



Maladies rares
Héréditaires du
Métabolisme

Filière nationale de santé



Extension du Programme National de Dépistage Néonatal

Mercredi 6 avril 2022

Auditorium de l'Institut Imagine,
Paris 15^{ème}.



PROGRAMME NATIONAL
DE DÉPISTAGE NÉONATAL

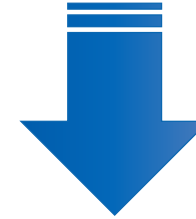
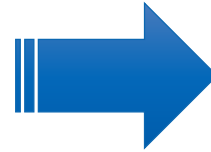
Le dépistage des MHM.... Quelle histoire depuis la PCU!

En France de débuts originaux...

1972 : Début officiel du programme!



Les précurseurs...



2018 : Une belle réorganisation



PROGRAMME NATIONAL
DE DÉPISTAGE NÉONATAL
Centre national de coordination

Apport de la spectrométrie de masse en tandem au DN des MHM

- Évolution majeure à la fin des 80' : Application de la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) au diagnostic des MHM (profil des acylcarnitines)

Application of Fast Atom Bombardment with Tandem Mass Spectrometry and Liquid Chromatography/
Mass Spectrometry to the Analysis of Acylcarnitines in Human Urine, Blood, and Tissue

David S. Millington,* Daniel L. Norwood,* Naoki Kodo,* Charles R. Roe,* and Fumio Inoue†

*Division of Pediatric Genetics and Metabolism, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina 27710, and †Department of Pediatrics, The Kyoto Prefectural University of Medicine, Kawaramachi, Hirokoji, Kamikyoku, Kyoto, Japan, 602

Received February 13, 1989

■ Application au test de Guthrie

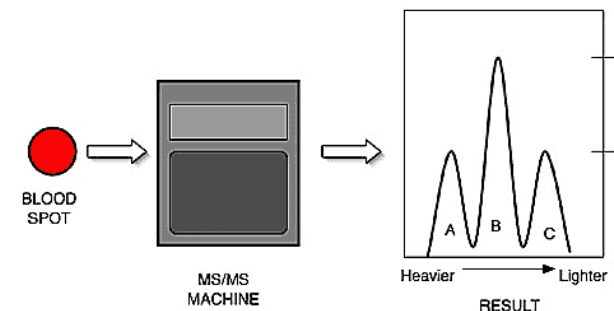
Short Communication

JIMD, 1990

Tandem Mass Spectrometry: A New Method for Acylcarnitine Profiling with Potential for Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism

D. S. MILLINGTON, N. KODO, D. L. NORWOOD and C. R. ROE

Innovation MS/MS = analyse multiplex
« 1 seul prélèvement = diagnostic de plusieurs
10^{aines} de déficits »



MS/MS = le miracle du multiplexage

Aminoacidopathies	Aciduries organiques	Def b-ox mitochondriale des AG
Phénylcétonurie	Acidurie Isovalérique	Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD)
Homocystinurie	Acidurie glutarique de type I	acides gras à chaîne très longue (VLCAD)
Hyperméthioninémie	Acidurie propionique	acides gras à chaîne longue (LCHAD)
Leucinose	Acidurie méthylmalonique	Déficit en protéine trifonctionnelle
Tyrosinémie	Acidurie. méthylmalonique sensible à la vitamine B12	Déficit primaire en carnitine
Citrullinémie type I	Acidurie méthylglutarique	Déficit en carnitine palmitoyl transférase I
Ac.argininosuccinique	Déficit en 2-Methylbutyryl-CoA déshydrogénase	Déficit en carnitine palmitoyl transférase II
Arginémie	Méthylcrotonyl glycineurie	Déficit en carnitine translocase
	Déficit. en holocarboxylase synthétase	Déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénase (MADD)
	Déficit. en β -céthothiolase	Déficit en 2-méthyl-3-hydroxybutyryl-CoA déshydrogénase

MS/MS = le miracle du multiplexage Mais aussi sa difficulté

USA : 35 + 26 MHM

Recommended Uniform Screening Panel Core Conditions (As of July 2018)					
Core Condition	Metabolic Disorder			Endocrine Disorder	Hemoglobin Disorder
	Organic acid condition	Fatty acid oxidation disorder	Amino acid disorder		
Propionic Acidemia	X				
Methylmalonic Acidemia (methylmalonyl-CoA mutase)	X				
Methylmalonic Acidemia (Cobalamin disorders)	X				
Isovaleric Acidemia	X				
3-Methylcrotonyl-CoA Carboxylase Deficiency	X				
3-Hydroxy-3-Methylglutaric Aciduria	X				
Holocarboxylase Synthase Deficiency	X				
β-Ketothiolase Deficiency	X				
Glutaric Acidemia Type I	X				
Carnitine Uptake Defect/Carnitine Transport Defect		X			
Medium-chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency		X			
Very Long-chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency		X			
Long-chain L-3 Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency		X			
Trifunctional Protein Deficiency		X			
Argininosuccinic Aciduria			X		
Citrullinemia, Type I			X		
Maple Syrup Urine Disease			X		
Homocystinuria			X		
Classic Phenylketonuria			X		
Tyrosinemia, Type I			X		
Primary Congenital Hypothyroidism				X	
Congenital adrenal hyperplasia				X	
S,S Disease (Sickle Cell Anemia)					X
S, βa-Thalassemia					X
S,C Disease					X
Biotinidase Deficiency					X
Critical Congenital Heart Disease					X
Cystic Fibrosis					X
Classic Galactosemia					X
Glycogen Storage Disease Type II (Pompe)					X
Hearing Loss					X
Severe Combined Immunodeficiencies					X
Mucopolysaccharidosis Type I					X
X-linked Adrenoleukodystrophy					X
Spinal Muscular Atrophy due to homozygous deletion of exon 7 in SMN1					X

Pour quel consensus ?

Pays-Bas : 15 MHM

- 1 biotinidase deficiency,
- 2 cystic fibrosis (conditional recommendation),
- 3 galactosemia,
- 4 glutaric aciduria type I,
- 5 HMG-CoA lyase deficiency,
- 6 holocarboxylase synthase deficiency,
- 7 homocystinuria,
- 8 isovaleric acidemia,
- 9 long-chain hydroxyacyl CoA dehydrogenase deficiency
- 10 maple syrup urine disease,
- 11 MCAD deficiency,
- 12 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency,
- 13 sickle cell disease,
- 14 tyrosinemia I,
- 15 very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency.

UK : 2 MHM

Conclusion

This systematic review evaluated the clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem MS. The evidence supports the introduction of tandem MS into a UK neonatal screening programme for MCAD deficiency combined with

difficult to draw firm conclusions on extending the UK neonatal screening programme to all disorders detectable by tandem MS. Although the marginal cost of extending the programme to include other conditions may be relatively

New technological approaches, coupled with software, would allow the samples on a daily basis. Tandem MS has the simultaneous multidisciplinary single analytical technique

From 5 January 2015, newborn blood spot screening in England expands to include four additional conditions. They are:

- maple syrup urine disease (MSUD)
- homocystinuria (pyridoxine unresponsive) (HCU)
- isovaleric acidemia (IVA)
- glutaric aciduria type 1 (GA1)

En France, on s'y est assez vite intéressé!

DIPLOME INTER-UNIVERSITAIRE DES MALADIES HEREDITAIRES DU METABOLISME

Mémoire

APPLICATION DE LA SPECTROMETRIE DE MASSE EN TANDEM AU DEPISTAGE NEONATAL

Etude de Faisabilité

Dr David CHILLAN
Laboratoire de Biochimie Pédiatrique
Hôpital Debrousse
69322 LYON Cedex 05

Année 2001-2002

France-Soir.fr
VOTRE GRAND QUOTIDIEN NATIONAL

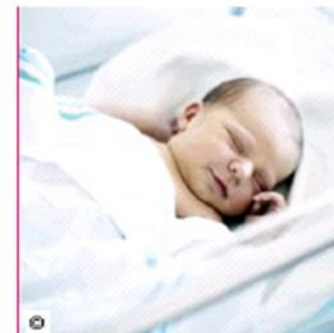
Maternité - Faut-il dépister de r maladies chez les nouveau-nés ?

Le dépistage néonatal bientôt élargi ?

par famili

PARTAGER

(6 voix)



Une nouvelle technique, actuellement testée par les CHU de Lyon et de Caen, permet de dépister une cinquantaine de maladies à partir d'une seule goutte de sang prélevée à la naissance. Mais sa généralisation soulève des problèmes éthiques et économiques.

Le dépistage néonatal étendu

29/05/2009 dans [A SUIVRE](#)

En France le dépistage néonatal concerne cinq maladies. Mais les CHU de Caen et de Lyon en ont rajouté une. Cette initiative ne fait pas l'unanimité.

Les textes. Chaque année 800.000 bébés naissent en France. Actuellement, 5 ou 6 maladies sont détectées par le dépistage néonatal organisé. Lancé dans les années 70, aujourd'hui ce dépistage systématique permet de rechercher des maladies rares comme la drépanocytose, l'hyperplasie congénitale des surrénales, l'hypothyroïdie, la phénylcétonurie ou encore la mucoviscidose depuis 2002.

Le sujet. Depuis décembre 2008 et avril 2009, les CHU de Lyon (Rhône) et de Caen (Calvados) testent une nouvelle technique de dépistage néonatal élargie à une maladie supplémentaire. Il s'agit du déficit en MCAD, une des causes de la mort subite du nourrisson. Cette spectrométrie de masse en tandem (MS-MS), permet d'analyser rapidement de grandes séries d'échantillons pourtant bien spécifiques. Grâce à elle, il serait aujourd'hui possible d'accroître considérablement le nombre de maladies dépistables, jusqu'à une cinquantaine à partir d'une seule goutte de sang.

Les recommandations de la HAS pour le déficit en MCAD en 2011....



RECOMMANDATIONS EN SANTÉ PUBLIQUE

Évaluation *a priori* de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France

1^{er} volet : dépistage du déficit en MCAD

Synthèse et recommandations

Juin 2011

Dépistage des maladies rares : le retard coupable de la France

Par [Damien Mascret](https://twitter.com/DamienMascret) (<http://plus.lefigaro.fr/page/damien-mascret>) | Mis à jour le 14/11/2018 à 08:40 / Publié le 13/11/2018 à 21:13



La France ne dépiste que 5 maladies rares à la naissance. 75069387/marcomaccolini - stock.adobe.com

Plans « Maladies rares »



3.2.1 Axe A : Améliorer la qualité de la prise en charge du patient

Axe A	Améliorer la qualité de la prise en charge du patient		
A-1	Améliorer l'accès au diagnostic et à la prise en charge des patients atteints de maladie rare		
A-1-1	Structurer des filières « maladies rares »	DGOS	En cours et conforme au calendrier
A-1-2	Donner à la biologie toute sa place au côté de la clinique (un certain nombre de plateformes nationales de laboratoires de diagnostic approfondi dédiés aux maladies rares sera identifié au niveau national)	DGOS	Retard identifié
A-1-3	Développer les approches à haut débit (CGH et séquençage) dans le cadre des plateformes nationales de laboratoires de diagnostic approfondi	DGOS	Retard identifié
A-1-4	Coordonner les structures « maladies rares » par un système d'information unique (commun aux centres de compétence et de référence)	DGOS	Retard identifié
FOCUS	La banque nationale de données maladies rares (L'action vise à structurer et financer une banque nationale de données cliniques et sans doute à terme biologiques et thérapeutiques sur les maladies rares (BNDMR) à partir des données recueillies dans les centres de référence et de compétence, et à partir des registres de maladies).	DGOS	Retard identifié
A-1-5	Favoriser le développement de la télémedecine dans la prise en charge des maladies rares	DGOS	Non commencé
A-1-6	Améliorer les dispositifs de dépistage et de diagnostic intéressant les maladies rares	DGOS	Retard important
FOCUS	Prendre en compte les besoins spécifiques des patients d'Outre-mer	DGOS	Retard important

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 12 novembre 2020 modifiant l'arrêté du 22 février 2018 relatif à l'organisation du programme national de dépistage néonatal recourant à des examens de biologie médicale

NOR : SSAP2029513A

Art. 1^{er}. – L'arrêté du 22 février 2018 susvisé est modifié conformément aux articles 2 à 6 du présent arrêté.

Art. 2. – L'article 7 est modifié comme suit :

1^o Après le cinquième alinéa, il est inséré un alinéa ainsi rédigé :

« – le déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne. » ;

2^o Après le douzième alinéa, il est ajouté un alinéa ainsi rédigé :

« Le dépistage du déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne s'effectue selon les modalités techniques définies en annexe 5 *bis*. »

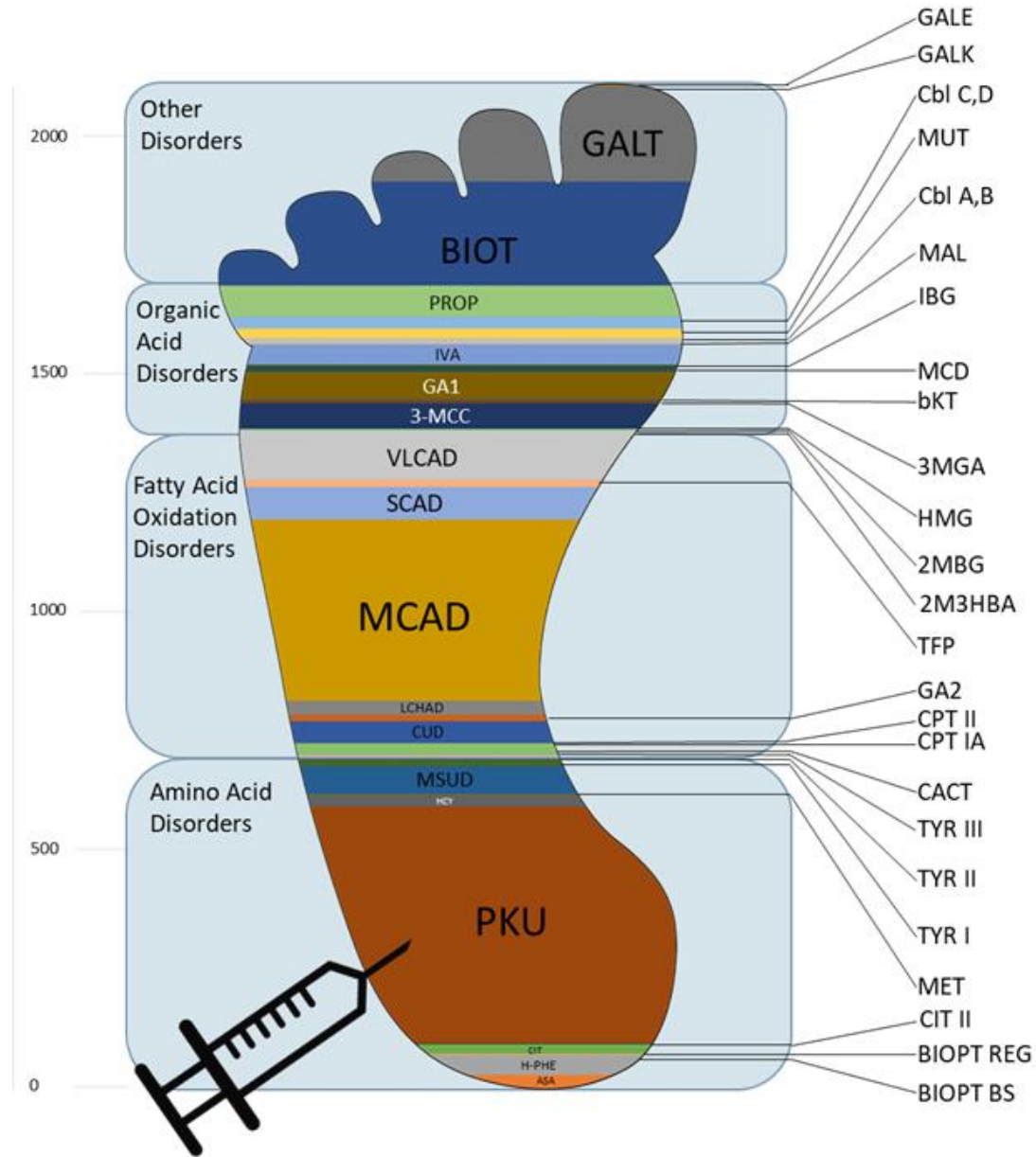
Art. 3. – La deuxième phrase du premier alinéa de l'annexe 2 est remplacée par la phrase suivante : « Il renseigne les données et les transmet au Centre national de coordination du dépistage néonatal, selon les modalités définies par ce dernier. »

Art. 4. – L'annexe 3 est remplacée par l'annexe suivante :

Et ensuite...



IBEMC Inborn Errors
of Metabolism
Collaborative
Stakeholder Network



Extension du DN à 7 nouvelles MHM.... Pour 2022



RECOMMANDATION DE SANTÉ PUBLIQUE

Évaluation *a priori* de l'extension du dépistage
néonatal à une ou plusieurs erreurs innées
du métabolisme par la technique
de spectrométrie de masse en tandem
en population générale en France
(volet 2)

Janvier 2020



Diplôme Inter-Universitaire
Maladies Héréditaires du Métabolisme

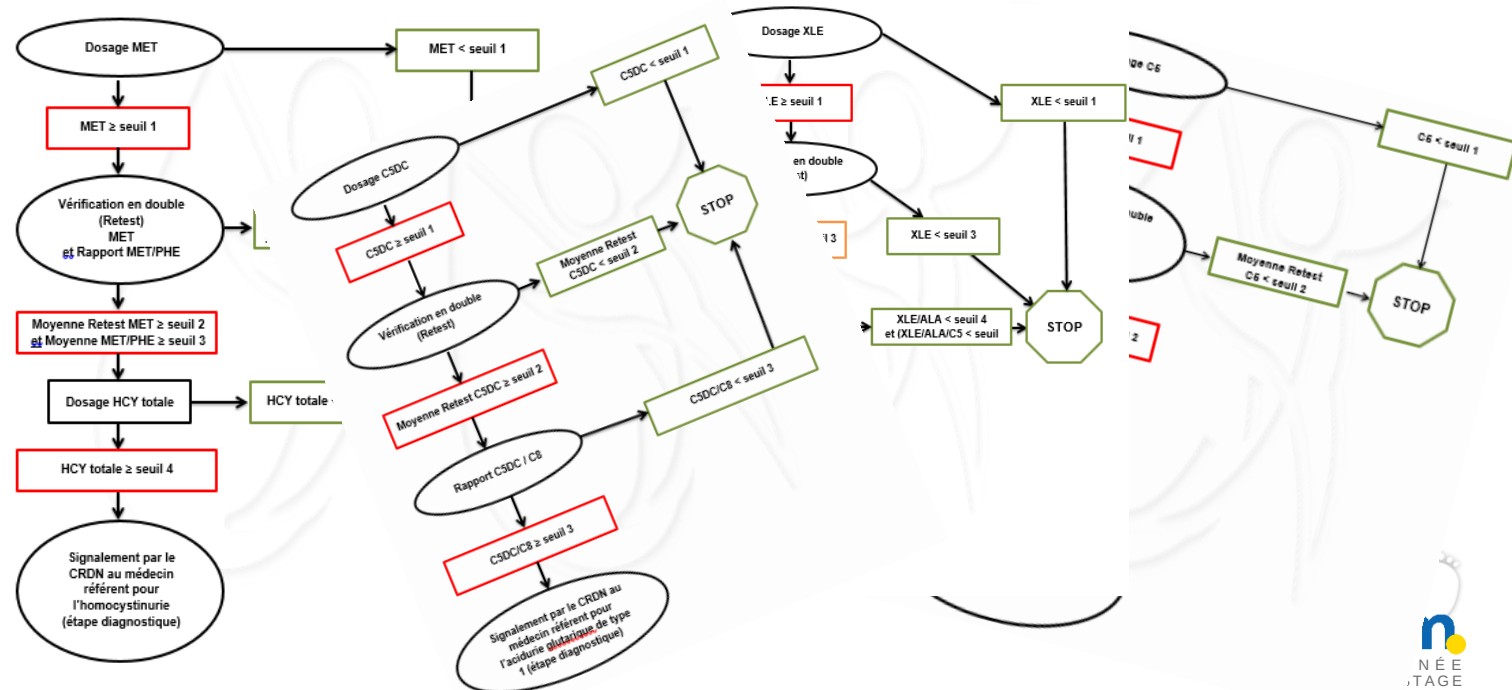
Diane Dufour-Rainfray

Etude des données de distribution des biomarqueurs impliqués dans l'extension du programme national de dépistage néonatal

Mémoire présenté le 1^{er} octobre 2021

Tableau 1. Résultat de l'évaluation des maladies métaboliques : maladies proposées pour être intégrées au programme national de DNN, en plus de la PCU et du déficit en MCAD, et maladies non proposées.

Maladies	Aminoacidopathies	Aciduries organiques	Déficits de bêta-oxydation
Proposées	HCY Homocystinurie MSUD Leucinose TYR1 Tyrosinémie type 1	GA-1 Acidurie glutarique de type 1 IVA Acidurie isovalérique	LCHAD déficit en déshydrogénase des hydroxyacyl-CoA de chaîne longue CUD déficit en captation de carnitine



Maladie de Gaucher

Maladie de Fabry

Maladie de Pompe

Mucopolysaccharidose de type I

Mucopolysaccharidose de type II

Mucopolysaccharidose de type IV

Maladie de Krabbe

Maladie de Niemann Pick A/B

Arylsulfatase A

...



Article
Current Practices for U.S. Newborn Screening of Pompe Disease and MPSI

Elizabeth G. Ames ^{1,*}, Rachel Fisher ¹, Mary Kleyn ² and Ayesha Ahmad ¹

¹ Division of Pediatric Genetics, Metabolism and Genomic Medicine, Department of Pediatrics, University of Michigan Health System, D5240 Medical Professional Building, 1500 E. Medical Center Dr, Ann Arbor, MI 48109, USA; rfisher@med.umich.edu (R.F.); ayeshaah@med.umich.edu (A.A.)

² Newborn Screening Follow-up Section, Michigan Department of Health and Human Services, 333 South Grand Avenue, Lansing, MI 48933, USA; kkleyn@michigan.gov

* Correspondence: amese@med.umich.edu; Tel.: +1-(734)764-0579

Received: 24 July 2020; Accepted: 27 August 2020; Published: 2 September 2020



Article
Newborn Screening for Fabry Disease in Northeastern Italy: Results of Five Years of Experience

Vincenza Gragnaniello ^{1,†}, Alessandro P Burlina ^{2,*}, Giulia Polo ¹, Antonella Giuliani ¹, Leonardo Salviati ³, Giovanni Duro ⁴, Chiara Cazzorla ¹, Laura Rubert ¹, Evelina Maines ⁵, Dominique P Germain ⁶ and Alberto B Burlina ^{1,*}

ORIGINAL ARTICLES

www.pediatrics.com • THE JOURNAL OF PEDIATRICS

Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders in Illinois: The Initial 15-Month Experience

Barbara K. Burton, MD¹, Joel Chernow, MD², George E. Hoganson, MD³, Darrell Waggoner, MD⁴, Brad Tinkle, MD⁵, Stephen R. Bradrick, MD⁶, Michael Schneider, MD, PhD⁷, Dorothy K. Orange, MD⁸, Claudia Nash, MS⁹, Heather Shryock², Rebecca Barnett, BA¹, Rong Shao, PhD¹, Khaje Basheeruddin, PhD¹, and George Dzikas, PhD¹⁰

Objectives: To assess the outcomes of newborn screening for 5 lysosomal storage disorders (LSDs) in the first cohort of infants tested in the state of Illinois.

Study design: Tandem mass spectrometry was used to assay for the 5 LSD-associated enzymes in dried blood spot specimens obtained from 219 073 newborn samples sent to the Newborn Screening Laboratory of the Illinois Department of Public Health in Chicago.

Results: The total number of cases with a positive diagnosis and the incidence for each disorder were as follows: Fabry disease, n = 26 (1 in 8454, including the pA143T variant); Pompe disease, n = 10 (1 in 21 979); Gaucher disease, n = 5 (1 in 43 050); mucopolysaccharidosis (MPS) type 1, n = 1 (1 in 219 700); and Niemann-Pick disease type A/B, n = 2 (1 in 109 897). Twenty-two infants had a positive screen for 1 of the 5 disorders but could not be classified as either affected or unaffected after follow-up testing, including genotyping. Pseudodeficiencies for alpha-L-iduronidase and alpha-glucosidase were detected more often than true deficiencies.

Conclusions: The incidences of Fabry disease and Pompe disease were significantly higher than published estimates, although most cases detected were predicted to be late onset. The incidences of Gaucher disease, MPS 1, and Niemann-Pick disease were comparable with previously published estimates. A total of 16 infants could not be positively identified as either affected or unaffected. To validate the true risks and benefits of newborn screening for LSD, long term follow-up in these infants and those detected with later-onset disorders will be essential. (*J Pediatr* 2017;190:150-5).

PEDIATRICS
OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Newborn Screening for Pompe Disease
Olaf A. Bodamer, C. Ronald Scott, Roberto Giugliani and on behalf of the Pompe Disease Newborn Screening Working Group
Pediatrics 2017;140:S4

© American College of Medical Genetics and Genomics

Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy: evidence summary and advisory committee recommendation

Alex R. Kemper, MD, MPH¹, Jeffrey Brosco, MD, PhD², Anne Marie Comeau, PhD³, Nancy S. Green, MD⁴, Scott D. Grosse, PhD⁵, Elizabeth Jones, MPH⁶, Jennifer M. Kwon, MD⁷, Wendy K.K. Lam, PhD¹, Jellie Ojodu, MPH⁶, Lisa A. Prosser, PhD⁶ and Susan Tanksley, PhD⁸

The secretary of the US Department of Health and Human Services in February 2016 recommended that X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) be added to the recommended uniform screening panel for state newborn screening programs. This decision was informed by data presented on the accuracy of screening from New York, the only state that currently offers X-ALD newborn screening, and published and unpublished data showing health benefits of earlier treatment (hematopoietic stem cell transplantation and adrenal hormone replacement therapy) for the childhood cerebral form of X-ALD. X-ALD newborn screening also identifies individuals with later-onset disease, but poor genotype–phenotype correlation makes

predicting health outcomes difficult and might increase the risk of unnecessary treatment. Few data are available regarding the harms of screening and presymptomatic identification. Significant challenges exist for implementing comprehensive X-ALD newborn screening, including incorporation of the test, coordinating follow-up diagnostic and treatment care, and coordination of extended family testing after case identification.

Genet Med advance online publication 23 June 2016

Key Words: adrenoleukodystrophy; dried blood spot testing; public health; evidence-based practice; neonatal screening

nature medicine

LETTERS

<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0966-5>



The role of exome sequencing in newborn screening for inborn errors of metabolism

Aashish N. Adhikari ^{1,2}, Renata C. Gallagher ^{2,3}, Yaqiong Wang ¹, Robert J. Currier ³, George Amatuni³, Laia Bassaganyas ², Flavia Chen ^{2,4}, Kunal Kundu^{1,5}, Mark Kvale², Sean D. Mooney⁶, Robert L. Nussbaum^{2,7}, Savanna S. Randi⁸, Jeremy Sanford⁸, Joseph T. Shieh^{2,3}, Rajgopal Srinivasan⁵, Uma Sunderam⁵, Hao Tang⁹, Dedeepya Vaka², Yangyun Zou¹, Barbara A. Koenig ^{2,4}, Pui-Yan Kwok ^{2,10,11}, Neil Risch^{2,12}, Jennifer M. Puck ^{2,3,10,13,16} and Steven E. Brenner ^{1,2,14,15,16}



Mercredi 6 Avril 2022

Journée Spéciale

Extension du Programme National de Dépistage Néonatal (DNN)

- | | |
|--|---|
| 9H00 Accueil des participants | 14H30 Aciduries organiques :
Acidurie glutarique de type 1, Acidurie iso-valérique
Aline Cano, Guy Touati
20min + 5 min Q&R / maladie |
| 9H30 Ouverture de la journée
David Cheillan | 15H20 Registre MCAD (Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase)
Jean-Baptiste Arnoux |
| 9H45 Vision de la DGS et DGOS de l'extension
Anne-Sophie Lapointe - Intervenant DGS
15 min DGS + 15 min DGOS + 10 min Q&R | 15H30 Étude en cours :
LysoNéo : étude pilote de faisabilité du dépistage
néonatal des maladies lysosomales
Soumeiya Bekri |
| 10H25 Le dépistage néonatal : principaux résultats
Paul Brégeaut
15 min + 5 min Q&R | 15H55 Étude en cours :
Impact de l'annonce diagnostique
Marco Araneda, Céline Bensimon |
| 10H45 Bilan à un an du déficit en MCAD (Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase)
Juliette Bouchereau, Jean-François Benoist
20 min + 5 min Q&R | 16H20 Le futur du programme national du DNN :
Rôle de la S.F.D.N. (Société Française du Dépistage Néonatal)
Frédéric Huet |
| 11H10 Amino-acidopathies :
Leucinose, Tyrosinémie, Homocystéinémie
Jean-Baptiste Arnoux, Karine Mention, Manuel Schiff
15 min / maladie + 15 min Q&R | 16H40 Conclusion de la journée & Perspectives
François Feillet |
| 12H10 Déficit de la β oxydation des acides gras :
Déficit primaire en carnitine, en LCHAD (Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase)
François Labarthe, Marine Tardieu
20 min / maladie + 10 min Q&R | 16H50 Clôture de la journée |
| 12H40 Déjeuner | |

1972



2022

Vendredi 18 Novembre 2022