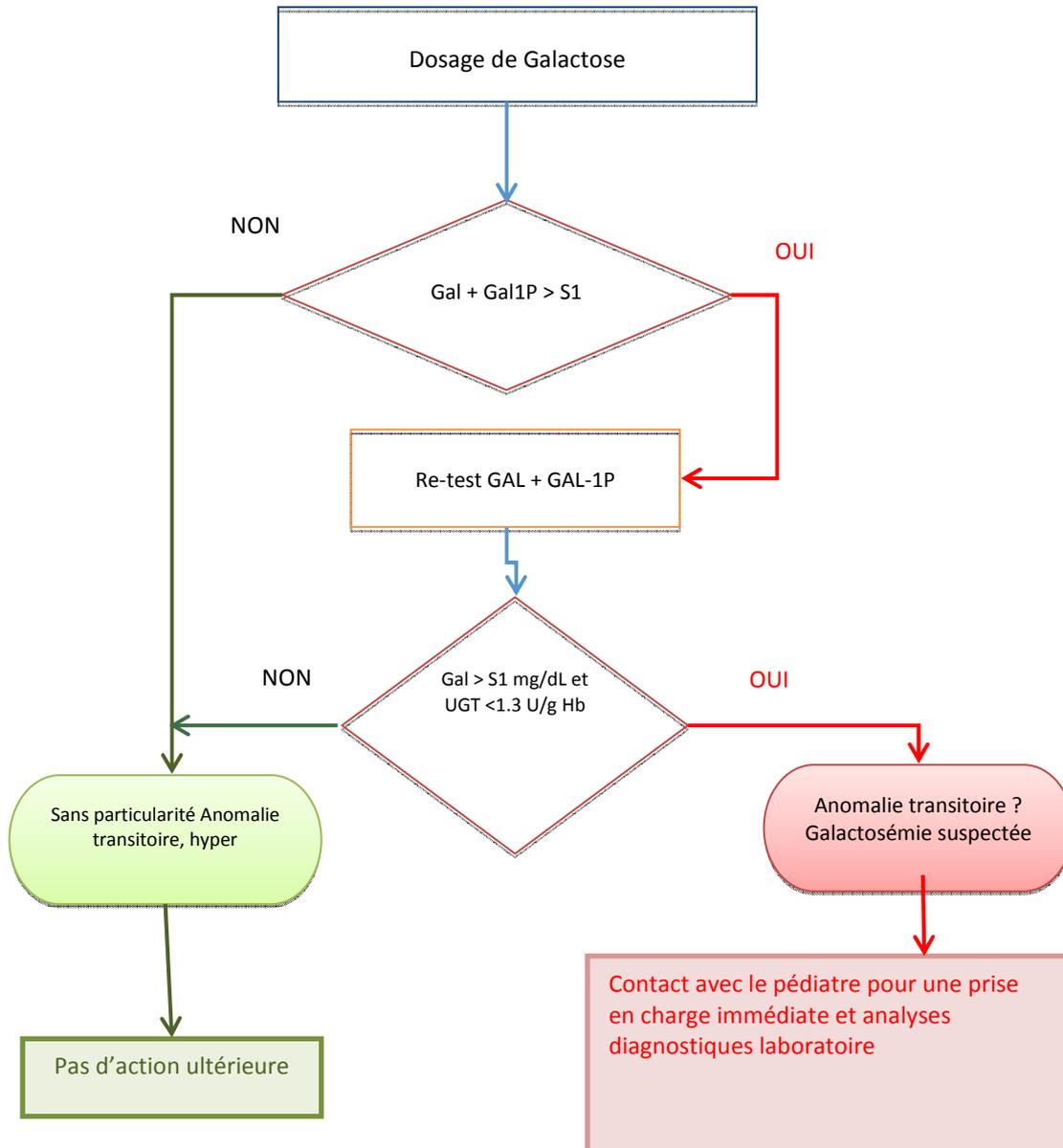
**LA MALADIE :** La galactosémie classique est une maladie métabolique sévère à risque vital et qui se manifeste dès l'ingestion de lait par des difficultés alimentaires, une léthargie et une atteinte hépatique et rénale sévère. Une cataracte apparaît en quelques jours ou semaines. A plus long terme, des difficultés d'apprentissage, une insuffisance ovarienne chez les filles peuvent apparaître. Les déficits partiels ont une présentation clinique beaucoup moins sévère, et peuvent rester asymptomatiques. Le déficit en galactokinase est responsable de cataracte isolée. Le déficit en UDP-galactose épimérase se manifeste par un tableau clinique variable ressemblant à la galactosémie classique dans sa forme la plus sévère.

**LE TRAITEMENT :** Le traitement repose essentiellement sur le régime d'exclusion 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 des difficultés d'apprentissage et des désordres hormonaux. Un suivi s'impose et porte sur le développement cognitif et moteur, et la fonction gonadique. 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 de l'activité GALT doit être effectuée en vue d'exclure la galactosémie classique. L'arbre décisionnel est décrit dans la figure ci-dessous.

Le tableau ci-dessous reprend les normes utilisées dans chaque centre.

Galactose total (mg/dL)	UCL	ULB	ULG
Trousse	Biorad	Bactérie/TQ4000	Home made
S1	10	10	22.7



## 1.7 DÉFICIT EN ACYL-COA DÉSHYDROGÉNASE DES ACIDES GRAS À CHAÎNE MOYENNE (MCAD)

**L'ANOMALIE** : Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne Le déficit en MCAD (medium chain acyl-CoA dehydrogenase [MCAD] deficiency) est une maladie autosomique récessive causée par des mutations dans le gène qui code pour l'enzyme MCAD. Cette enzyme intervient dans la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras, phénomène 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 bêta-oxydation mitochondriale des acides gras. Ce déficit se caractérise par une accumulation d'acides gras à chaîne moyenne qui seront, par la suite, métabolisés sous forme d'acylcarnitines. Ces métabolites seront détectables dans différents milieux biologiques par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (urine – bile) et par MS/MS (sang)

**L'INCIDENCE** : L'incidence à la naissance du déficit en MCAD varie de 1 sur 10.000 à 1 sur 27.000 parmi les populations caucasiennes.

**LA MALADIE** : Cliniquement, ce déficit se caractérise par des symptômes aigus avec hypoglycémie et acidose métabolique lors d'un jeûne prolongé ou d'un stress (exercice, maladie, infection). Les crises de décompensation métabolique graves peuvent progresser vers une encéphalopathie aiguë, un coma et le décès. Des séquelles neurologiques graves sont relativement fréquentes. Les signes et symptômes sont très variables. Les formes les moins graves se limitent à des manifestations d'hypotonie, de léthargie et de vomissements, et correspondent à des accidents de décompensation métabolique aiguë sans séquelle. Des présentations plus tardives, jusqu'à l'âge de jeune adulte, sont observées. La majorité des cas symptomatiques présentent des signes de la maladie entre l'âge de 3 mois et de 3 ans. Cependant la maladie peut aussi se manifester plus précocement chez le nouveau-né. Selon certains auteurs, entre le tiers et le quart des personnes atteintes de déficit en MCAD demeureraient asymptomatiques toute leur vie. 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. 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.

**LE TRAITEMENT** : Les épisodes aigus doivent être traités en urgence par une perfusion intraveineuse de glucose afin de rétablir l'équilibre métabolique. La prise en charge à long terme, qui vise à minimiser les risques du jeûne, implique des prises fréquentes de nourriture, surtout dans les premiers mois de vie. Le régime est essentiellement normal, en évitant toutefois des apports élevés en graisse. Pendant la petite enfance, une hospitalisation est conseillée en cas de maladie intercurrente. Les mesures de précautions à prendre deviennent moins strictes avec l'âge. Ainsi, à l'âge adulte, un jeûne de 24 heures ou plus n'entraînera généralement pas de conséquences. Les patients atteints de déficit en MCAD sont souvent traités par des suppléments de carnitine.

**LE DÉPISTAGE** : La MS/MS est la seule technique permettant de dépister le déficit en MCAD. Le dépistage par MS/MS est basé sur la mesure de l'actoacylcarnitine (C8), tantôt seul, tantôt en association avec d'autres acylcarnitines ou leurs ratios.

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

**L'ANOMALIE** : L'acidurie glutarique de type II, encore appelée déficit multiple acylCo-A déshydrogénase (MAD), autosomique récessive, rare, peut se révéler en période néonatale ou dans l'enfance. Ce déficit multiple est lié à une anomalie de l'électron transfert flavo protéine (ETF) ou de l'électron transfert flavo protéine déshydrogénase (ETFDH) ; ces déficits touchent non seulement la bêta oxydation des acides gras mais aussi l'oxydation des acides aminés ramifiés de la lysine et de l'acide glutarique.

**L'INCIDENCE** : elle est estimée à 1/250.000 nouveau-nés.

**LA MALADIE** : Il y a plusieurs présentations :

- forme néonatale avec malformations congénitales : dysmorphie faciale (hypertélorisme, front bombé), reins polykystiques

- forme néonatale sans anomalies congénitales : hypoglycémie et acidose métabolique sans cétose, acidose lactique

- forme tardive (déficit partiel) : crises d'hypoglycémie avec cétose, stéatose hépatique, hépatomégalie, urines avec une odeur « de pieds », myopathie (inclusions de gouttelettes lipidiques à la biopsie), parfois cardiomyopathie.

**LE TRAITEMENT** : il consiste à combattre en premier lieu l'acidose, l'hypoglycémie et la déshydratation. Le patient reçoit des doses de riboflavine allant de 100 à 300 mgr / jour ainsi que de la carnitine.

**LE DÉPISTAGE** : Le dépistage se fait par analyse du profil des acylcarnitines en C4, C5, C6, C8, C10, C12, C14 et C16 mesurés par MS-MS uniquement.

## 1.9 DÉFICIT EN ACYL-COA DÉSHYDROGÉNASE DES ACIDES GRAS À TRÈS LONGUE CHAÎNE (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 chaîne longue, transmise sur le mode autosomique récessif. La VLCAD est une enzyme de la membrane mitochondriale interne.

**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 hypocétosique, souvent associés à une cardiopathie 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.

**LE TRAITEMENT** : Le traitement repose sur la perfusion de glucose, un apport calorique sous forme de triglycérides à chaîne moyenne, afin de freiner la lipolyse, et une supplémentation en carnitine. 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 DÉPISTAGE** : Le dépistage se fait par analyse du profil des acylcarnitines et des acides gras à chaîne longue (C14 :1) par la technique de MS-MS.

### 1.10 L'ACIDÉMIE MÉTHYLMALONIQUE (MMA)

**L'ANOMALIE** : l'acidurie méthylmalonique isolée, vitamine B12 résistante, de transmission récessive autosomique, est liée à un déficit en méthylmalonyl-CoA-mutase, enzyme commune au catabolisme de la valine, isoleucine, méthionine et thréonine qui transforme le méthylmalonate en succinate.

**L'INCIDENCE** : elle est de 1/75.000 nouveau-nés.

**LA MALADIE** : La maladie s'exprime le plus souvent dans la période néonatale par des comas acidocétosiques avec déshydratation, hyperammoniémie et leucothrombopénie. Une forme subaigüe s'exprime dans la petite enfance par des vomissements, une hypotonie, un retard de croissance staturo-pondérale et psychomoteur. Une forme tardive se présente comme des comas acidocétosiques récurrents. Les complications sont le retard psychomoteur et de croissance, les pancréatites, le développement d'une néphropathie glomérulo-interstitielle et l'atteinte aiguë des noyaux gris centraux avec syndromes extrapyramidaux.

**LE TRAITEMENT** : Le traitement consiste en un régime hypoprotidique sévère à poursuivre à vie, associé à la carnitine 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 uniquement en mesurant l'élévation de la C3-carnitine et à l'aide de rapports entre différentes acylcarnitines.

### 1.11 L'ACIDÉMIE PROPIONIQUE (PA)

**L'ANOMALIE** : L'acidémie propionique est liée à un déficit en propionyl-CoA-carboxylase due à des mutations portant sur les gènes des deux sous-unités alpha ou bêta. L'acidémie propionique est une affection transmise sur le mode récessif autosomique.

**L'INCIDENCE** : elle est de 1/125.000 nouveau-nés.

**LA MALADIE** : Cliniquement, la maladie est proche de l'acidurie méthylmalonique, débute le plus souvent en période néonatale par un coma acidocétosique avec hyperammoniémie, leucothrombopénie et convulsions. 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 myocardiopathies 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. Certaines formes très sévères ont bénéficié d'une transplantation hépatique.

**LE DÉPISTAGE** : Le dépistage néonatal est réalisé par MS-MS uniquement en mesurant l'élévation de la C3-carnitine et à l'aide de rapports entre différentes acylcarnitines.

### 1.12 L'ACIDURIE GLUTARIQUE DE TYPE I (GA I)

**L'ANOMALIE** : Le déficit en glutaryl-Coenzyme A (CoA) déshydrogénase est une maladie neurométabolique de transmission autosomique récessive, due à des mutations sur le gène codant pour la glutaryl-CoA déshydrogénase. La glutaryl-CoA déshydrogénase est une enzyme mitochondriale qui intervient dans la voie catabolique du tryptophane et de la lysine. Le déficit en cet enzyme entraîne une accumulation d'acide

glutarique dans les tissus et liquides 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.

**L' INCIDENCE** : Elle est estimée à 1 sur 50.000 nouveau-nés caucasiens.

**LA MALADIE** : Sur le plan clinique, elle est caractérisée par une neuropathie, avec de façon exceptionnelle, une symptomatologie métabolique classique, comme l'hypoglycémie ou l'acidose. Au cours d'une période de vulnérabilité pendant laquelle le cerveau se développe, généralement entre l'âge de 6 et 12 mois, une encéphalopathie aiguë provoque des lésions striatales bilatérales entraînant des mouvements anormaux graves, par exemple, une dyskinésie et une dystonie. La phase précédant l'encéphalopathie ne présente pas de particularités mais, le plus souvent, une macrocéphalie apparaît progressivement.

**LE TRAITEMENT** : Après la détection présymptomatique, un traitement alimentaire adapté (régime pauvre en protéines, dépourvu de lysine) et un apport complémentaire en carnitine peuvent être prescrits de manière précoce, et les maladies intercurrentes traitées rapidement. Ce traitement permet d'empêcher les lésions neuronales aiguës chez la plupart des enfants atteints.

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

### 1.13 L'ACIDÉMIE ISOVALÉRIQUE (IVA)

**L'ANOMALIE** : l'acidémie isovalérique est due à un déficit en isovaléryl CoA déshydrogénase affectant le métabolisme de la leucine. La maladie se transmet sur le mode autosomique récessif.

**L' INCIDENCE** : La prévalence estimée en Europe est de 1/100.000.

**LA MALADIE** : Les nouveau-nés peuvent présenter dès les premiers jours des vomissements, unedéshydratation, un coma et des mouvements anormaux. Les patients présentent une odeur désagréable caractéristique (« odeur de pieds ») pendant les crises aiguës. Les examens biologiques montrent une acidose métabolique avec cétose, hyperammoniémie, leuconéutropénie, thrombopénie, hypocalcémie.

**LE TRAITEMENT** : traitement est fondé sur une restriction modérée des protéines 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.

### ARBRE DÉCISIONNEL APPLIQUÉ AU DÉPISTAGE DES ANOMALIES DE L'OXYDATION DES ACIDES GRAS ET DES ACIDÉMIES ORGANIQUES LIÉES AU PROFIL DES ACYLCARNITINES

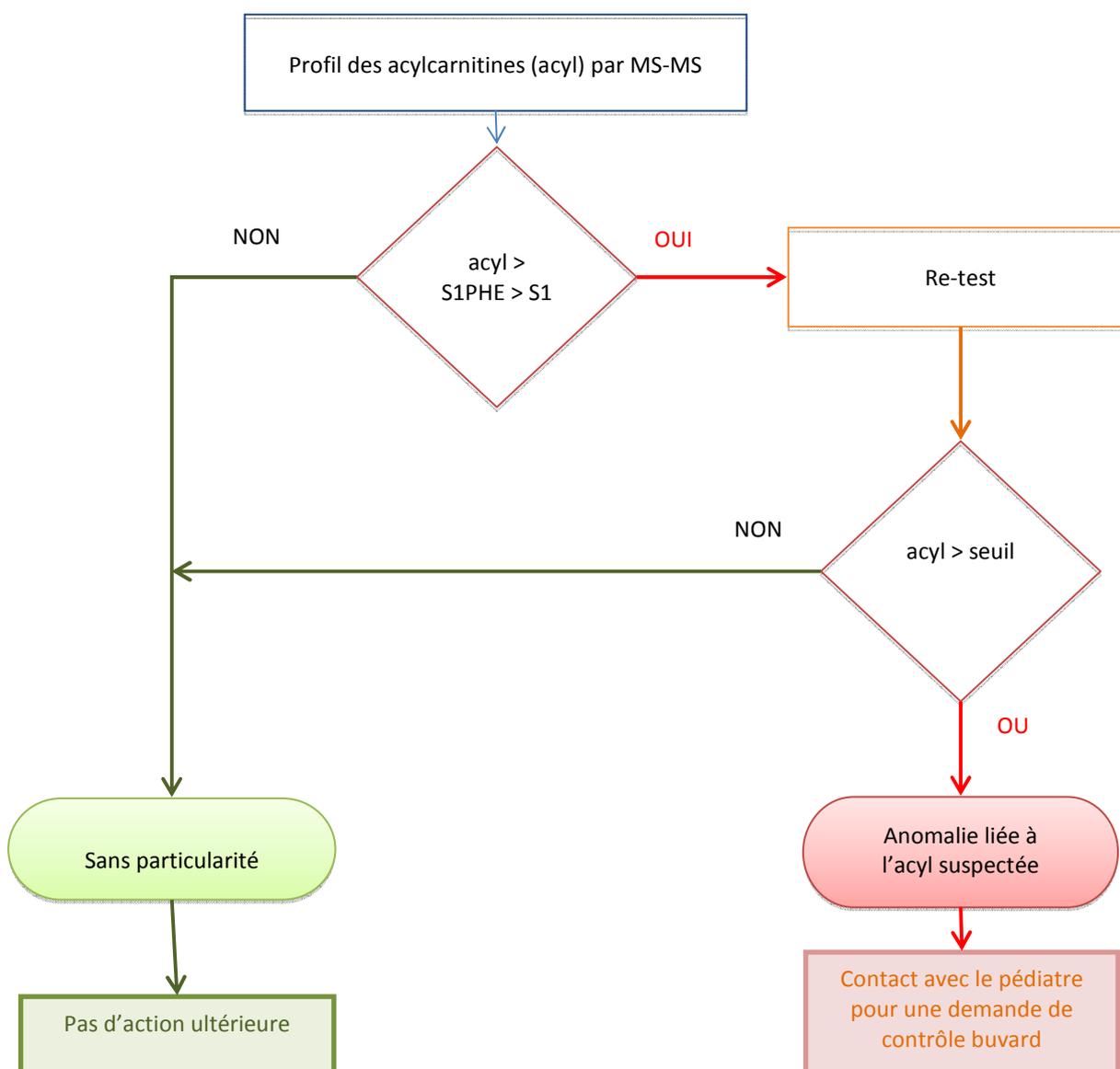
La technologie MS-MS appliquée au dépistage des aminoacidopathies fournit dans la foulée le profil des acylcarnitines qui sont les marqueurs biochimiques de ces troubles. Sur base des recommandations internationales la FWB a définis les marqueurs d'intérêts. Ci-dessous 2 tableaux indiquent les métabolites acylcarnitines quantifiées.

Acidémies organiques	Métabolite recherché
MMA	C3
PA	C3
GA I	C5-DC
IVA	C5

Anomalie de l'oxydation des acides gras	Métabolites recherchés
MCAD	<b>C8</b> C6 C10 C10 :1
MAD	<b>C4 C5</b> C6 C8 C10 C12 C14 C16
VLCAD	<b>C14 :1</b> C14 :2 C14

A l'analyse des tableaux 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.

Dès lors, l'arbre décisionnel est le suivant :



Pour chaque marqueur un seuil est défini. Selon la méthodologie pré-analytique, l'appareillage et l'âge du NN dépisté, la valeur seuil brute peut être variable d'un centre à l'autre. Dès lors, l'expression en centile est plus judicieuse et permet une unification des stratégies de rappel. Pour un seuil fixé au centile **0.995** les valeurs brutes de cut-off pour chaque centre sont détaillées dans le tableau ci-dessous.

Acylarnitine ( $\mu\text{M/L}$ )	UCL	ULB	ULG
<b>C3</b>	5	6.71	4.35
<b>C4</b>	1.04	1.48	0.84
<b>C5</b>	0.44	0.54	0.85
<b>C5-DC</b>	0.2	0.21	0.56
<b>C6</b>	0.44	0.44	0.28
<b>C8</b>	0.28	0.35	0.30
<b>C10</b>	0.49	0.47	0.33
<b>C10 :1</b>	0.33	0.30	0.27
<b>C12</b>	0.75	0.47	0.37
<b>C14</b>	0.71	0.81	0.59
<b>C14 :1</b>	0.48	0.39	0.27
<b>C14 :2</b>	0.12	0.08	0.11
<b>C16</b>	6.9	9.27	6.06

## CHAPITRE 2. MODALITÉS OPÉRATOIRES STANDARD

Hormis la situation des prématurés, des oublis, des refus traités au chapitre des modalités spécifiques, le déroulement des opérations est résumé dans le tableau ci-dessous. La colonne gauche indique l'opérateur qui a en charge l'action décrite dans la colonne du milieu. Le timing ou la fourchette durant laquelle l'action se déroule conformément à l'arrêté du gouvernement de la Communauté française du 27/05/2009 est indiqué dans la colonne de droite. Les lignes en gras indiquent les actions liées à une suspicion d'anomalies sévères. Celles en italique concernent les valeurs anormales intermédiaires pour lesquelles un test de contrôle dit « retest » est recommandé selon les arbres décisionnels spécifiques (en général, ceci correspond au seuil 2 lorsqu'il existe).

opérateur	action	jour
Maternité, sage-femme	naissance	J0
Maternité, sage-femme	Test Guthrie – notification de refus	J prel. = J3 à J5
Poste, navette privée	Transport carton prélèvement	J prel. + 4j maximum = J recept.
Centre de dépistage agréé	Réception – réalisation tests biochimiques	J recept. + 3 = j résultats.
<b>Centre de dépistage agréé</b>	<b>Contact immédiat, oral + écrit au médecin référent ou, à défaut, au médecin de liaison ou à son remplaçant, pour tout résultat positif sévère selon les arbres décisionnels.</b>	<b>J résultats.</b>
<b>Médecin référent</b>	<b>Prise en charge</b>	<b>J résultats + 1</b>
<i>Centre de dépistage agréé</i>	<i>Contact écrit au médecin référent ou, à défaut au médecin de liaison pour toute valeur anormale intermédiaire selon les arbres décisionnels. voir annexe 2</i>	<i>J résultats. + 3 = j appel-retest.</i>
<i>Maternité (médecin de liaison ou sage-femme de liaison)</i>	<i>Réception demande retest, contact famille selon procédure et test de contrôle. voir annexe 2</i>	<i>J appel-retest + 7 = j retest</i>
Centre de dépistage agréé	Envoi listing identification vers la maternité (médecin ou sage-femme de liaison) pour vérification (recherche des oublis ou sortie précoce) Voir annexe 3	1 x par semaine
<i>Maternité (sage-femme de liaison)</i>	<i>Renvoi du listing complété et, le cas échéant, application procédure pour tester les manquants Voir annexe 1</i>	<i>1 x par semaine</i>
<i>Centre de dépistage agréé</i>	<i>Réception et réalisation retest et communication du résultat au médecin référent ou à défaut, au médecin de liaison.</i>	<i>J retest + 2 jours</i>
Centre de dépistage agréé	Envoi listing des résultats vers maternité (sage-femme de liaison).	1 x mois
Centre de dépistage agréé	Rapport annuel d'activité – indicateurs globaux et spécifiques.	1 x an

## CHAPITRE 3. MODALITÉS OPÉRATOIRES SPÉCIFIQUES

Dans un document de synthèse NBS03A publié en 2009 par la « Clinical and laboratory standards institute », le cas de nouveau-nés prématurés, de petit poids ou atteints de pathologies diverses est étudié. 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.

- 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 une élévation du taux de C3 carnitine.
- Une atteinte hépatique provoquera une élévation du taux des acylcarnitines.

### 3.2. PRÉMATURITÉ ET BÉBÉ PRIS EN CHARGE PAR UN CENTRE NÉONATAL

Environ 12 % des nouveaux 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 trois phases résumées dans le tableau ci-dessous.

Timing	avantages	désavantages
<b>A l'admission au CNN ou J0</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Fournit une ligne de base des acides aminés et acylcarnitines</li><li>- Avant 48 h de vie, les nouveaux nés sont en états cataboliques donc détection des FAO accrue</li><li>- Pas d'oubli dans la procédure de dépistage.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Faux positifs pour la TSH</li></ul>
<b>Entre 48 et 72 heures de vie (J2 à J3)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Résultats corrects pour l'hypothyroïdie congénitale sévère.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Profil des acylcarnitines perturbé par l'alimentation parentérale</li><li>- Anomalies FAO peuvent être masquées.</li></ul>
<b>A la sortie ou à J28</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Fonction thyroïdienne à maturité.</li><li>- Statut nutritionnel normalisé. Profil des acides aminés et acylcarnitines naturels du nouveau né.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Diminution du pouvoir prédictif de certains marqueurs.</li></ul>

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

situation	Meilleure fenêtre pour le retest
<b>Transfusion</b>	120 jours après la transfusion
<b>Post alimentation parentérale</b>	48 à 72 heures après la fin
<b>Post supplémentation en carnitine</b>	4 jours
<b>Post MCT supplémentation</b>	1 jour
<b>Post médication</b>	3 fois la durée de demi-vie du médicament

### 3.3. DÉPISTAGES TARDIFS

Dans certains cas, le dépistage n'a pu être réalisé dans le délai prévu chez un nouveau-né. Pour autant que le centre de dépistage en soit informé, une procédure de rattrapage est initiée. Si le prélèvement n'est pas réalisé correctement et est inexploitable, la procédure décrite à l'annexe 1 devra être appliquée.

## CHAPITRE 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 le modèle figure à l'annexe 4) 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 : LAYOUT

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 (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. Le layout est repris en annexe 3.

### 4.3. RÉCAPITULATIF DU PROTOCOLE DE PRÉLÈVEMENT

Il est essentiel que le prélèvement sanguin au talon ou à la veine soit de qualité irréprochable. Tout défaut entraîne une diminution de la performance analytique du test biochimique et, par voie de conséquence, une dérive vers une fausse positivité ou, plus grave, vers une fausse négativité du dépistage. Dans l'annexe 5, une copie de la procédure de prélèvement enregistrée dans le manuel de qualité du centre de dépistage est reprise à titre d'information, voire de formation à l'adresse du personnel soignant.

## CHAPITRE 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. Quels sont-ils ?

- Le nombre total de naissances. Ce chiffre sera calculé sur base des données issues des maternités.
- Le nombre de refus collectés. Il sera calculé sur base des notifications de refus enregistrées par les maternités.
- Le nombre de tests effectués sera calculé sur base des données fournies par les centres de dépistage
- L'âge au prélèvement pour 90 % des BB, chiffre fournis par les centres de dépistage.
- La proportion des BB testés < 120 heures (5 jours) de vie. Chiffre calculé sur base des données des centres de dépistage.
- La proportion des BB testés < 168 heures (7jours) de vie. Chiffre calculé sur base des données des centres de dépistage.
- Nombre de tests de contrôle effectués. Chiffre calculé sur base des données des centres de dépistage.
- Délai écoulé entre le test de dépistage et le contrôle pour 90% des BB. Chiffre calculé sur base des données des centres de dépistage.
- Âge au moment de la notification au médecin référent pour la prise en charge. Chiffre calculé sur base des données des centres de dépistage.
- Historique des perdus de vue. Données fournies par les centres de dépistage et les maternités.

## ANNEXE 1 : FORMULAIRE DE CONTACT POUR RATTRAPAGE

## Programme de dépistage néonatal des anomalies métaboliques

## Procédure de rattrapage pour les tests non effectués et les prélèvements inexploitable

1. Le laboratoire de dépistage prend contact avec la maternité (sage-femme de liaison)
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 TMS de liaison de l'ONE.
4. La TMS de liaison de l'ONE avertit la TMS de secteur qui prend les mesures qui lui sont familières pour entrer en contact avec la famille.

Nom et prénom de l'enfant : .....

Date de naissance : .....

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 au 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.

## ANNEXE 2 : FORMULAIRE DE CONTRÔLE DES VALEURS ANORMALES INTERMÉDIAIRES

### Programme de dépistage néonatal des anomalies métaboliques

#### 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 TMS de liaison de l'ONE.
4. La TMS de liaison de l'ONE avertit la TMS 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 TMS de secteur informe rapidement en retour le médecin de liaison de la maternité.

Nom et prénom de l'enfant : .....

Date de naissance : .....

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 supérieure à la moyenne. 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.



ANNEXE 4 : FICHE SIGNALÉTIQUE DES MATERNITÉS

Programme de dépistage néonatal des anomalies métaboliques

Fiche signalétique pour chaque maternité en FWB ----- Année 2014

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 <b>médecin de liaison</b> pour le programme : .....
N° de téléphone : .....
GSM : .....
Adresse courriel : .....
Nom de la <b>sage-femme de liaison</b> pour le programme: .....
N° de téléphone : .....
GSM : .....
Adresse courriel : .....
Nom de l' <b>infirmière en Néonatalogie, de liaison</b> 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 comprendre toutes les informations suivantes :

- Nom du père.
- Nom de la mère.
- Prénom de l'enfant.
- Sexe (M ou F).
- Date de naissance au format jj/mm/aa (Jour/Mois/Année).
- Date de prélèvement au format jj/mm/aa (Jour/Mois/Année).
- Poids de naissance en grammes.
- Régime actuel (maternel, artificiel,...).
- Age gestationnel en nombre de semaines.
- Médication / Pathologie : antibiotiques, médicaments, ...
- Maternité / Médecin : identification du prescripteur.

**Remarque : le modèle de carte peut être légèrement différent du modèle ci-dessous.**

- **Dépistage** : tous les cercles doivent être remplis.
- **Contrôle** : 2 cercles minimum doivent être remplis.
- **Suivi** : 1 cercle minimum doit être rempli.

Numéro de la carte

Talon à détacher et à donner aux parents

## 1.2. Prélèvement de l'échantillon primaire

Le prélèvement de l'échantillon doit être effectué entre le 3<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour 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.

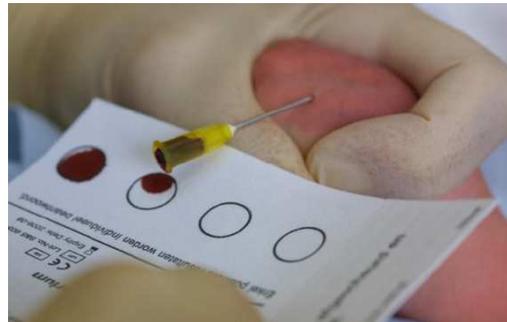
### 1.2.1. Prélèvement de sang veineux de la main

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. 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.

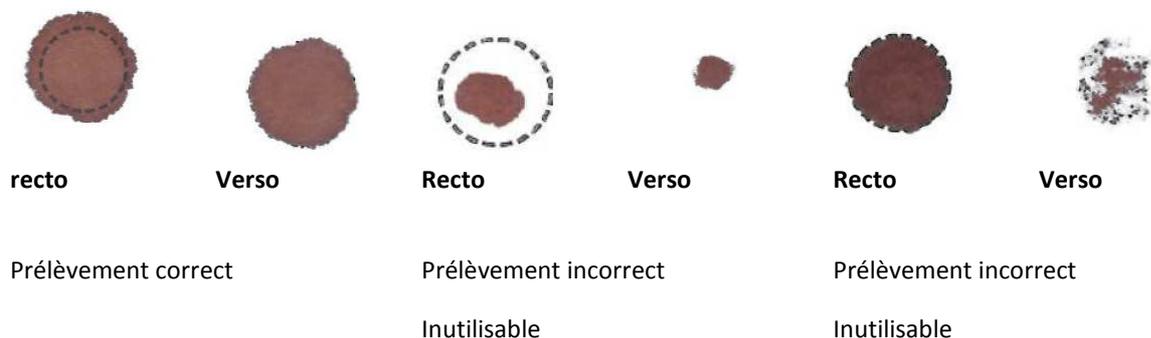


4. Laisser le sang monter dans l'aiguille et appliquer le sang sur les cercles du papier buvard.

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.



### Exemples de qualité d'échantillon



5. Remplir le nombre requis de cercles de sang.

Pour rappel :

- **Dépistage : tous les cercles doivent être remplis.**
- **Contrôle : 2 cercles minimum doivent être remplis.**
- **Suivi : 1 cercle minimum doit être rempli.**

6. Une fois le prélèvement effectué, utiliser une gaze stérile et appuyer légèrement sur la main du nourrisson afin de faire cesser l'écoulement de sang.

7. Laisser sécher à l'air l'échantillon pendant au moins 4 heures en position horizontale et à température ambiante, à l'abri de la lumière naturelle.

Ne pas chauffer l'échantillon sur un radiateur ou au four à micro-ondes afin d'accélérer le séchage.

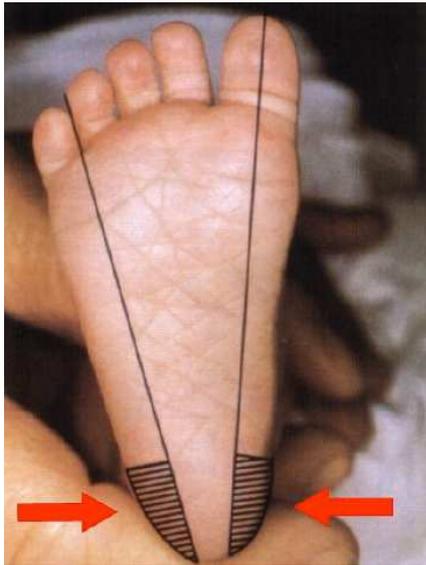


**Toute discordance au niveau de la manière de réaliser le prélèvement conduit à une procédure de prélèvement non conforme. La qualité des résultats d'analyse est directement liée à la qualité du prélèvement.**

#### 1.2.2. 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.

**Remarque : éviter d'utiliser de la crème anesthésiante sur la peau car celle-là 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. 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.

**Remarque : ne pas laisser la peau du nourrisson entrer en contact avec le papier buvard.**



**Exemples de qualité d'échantillon**

					
<b>recto</b>	<b>Verso</b>	<b>Recto</b>	<b>Verso</b>	<b>Recto</b>	<b>Verso</b>
<b>Prélèvement correct</b>		<b>Prélèvement incorrect</b>		<b>Prélèvement incorrect</b>	
		<b>Inutilisable</b>		<b>Inutilisable</b>	

8. Remplir le nombre requis de cercles de sang.

Pour rappel :

- **Dépistage : tous les cercles doivent être remplis.**
- **Contrôle : 2 cercles minimum doivent être remplis.**
- **Suivi : 1 cercle minimum doit être rempli.**

9. Une fois le prélèvement effectué, relever le pied de l'enfant. Utiliser une gaze stérile et appuyer légèrement sur le pied du nourrisson afin de faire cesser l'écoulement de sang.

10. Laisser sécher à l'air l'échantillon pendant au moins 4 heures en position horizontale et à température ambiante, à l'abri de la lumière naturelle.

Ne pas chauffer l'échantillon sur un radiateur ou au four à micro-ondes 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 de la lumière naturelle 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 de la lumière naturelle.

### **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 au moyen des enveloppes pré-imprimées. Si les enveloppes sont envoyées par la poste, il est nécessaire de les affranchir. Le transport des prélèvements s'effectue, à température ambiante, par courrier postal / navettes / télétube / ....

**Remarque : 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 touchent ceux d'un autre échantillon.**

**Ne pas placer les échantillons dans des sachets en plastique. L'envoi des échantillons implique l'acceptation du présent document.**

### 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

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 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 7 : LES PRINCIPES ETHIQUES

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-, ils 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 et, 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.

#### Situation particulière des tests de dépistage incluant une exploration génétique.

Dans les circonstances où, soit, des personnes, soit, des groupes de personnes sont plus exposés à un risque d'anomalies, il se peut que certaines actions de dépistage envisagent le recours à une exploration génétique pour affiner la présence ou l'absence d'anomalie.

Cette éventualité requiert la prise de dispositions additionnelles, préalablement à la mise en œuvre de ces tests, car ils ouvrent des champs d'exploration vastes ; ces dispositions visent à respecter la législation sur les droits du patient et celle relative à la protection de la vie privée.

Le lecteur intéressé pourra, pour compléter son information, trouver, entre autres, dans les travaux du Comité consultatif de bioéthique<sup>8</sup>, des références utiles.

---

<sup>8</sup> Avis n°25 du 17 novembre 2003 relatif à la durée de conservation des fiches de sang et la confidentialité des données concernant le dépistage des anomalies métaboliques

## ANNEXE 8 : DEPISTAGE VERSUS DIAGNOSTIC

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

L'intention ou la raison d'être d'un test (s) 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 :

	<u>Tests de dépistage</u>	<u>Tests de diagnostic</u>
<b>But</b>	Détecter des indicateurs de maladie potentielle.	Etablir l'existence ou l'absence de la maladie.
<b>Population visée</b>	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).
<b>Méthode</b>	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.
<b>Seuil de positivité pour le résultat</b>	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.
<b>Signification d'un résultat positif</b>	Evoque la suspicion d'une anomalie ; nécessite une/des épreuves de confirmation avant de conclure.	Fournit, pour la maladie recherchée, un diagnostic avec certitude.
<b>Coûts</b>	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 9 : ADRESSE 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 LIEGE  
Tél. : 04/366 76 95 et 96  
Fax : 04/366 84 74  
Mail : [genetique.humaine@chu.ulg.ac.be](mailto:genetique.humaine@chu.ulg.ac.be)  
Laboratoire de Biochimie génétique  
Roland Schoos, PhD : [roland.schoos@chu.ulg.ac.be](mailto:roland.schoos@chu.ulg.ac.be)  
François Boemer, Ph, PhD : [f.boemer@chu.ulg.ac.be](mailto:f.boemer@chu.ulg.ac.be)

### **UNIVERSITE LIBRE DE BRUXELLES – ULB**

Centre de dépistage néonatal de l'ULB  
Université Libre de Bruxelles  
Avenue J.J. Crocq, 15 (Bât V, FMRE)  
1020 BRUXELLES  
Tél. : 02 477 25 81  
Fax : 02 477 25 63  
Hilde Laeremans, PhD : [hilde.laeremans@chu-brugmann.be](mailto:hilde.laeremans@chu-brugmann.be)  
Philippe Goyens, MD, PhD.

### **Cliniques universitaires St Luc/UCL**

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](mailto:depistage-neonatal-saintluc@uclouvain.be)  
Sandrine Marie, PhD : [sandrine.marie@uclouvain.be](mailto:sandrine.marie@uclouvain.be)  
M. Françoise Vincent, MD, PhD : [mfrancoise.vincent@uclouvain.be](mailto:mfrancoise.vincent@uclouvain.be)

## ANNEXE 10 : ADRESSE DE L'ADMINISTRATION RESPONSABLE

### **Fédération Wallonie-Bruxelles**

Direction générale de la Santé  
Bld Léopold II 44  
1080 Bruxelles  
02/413.26.48  
[depistage.neonatal@cfwb.be](mailto:depistage.neonatal@cfwb.be)

## RÉFÉRENCES

- **EU Tender – Final draft 06/01/2012** (Peter Burgard<sup>1</sup>, Martina Cornel<sup>2</sup>, Francesco Di Filippo<sup>4</sup>, Gisela Haege<sup>1</sup>, Georg F. Hoffmann<sup>1</sup>, Martin Lindner<sup>1</sup>, J. Gerard Loeber<sup>3</sup>, Tessel Rigter<sup>2</sup>, Kathrin Rupp<sup>1</sup>, Domenica Taruscio<sup>4</sup>, Stephanie Weinreich<sup>2</sup> and Luciano Vittozzi<sup>4</sup>)  
Newborn screening in Europe. Expert opinion document  
[http://ec.europa.eu/eahc/documents/news/Report\\_NBS\\_Current\\_Practices\\_20120108\\_FINAL.pdf](http://ec.europa.eu/eahc/documents/news/Report_NBS_Current_Practices_20120108_FINAL.pdf)
- **HAS – 2009 France** (F.Hamers)  
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.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/cadrage\\_spectro\\_msms\\_vf\\_2009-12-22\\_14-50-22\\_231.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/cadrage_spectro_msms_vf_2009-12-22_14-50-22_231.pdf)
- **Administratie Gezondheidszorg Vlaamse Gemeenschap, 2012**  
DRAAIBOEK 2012: Vlaams bevolkingsonderzoek naar aangeboren aandoeningen bij pasgeborenen via een bloedstaal
- **J Inherit Metab Dis (2012) 35:603–611** (J. Gerard Loeber et al)  
Newborn screening programs in Europe; arguments and efforts regarding harmonization.  
Part 1 - From blood spot to screening result.
- **J Inherit Metab Dis (2012) 35:613–625** (Burgard et al)  
Newborn screening programmes in Europe ; arguments and efforts regarding harmonization.  
Part 2 – From screening laboratory results to treatment, follow-up and quality assurance
- **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* -  
<http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:180531&type=org&disposition=inline>  
<http://www.qqdkennisnet.nl/?file=9103&m=1341229990&action=file.download>
- **UK newborn screening program**  
[www.newbornbloodspot.screening.nhs.uk](http://www.newbornbloodspot.screening.nhs.uk)
- **UK National Screening Committee, Policy review process**  
Programme appraisal criteria  
<http://www.screening.nhs.uk/criteria>
- **Continuing Professional Development for Screening**  
Antenatal and New-born Screening e-learning  
<http://cpd.screening.nhs.uk/elearning>
- **UK Health Knowledge E-Learning**  
2c - Diagnosis and Screening Dr Murad RUF and Dr Oliver MORGAN  
<http://www.healthknowledge.org.uk/public-health-textbook/disease-causation-diagnostic/2c-diagnosis-screening>
- **Eur J Pediatr (2012) 171:935–940** (F.Votava et al)

Lessons learned from 5 years of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in the Czech Republic: 17-hydroxyprogesterone, genotypes, and screening performance

- **Nat. Rev. Endocrinol. 5, 490–498 (2009);** (P.C.White)  
Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia
- **VALUE IN HEALTH 15 (2012) 613 – 621** (S. K. Tiwana et al)  
Cost-Effectiveness of Expanded Newborn Screening in Texas
- **NBS03-A** (Miller J. et al)  
Newborn Screening for Preterm, Low Birth Weight, and Sick Newborns; Approved Guideline (CLI 2009)  
ISSN 0273-3099 vol.29 N°24
- **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  
<http://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

Editeur responsable : Dr Serge Carabin  
Dépôt légal : 2014/10.134/1

