



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



Partie II

Edition
2022





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 II : DETAILS PAR MALADIES

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
5. DÉPISTAGE D'ACIDURIES ORGANIQUES	57
5.1. L'acidurie méthylmalonique (MMA)	57
5.2. L'acidurie propionique (PA)	58
5.3. L'acidurie glutarique de type I (GA I)	58
5.4. L'acidurie isovalérique (IVA)	59
6. DÉPISTAGE NÉONATAL DE LA MUCOVISCIDOSE	62
7. DÉPISTAGE DU DÉFICIT EN BIOTINIDASE.....	65
8. DÉPISTAGE DE L'AMYOTROPHIE SPINALE	67
9 DÉPISTAGE DE LA DRÉPANOCYTOSE ET DES SYNDROMES DRÉPANOCYTAIRES.....	70

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 ectopie⁹, une athyréose¹⁰, une hypoplasie ou dyshormonogénèse¹¹. 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%.

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

10. Absence totale de tissu thyroïdien.

11. 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

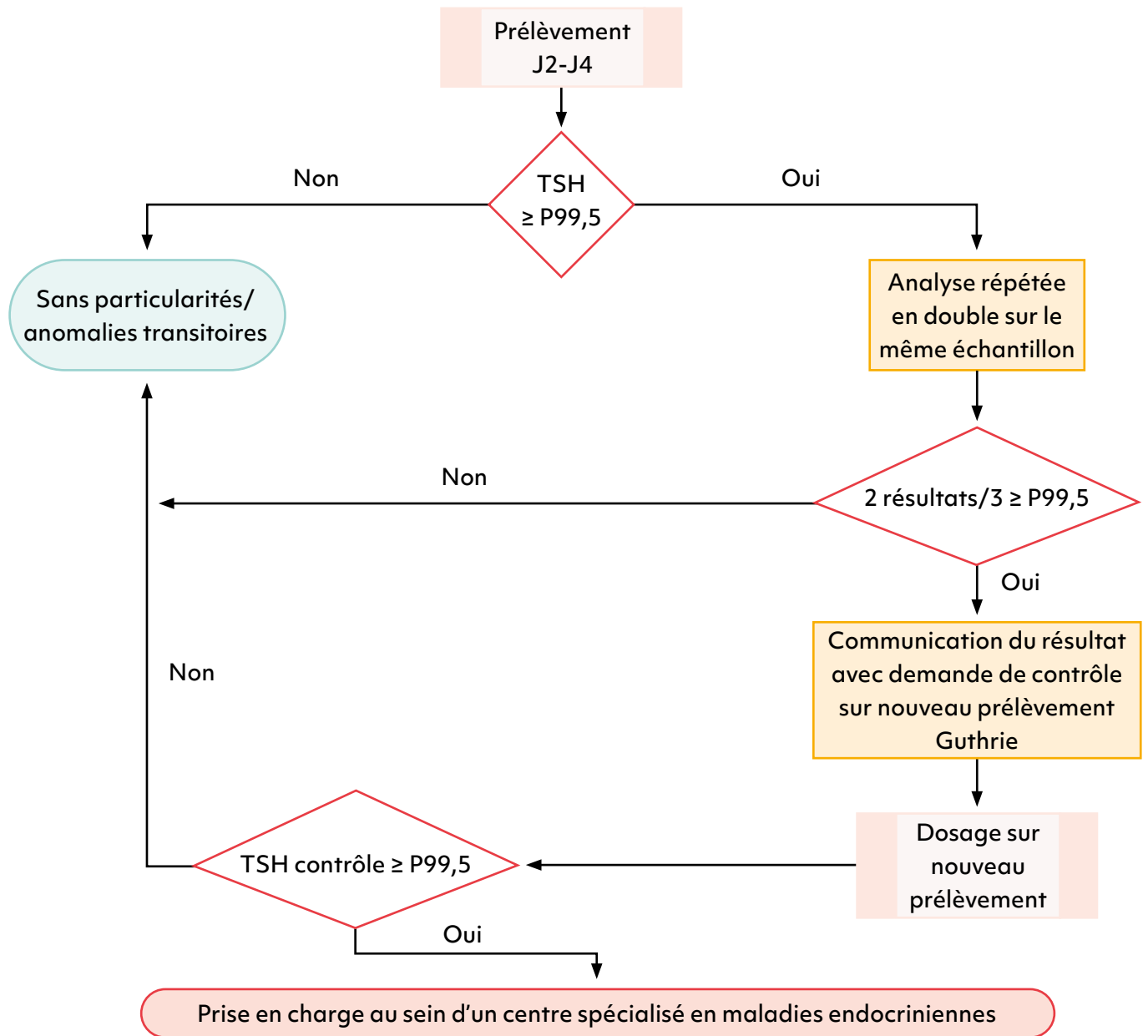
Lorsque l'hypothyroïdie congénitale est confirmée, un traitement de supplémentation par levothyroxine est mis en place rapidement. Ce traitement remplace intégralement les hormones thyroïdiennes manquantes. Son instauration avant le 15^{ème} jour, et à bonne posologie initiale ($> 10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$), 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 heures¹² 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.

12. 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

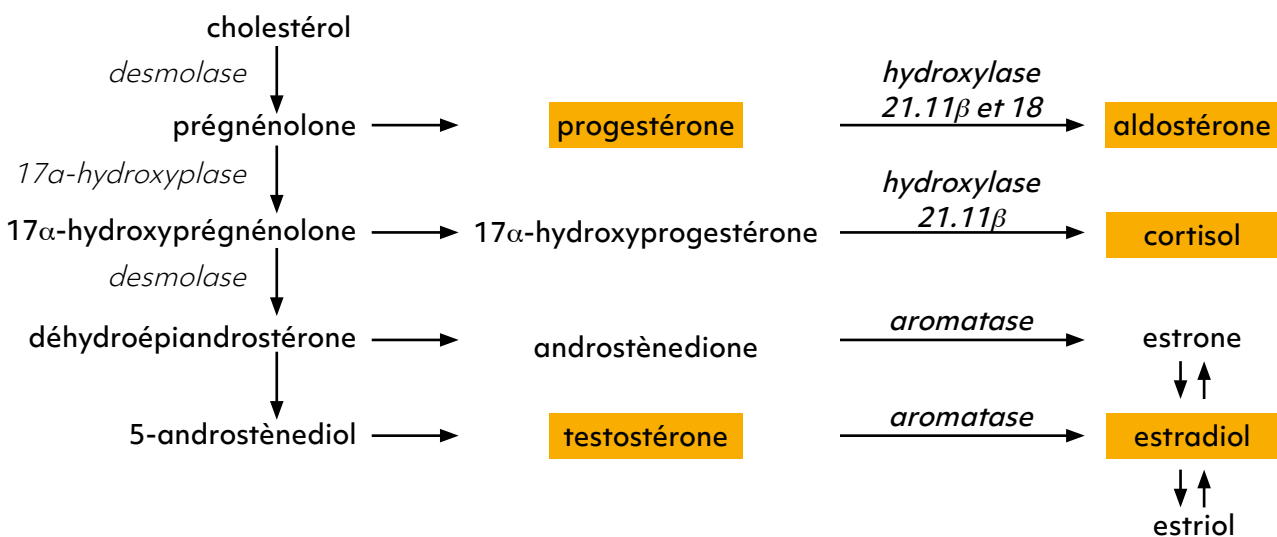
L'anomalie

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 :

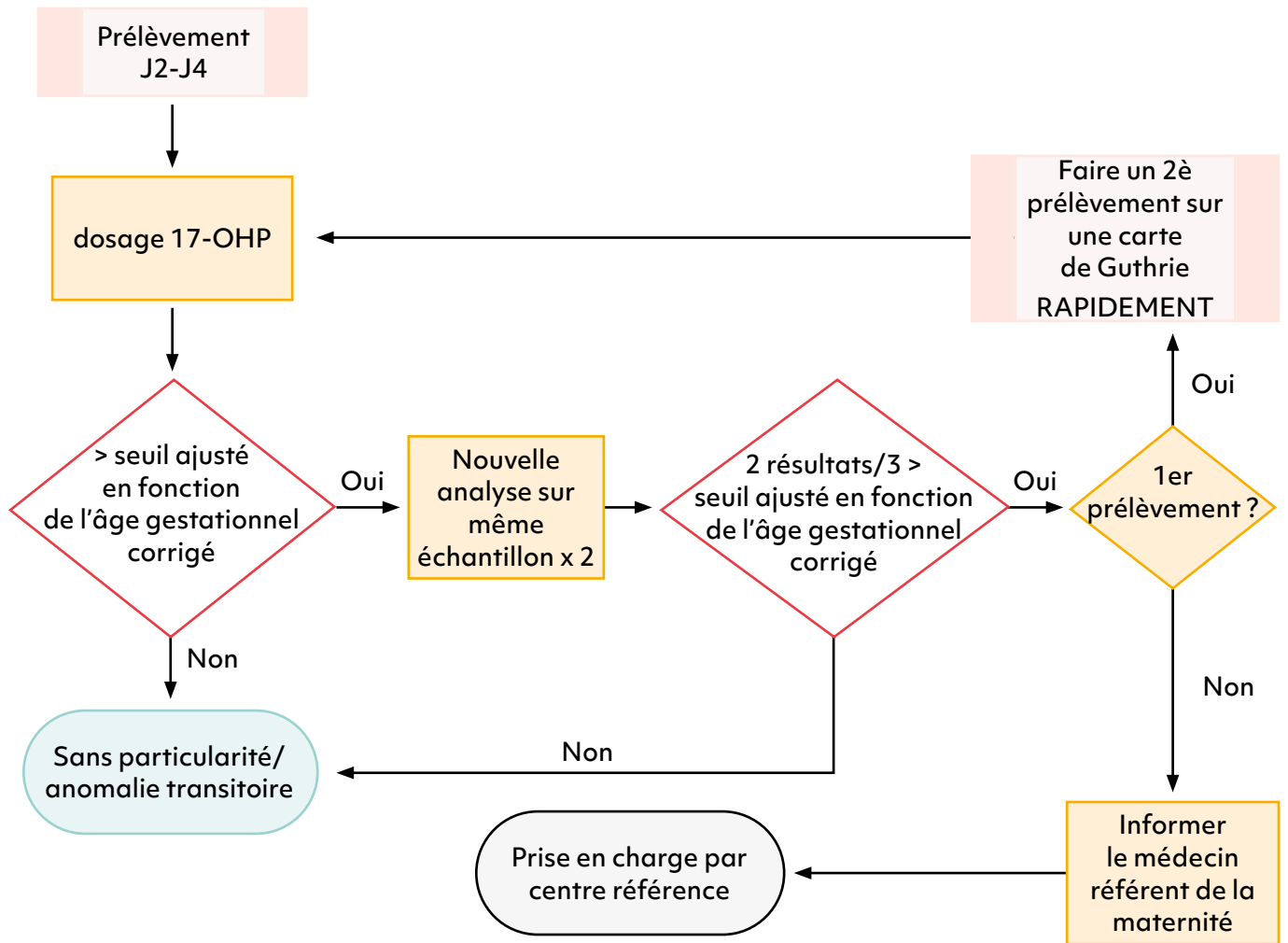
1. L'amélioration de la survie. Dans les pays où il n'existe pas de dépistage néonatal des HCS, l'incidence décrite est plus élevée chez les filles que chez les garçons.
2. La prévention de l'hyponatrémie, qui à long terme produirait handicap mental et problèmes d'apprentissage.
3. La diminution du temps 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 E2¹³ 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.

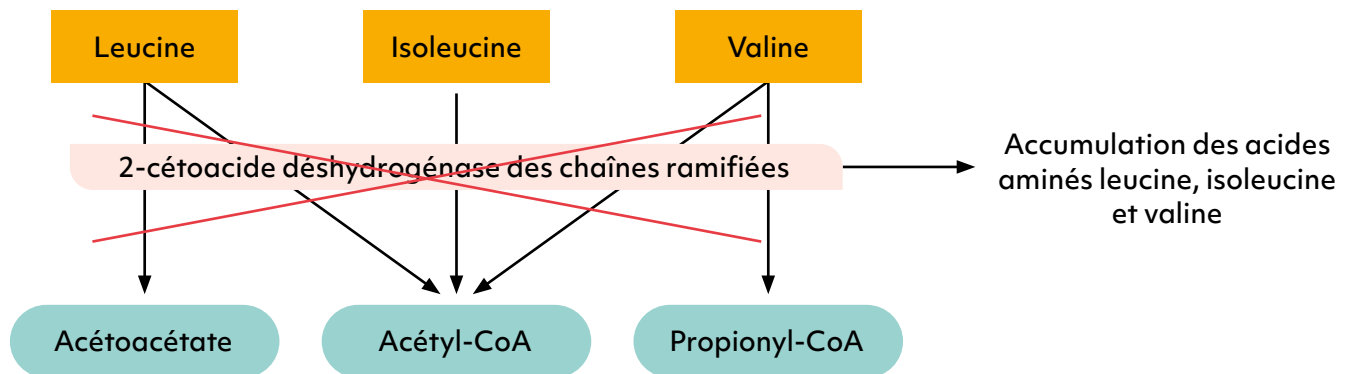


Figure 1. Voies du métabolisme des acides aminés à chaîne ramifiée. Blocage en raison d'un déficit du complexe multienzymatique 2-cétoacide déshydrogénase de la chaîne ramifiée.

L'incidence

La leucinose touche environ 1 nouveau-né sur 185.000.

La maladie

La forme classique de la maladie, forme aiguë 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 opisthotonos¹⁴). 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 aiguë 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.

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

14. 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 valgum¹⁵ et un pied creux, ainsi qu'une dolichosténomélie¹⁶, un pectus excavatum¹⁷ ou carinatum¹⁸, une cyphose ou une scoliose et une ostéoporose. Les thromboses, touchant les grosses

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

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

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

18. 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).

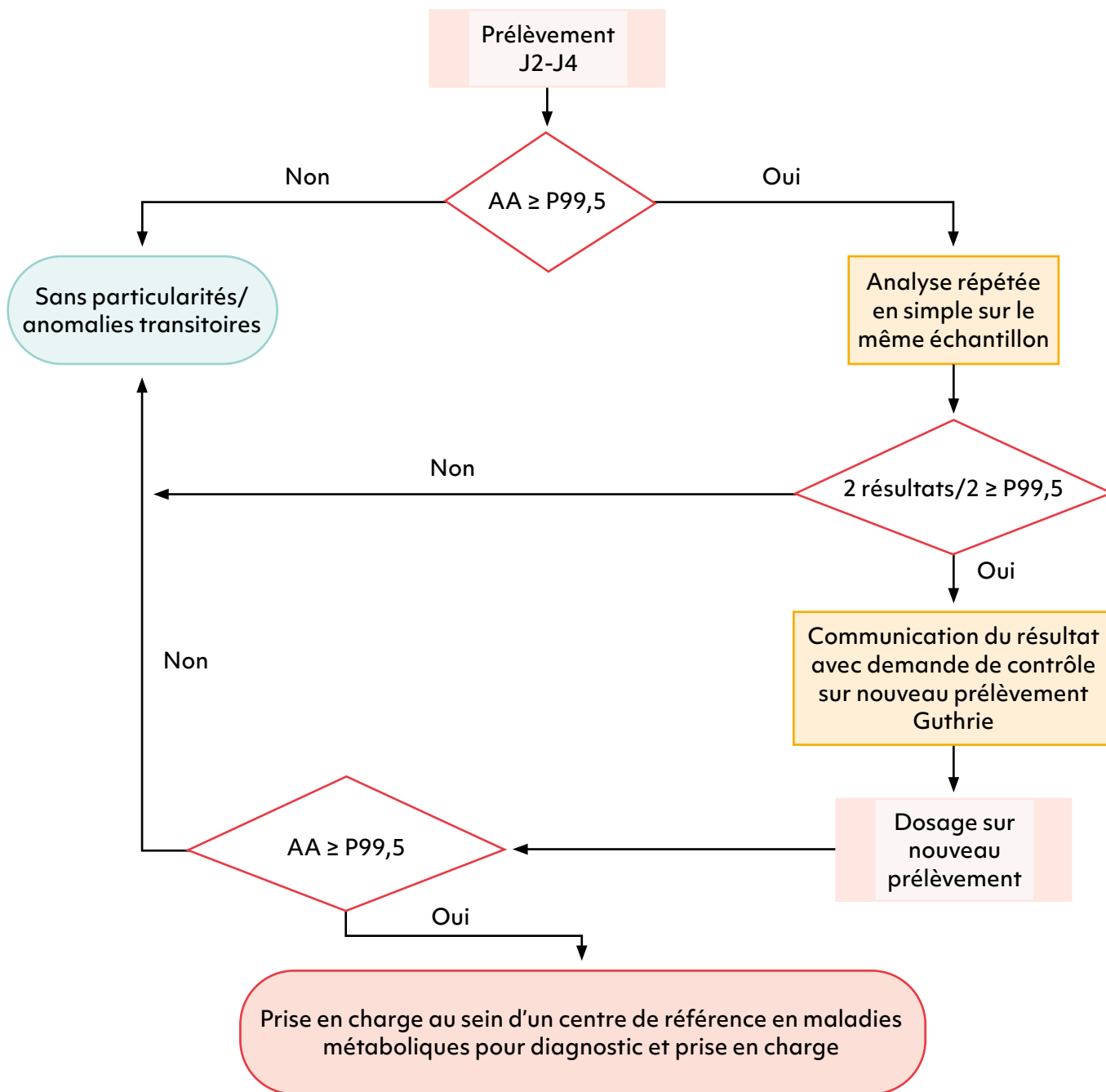
— Le traitement

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

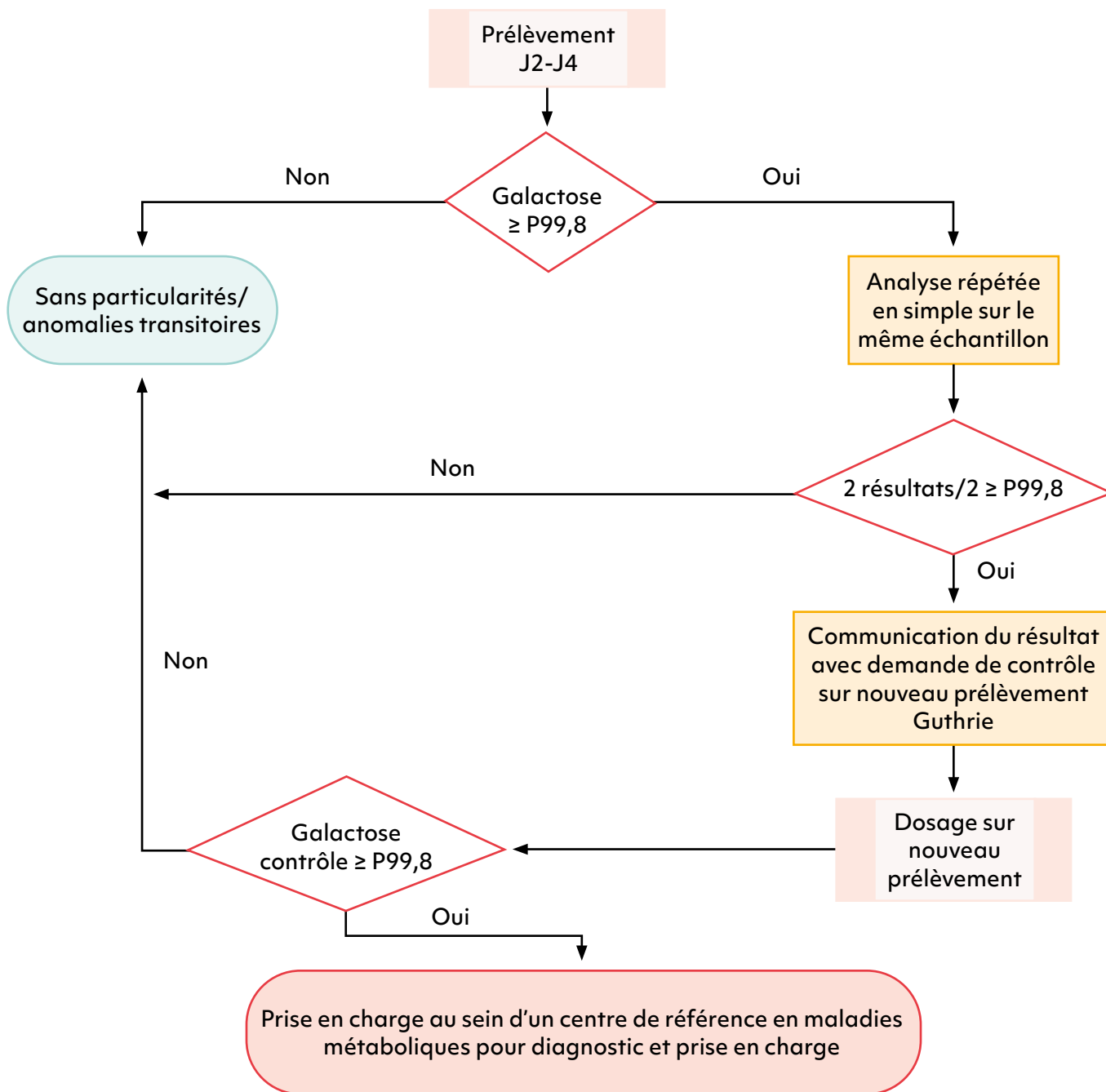
Concernant la galactosémie classique et le déficit en galactokinase, le traitement repose essentiellement sur le régime d'éviction du galactose. Ce traitement met à l'abri des complications hépatiques et rénales ainsi que de la cataracte. En revanche, il n'empêche pas l'apparition de difficultés d'apprentissage 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 *ETF*A (15q24.2-q24.3), *ETF*B (19q13.41) ou *ETF*DH (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 AFLP¹⁹ 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.

19. 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.

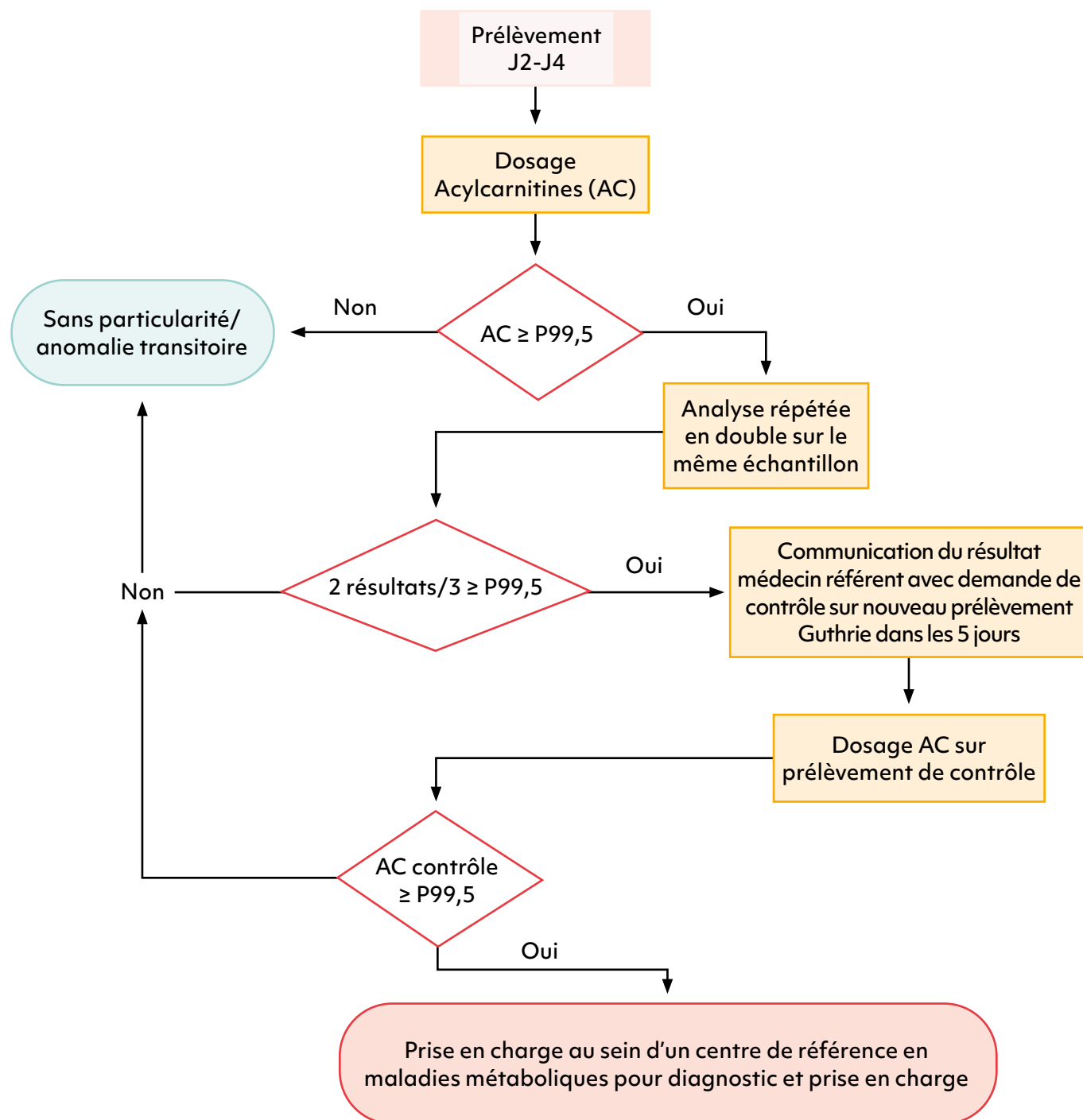
La Technologie MS-MS

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.

	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)
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

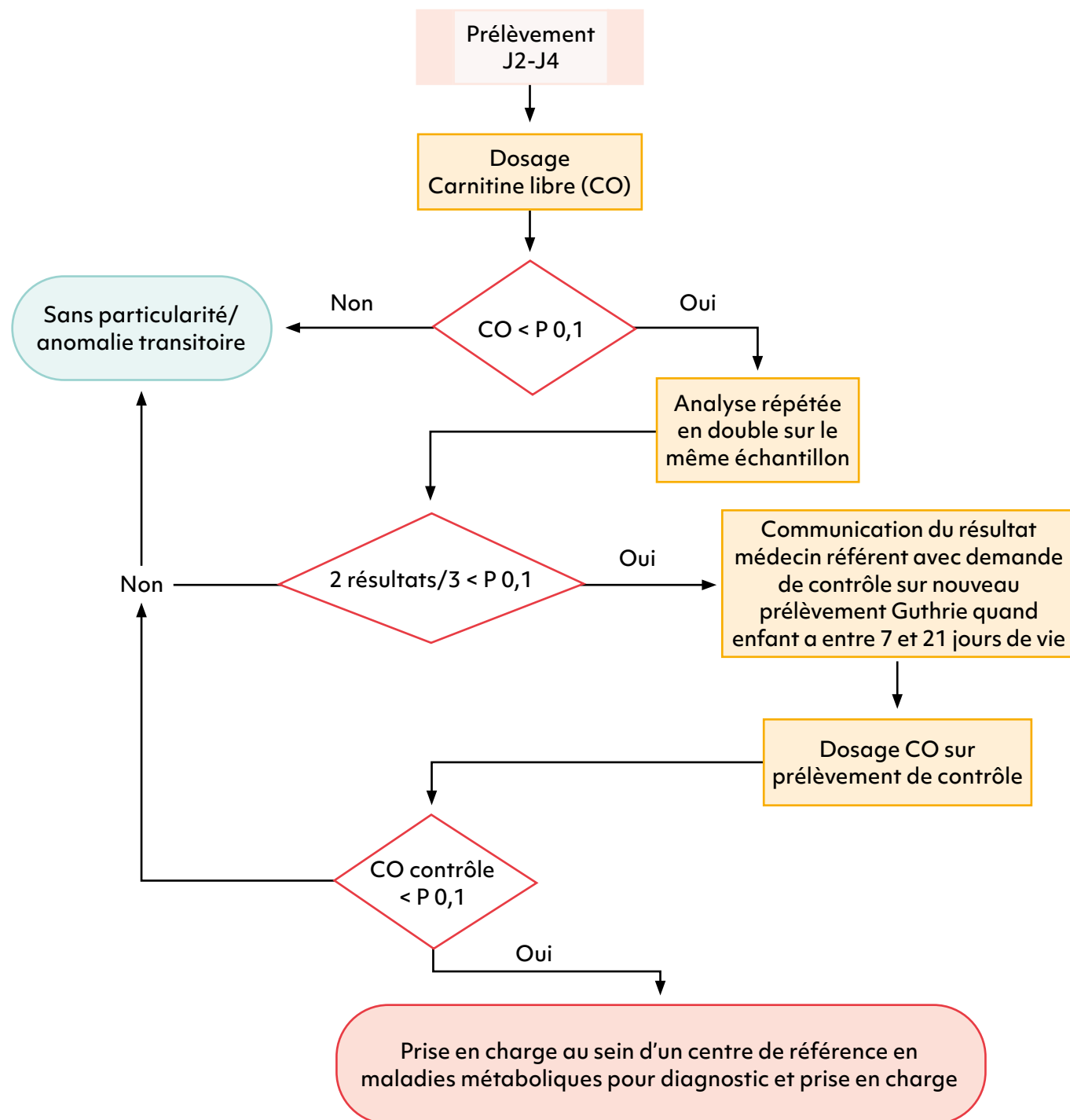
A l'analyse du tableau ci-joint, il convient d'admettre que l'analyse des résultats est multifactorielle et que c'est plus le profil qu'un chiffre individuel qui va orienter la conclusion du dépistage. Néanmoins, sur base du marqueur le plus parlant, en gras dans le tableau, il est possible d'établir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

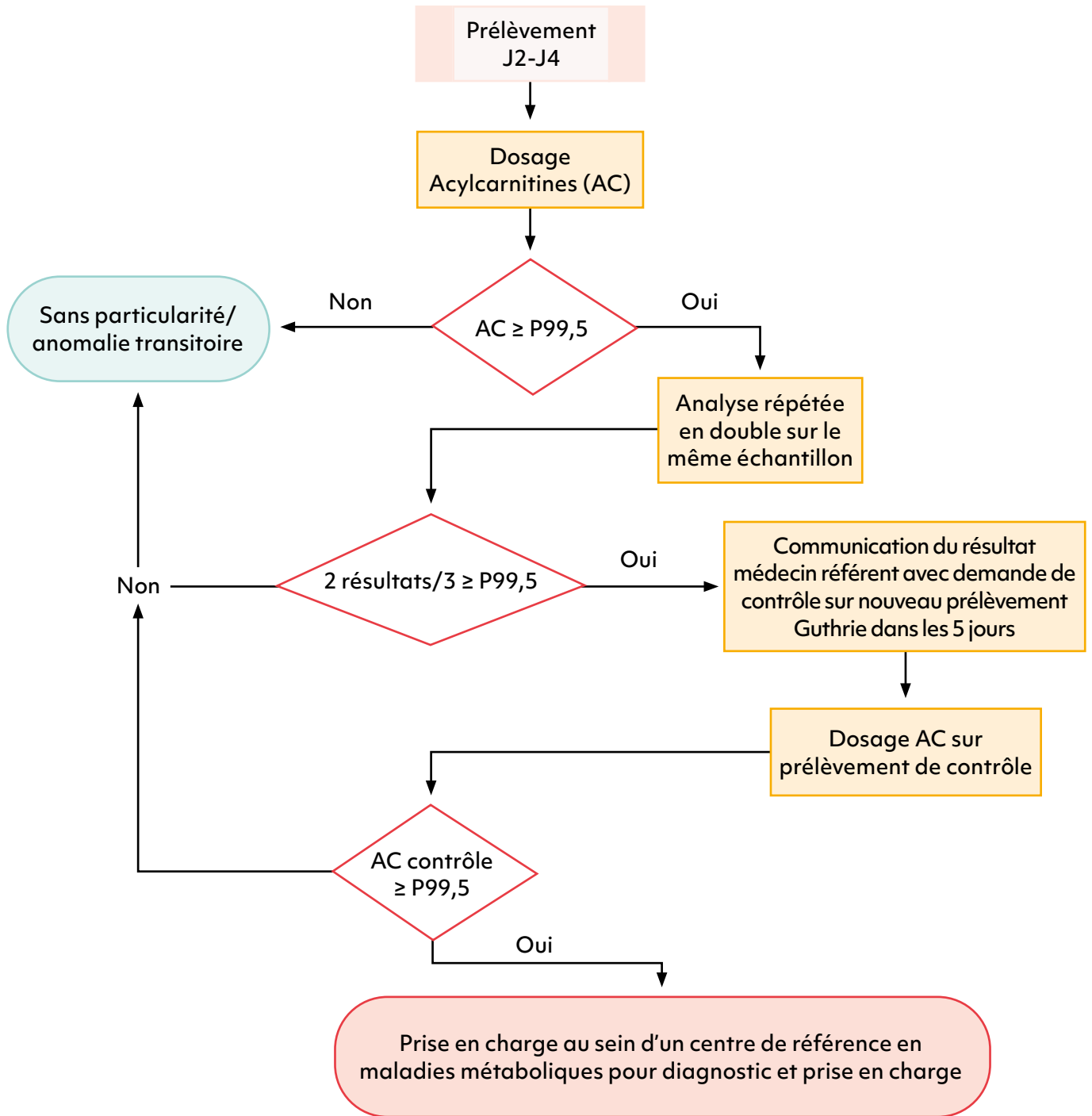
La MS/MS est la seule méthode permettant de dépister l'acidémie isovalérique en mesurant l'élévation de la C5-carnitine et le ratio C5/C2.

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.

	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)
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

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.



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.

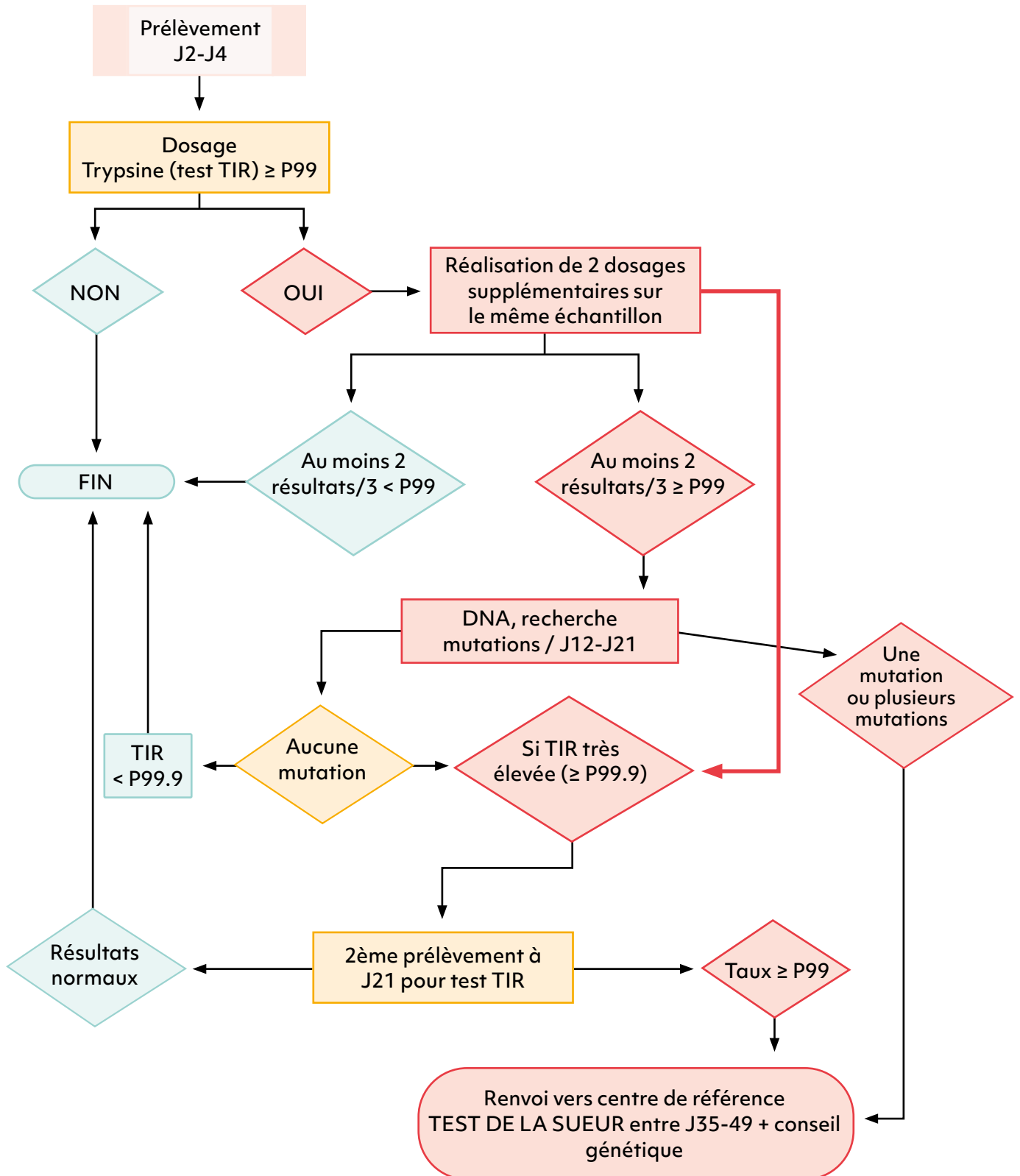
Le dépistage

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 $< P 99^{20}$: 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 J3²¹), 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.

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

21. 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

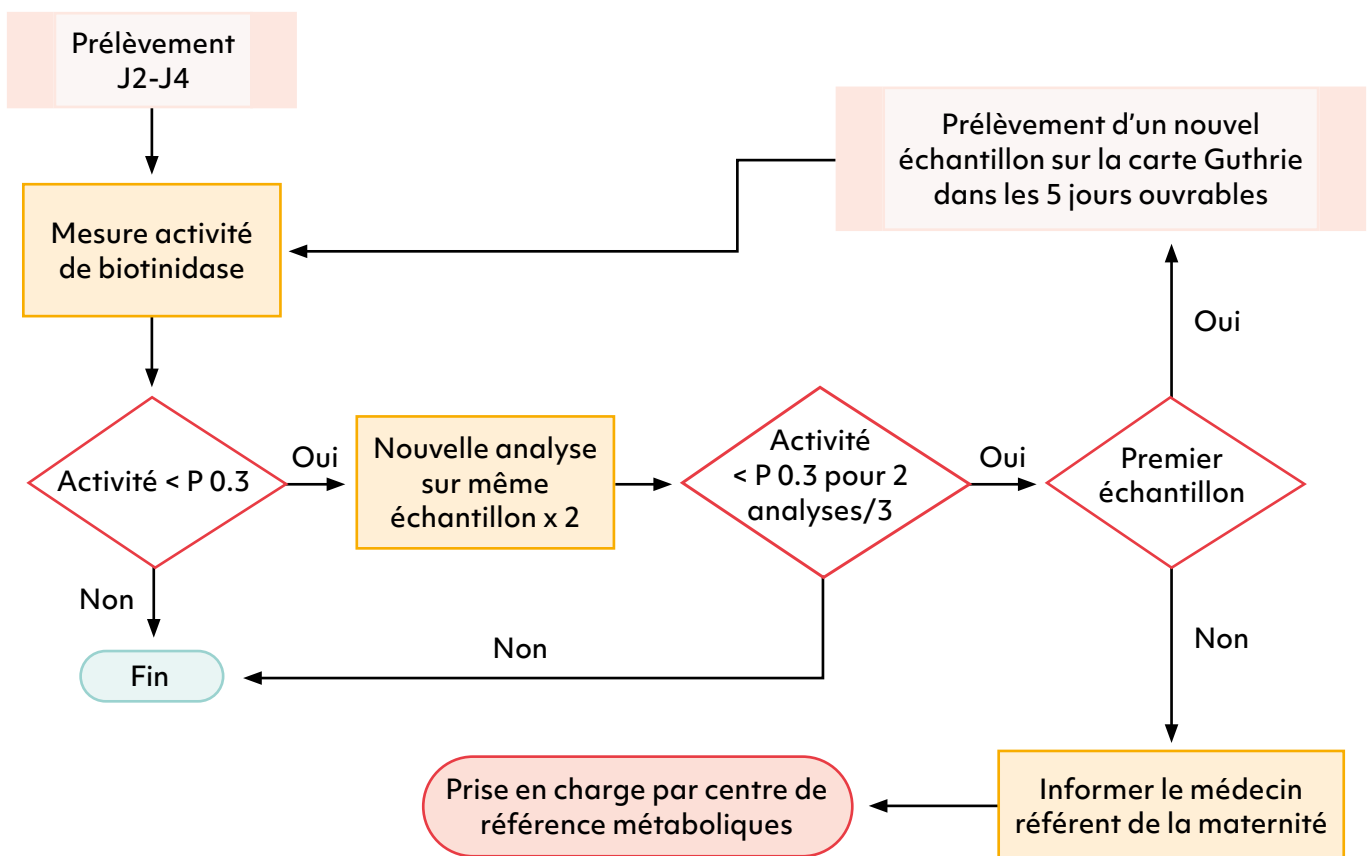
Un déficit en activité de biotinidase est mis en évidence par un dosage colorimétrique qui mesure la libération de p-aminobenzoate (p-ABA) à partir d'un substrat artificiel, le B-pABA ou biotiny-p-aminobenzoate. L'absence d'activité de la biotinidase se traduit par une absence de coloration dans la réaction 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 motoneurones 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 antisens²² 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. Dans ce cas aussi, la précocité du traitement influence l'évolution favorable de l'enfant.

Un troisième médicament, le Risdiplam, qui permet une meilleure expression de la protéine SMN à partir de *SMN2* est approuvé aux USA depuis août 2020 et disponible en Belgique dans le contexte d'un open access.

D'autres essais cliniques sont en cours (en 2021) 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 qu'un traitement post-symptomatique.

22. 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.

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.

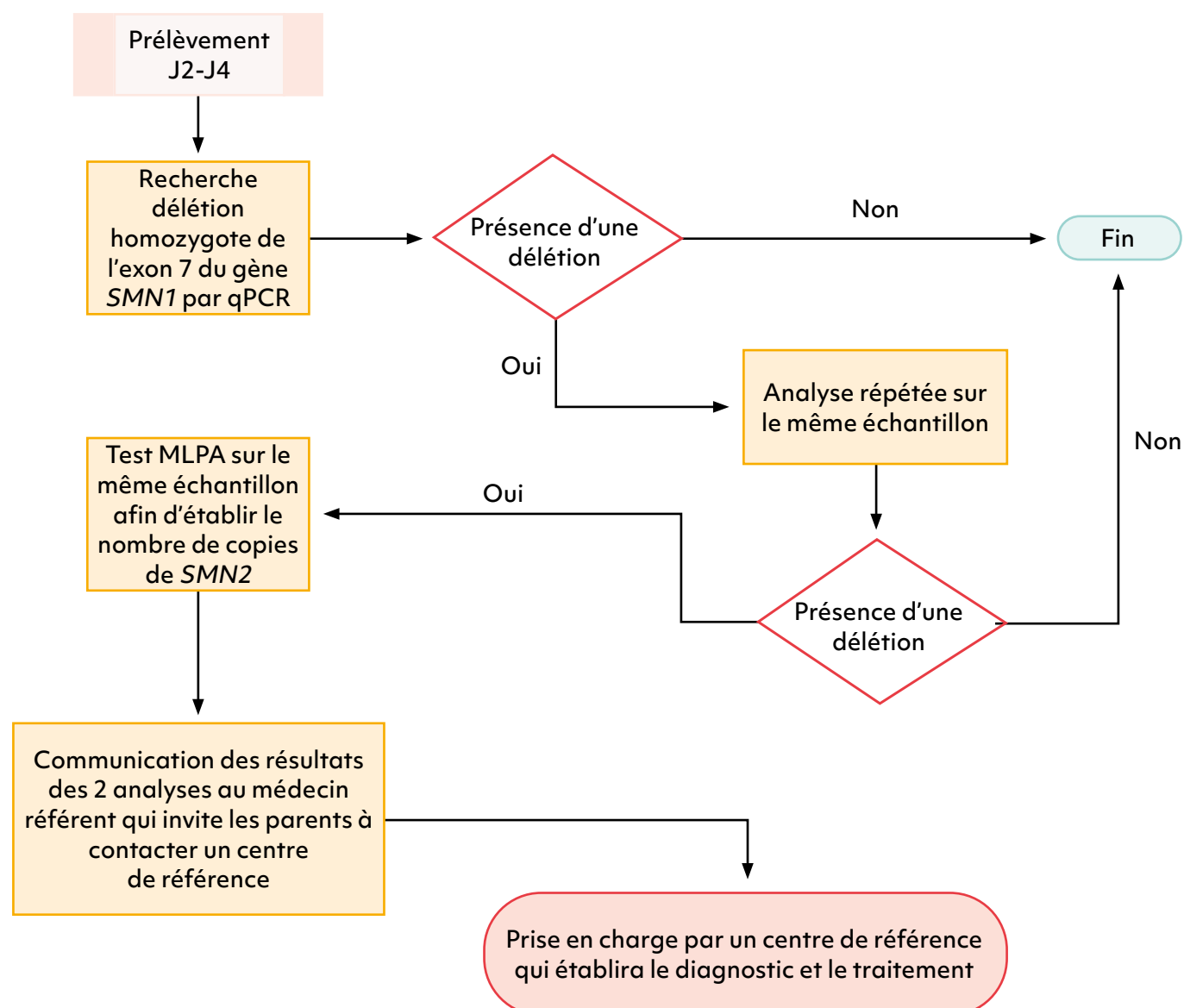
Le dépistage

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 Taiwan.

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 infraclinique²³ 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 infarctissements²⁴ 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 rétinienues.

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 transcrâniens 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.

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

24. 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 qPCR²⁵, 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.

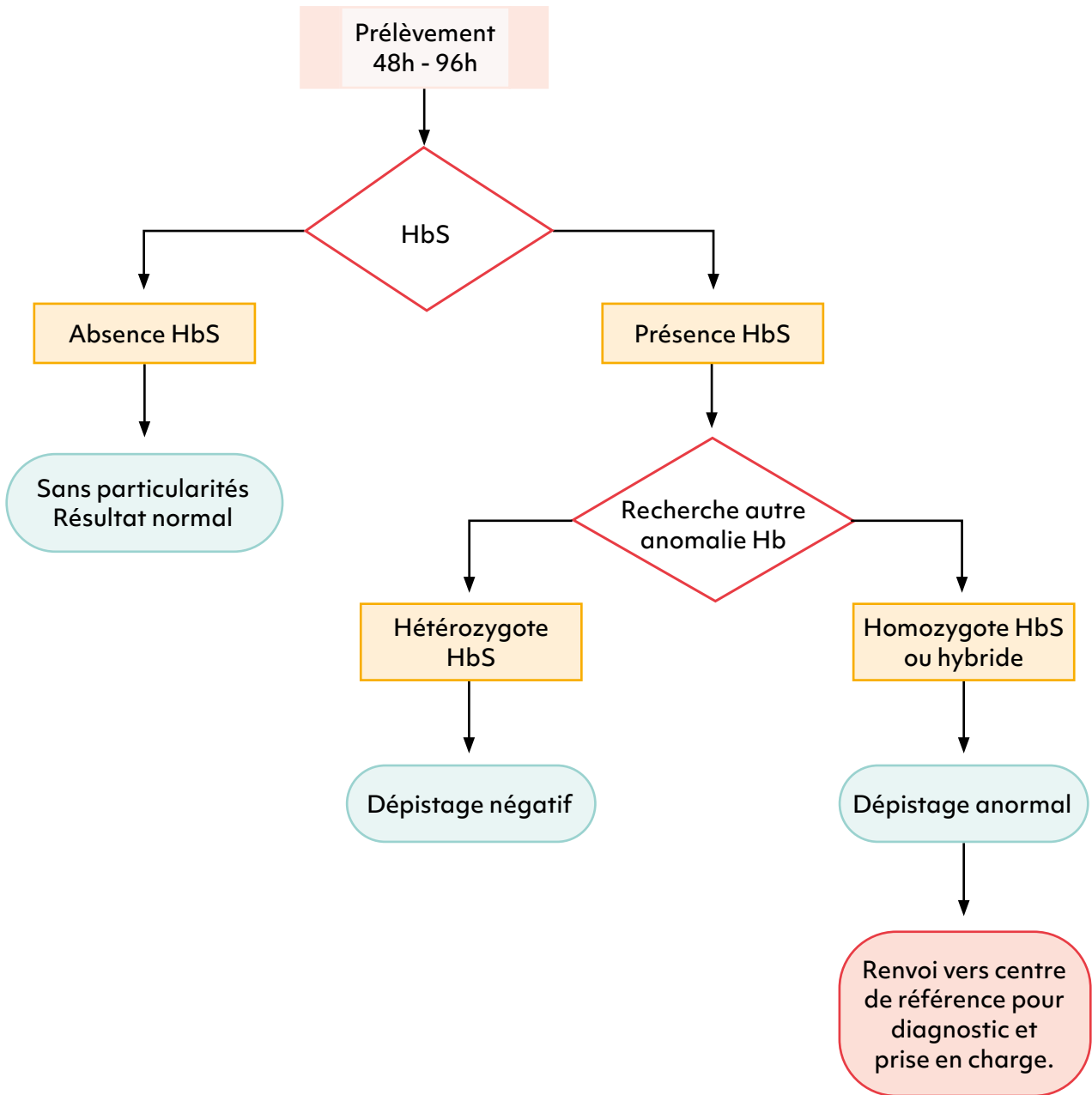
Le centre de référence pour les Hémoglobinopathies assurera la prise en charge. Il établira le diagnostic final sur base d'un nouveau prélèvement de sang analysé par l'une ou l'autre méthode adaptée (un séquençage du gène ou une électrophorèse). Les conclusions diagnostiques seront transmises aux centres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

25. 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
2022



Dépistage néonatal

DES ANOMALIES
CONGÉNITALES

ONE OFFICE
DE LA NAISSANCE
ET DE L'ENFANCE

Chaussée de Charleroi 95 - 1060 Bruxelles
Tél. : +32 (0)2 542 12 11 / Fax : +32 (0)2 542 12 51
info@one.be - ONE.be

Éditeur responsable : Benoît PARMENTIER
N° d'édition : D/2022/74.80/48
DOCBR0083


FÉDÉRATION
WALLONIE-BRUXELLES

Rejoignez-nous sur



ONE.be