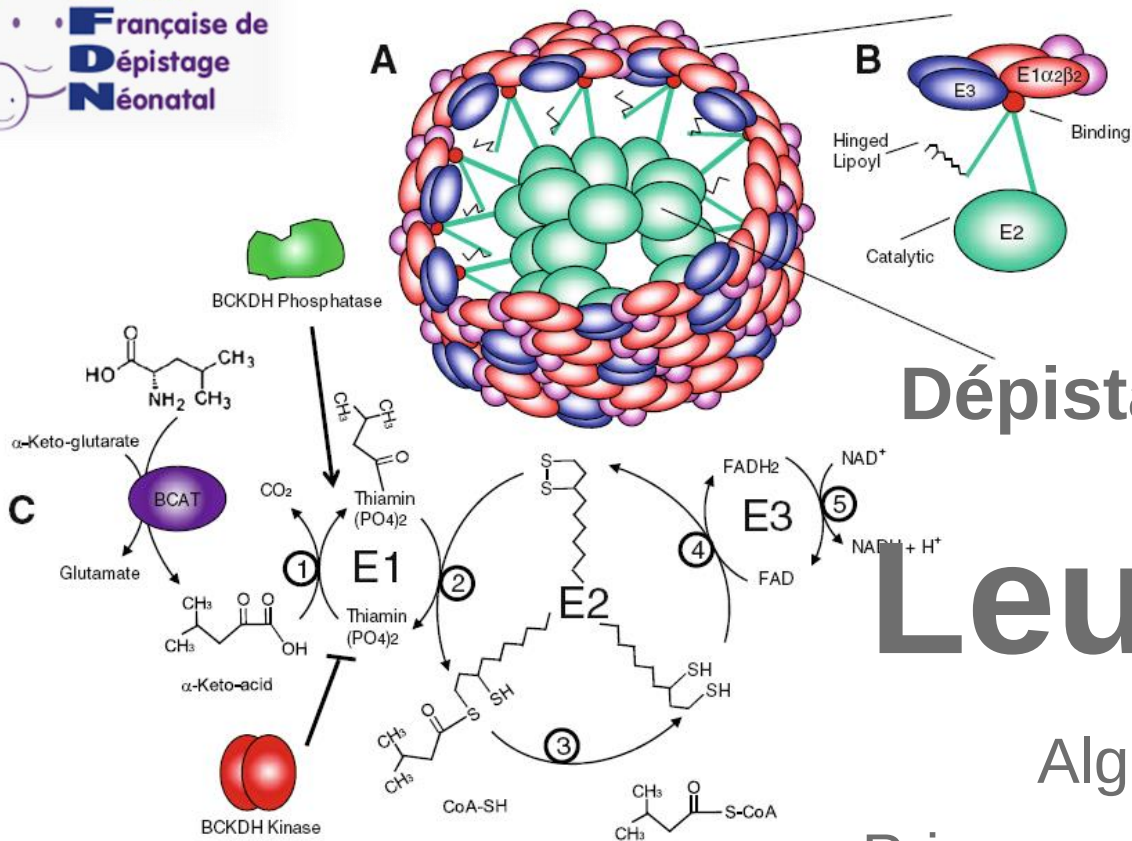
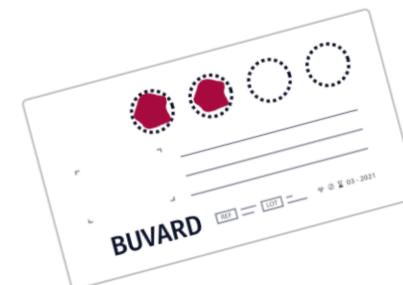
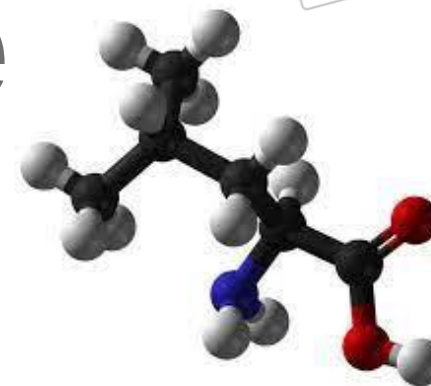




Dépistage néonatal de la Leucinoase

Algorithmes et
Prise en charge du dépisté



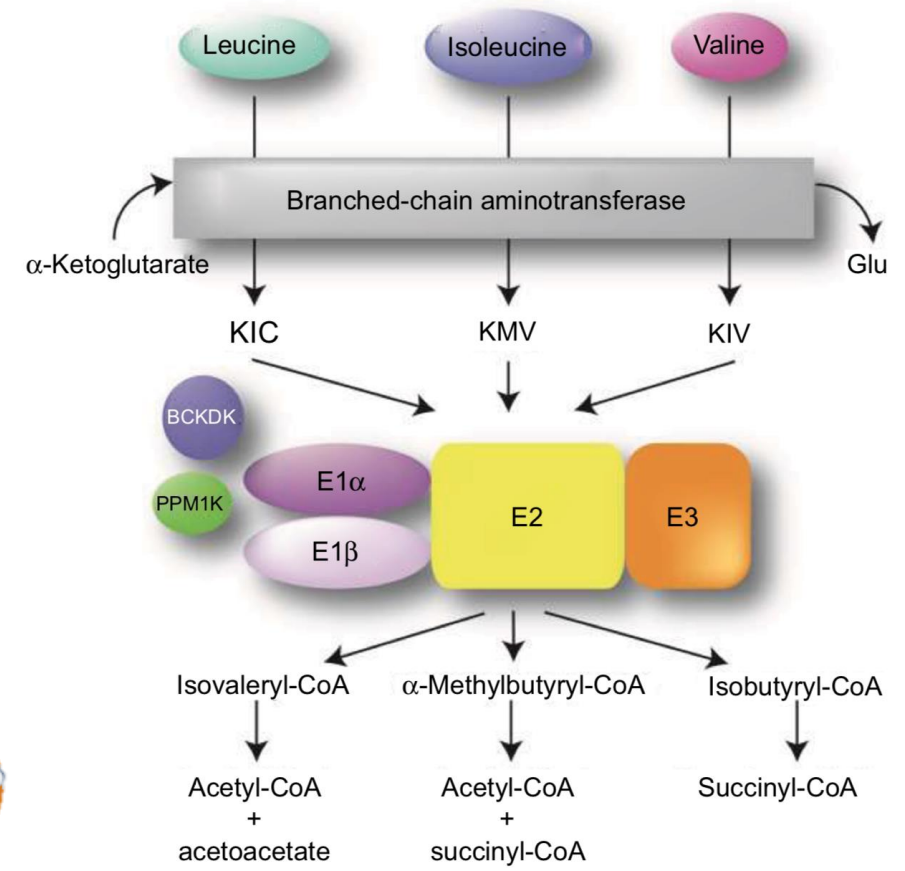
Dr C Pontoizeau Dr C Hoebeke
Dr C Corne Dr D Cheillan
Dr JF Benoist Dr JB Arnoux

Journée G2M Dépistage
6 avril 2022

- Les seuils qui seront donnés ici le sont à titre indicatif, et susceptibles d'être adaptés
 - lors de la phase de test avant le dépistage
 - Selon les données des premières semaines ou mois du dépistage

Leucinose

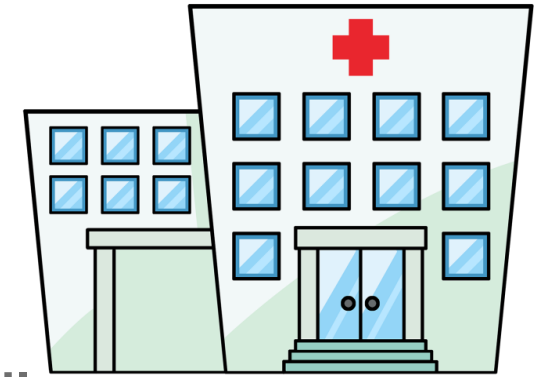
- Déficit en BCKDH, 1/130.000 à 1/180.000 naissances.
- 3 gènes: *BCKDHA*, *BCKDHB* et *DBT*
- 3 formes cliniques
 - Classique : coma néonatal (90% des cas)
 - Intermédiaire et intermittente (10% des cas)
- Evolution par décompensations aiguës
 - En situation de catabolisme : coma, risque vital
 - Séquelles cognitives et motrices si coma prolongé



- Traitement :
 - Régime de croisière : hypoprotidique, acides aminés sans BCAA, vitamines, minéraux
 - Prévention des décompensations aiguës
 - Surveillance des taux sanguins d'AA ramifiés
 - Régime d'urgence IV, NE, PO, voire dialyse si décompensation



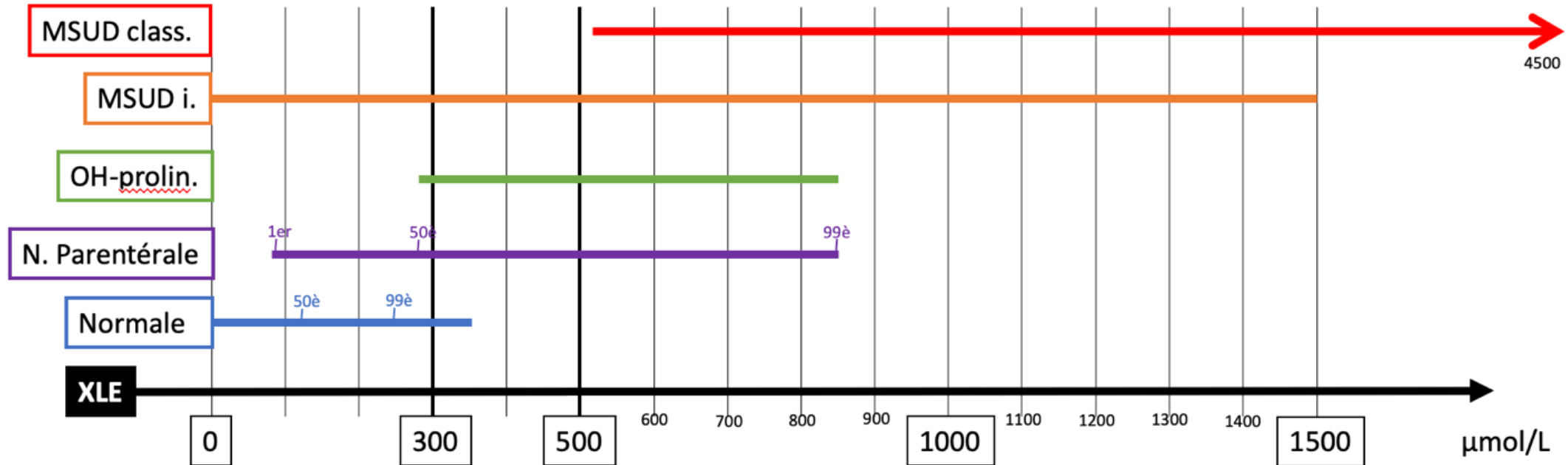
Equipe d'accueil spécialisée



- Plateau médico-technique indispensables du centre hospitalier d'accueil :
 - **équipe médicale experte** dans la prise en charge de la leucinose décompensée
 - disponibilité des **médicaments** et **DADFMS** pour décompensation de leucinose
 - laboratoire local pouvant réaliser une **CAAp en urgence**
 - **réanimation** pédiatrique pouvant réaliser une **hémodiafiltration veino-veineuse continue**
 - **+/-** (disponibilité du test urinaire au **DNPH**, expertise pour l'interpréter).

Biomarqueur du dépistage : XLE

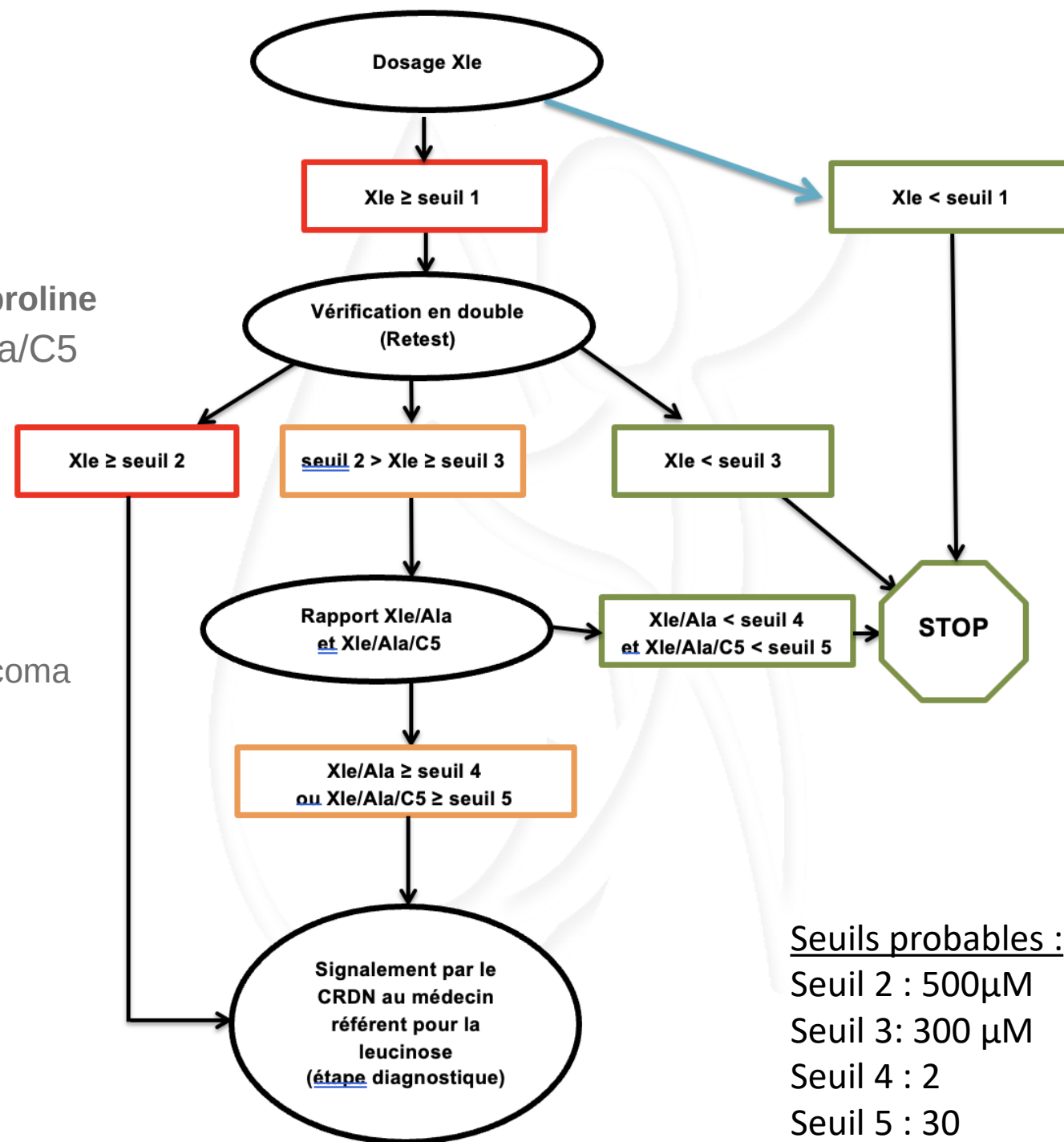
- **XLE** = iso-masses de la leucine
 - **XLE** = Leucine + Isoleucine + Allo-isoleucine + OH-proline



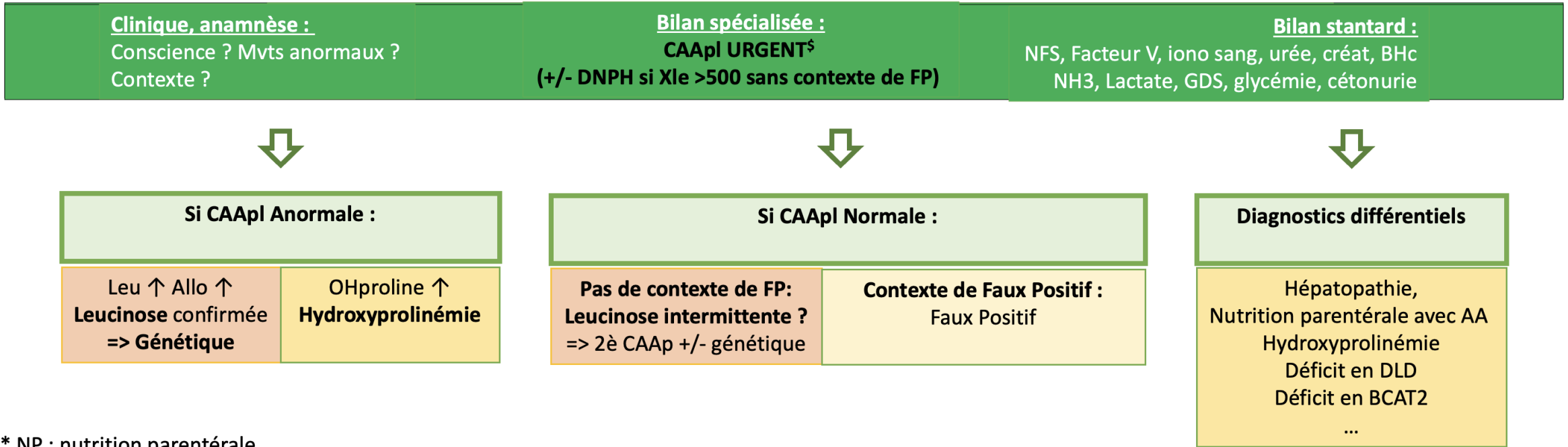
- MSUD classiques ont tous $XLE > 500 \mu\text{mol/L}$ à J3 de vie.
 - 2/3 des patients seront symptomatiques au moment du rendu du résultat
- MSUD intermédiaires et intermittents : pas de coma néonatal
 - Taux à J3, entre normal et $1500 \mu\text{mol/L}$
- $XLE/Ala \geq 2$ et $XLE/ALA/C5 \geq 30$ devraient écarter la majorité des faux positifs.

Algorithme de dépistage

- XLE = isomasse de la leucine
 - $\text{XLE} = \text{Leucine} + \text{Isoleucine} + \text{Allo-isoleucine} + \text{OH-proline}$
 - + 2 ratios si Xle 300 – 500 μM : Xle / Ala et $\text{Xle}/\text{Ala}/\text{C5}$
- **Diagnostics différentiels**
 - Vrais-positifs :
 - - leucinose classique (coma néonatal)
 - - leucinose intermédiaire ou intermittente (pas de coma néonatal)
 - Faux positifs :
 - - Hydroxyprolinémie (non maladie, 1/40.000)
 - - Nutrition parentérale
 - - Nouveau-né sain
 - - Insuffisance hépatocellulaire sévère
 - - Autres déficits rares avec hyperleucinémie :
 - déficit en DLD, en BCAT2 ...



Equipe clinico-biologique d'aval : confirmation diagnostique



* NP : nutrition parentérale

* Si doute, évaluation avec pédiatre des urgences de proximité

^{\$} CAAp, résultat dans les 24h

• Bilan de confirmation

- **CAA plasmatique** en urgence : seul examen de certitude
- **Test urinaire au DNPH** : Envisageable si XLE est > 500 µmol/L sans contexte de FP. Donne un élément de réponse devant un enfant n'ayant pas de trouble neurologique.
! Ce test manque de spécificité et de sensibilité !
- (test génétique BCKDHA, B et DBT : si leucinose confirmée par la CAAp).

Annonce téléphonique

- Selon un protocole organisé
 - L'abord sera différent selon que l'enfant a un taux > 500 (risque de coma) ou < 500 $\mu\text{mol/L}$
- Tact et méthode :
 - Un enfant à la maison peut-être
 - Un enfant débutant son coma
 - Ou un faux-positif
 - Le médecin pourrait appeler des parents
 - Dont l'enfant vient d'être hospitalisé
- Un vrai-positif de leucinose classique est une urgence vitale
 - Tout dépistage positif > 500 doit être reçu le jour même
 - ... sauf faux-positif évident (a priori) : prématuré bien portant sous nutrition parentérale.

Si Xle à J3 est entre 300 et 499 $\mu\text{mol/L}$

- Nombre de bébés / an
 - 30 à 40 / an, parmi eux : 1 bébé leucinose intermittent ou intermédiaire (pas de classique)
 - FP : OH-prolinémie, nutrition parentérale
 - => **pas de coma néonatal de leucinose attendu**
- 2 présentations
 - Déjà hospitalisé, conscient + nutrition parentérale au moment du J3 : probable FP
 - => reste dans son unité, avec une PEC inchangée.
 - => Surveillance neurologique et CAAp en urgence
 - A la maison, bien portant
 - => OH prolinémie ? MSUD intermittente ou intermédiaire ?
 - => Cs/HDJ dans les 24h ouvrés, rendu du résultat de CAAp de contrôle idéalement le lendemain.
 - Dans l'intervalle, poursuite régime normal, consignes de sécurité et certificat d'urgence « suspicion de MHM suite à dépistage »
 - (A la maison, malade, ou état incertain
 - => Evaluation en urgence le jour même, à l'hôpital de proximité, préalablement prévenu)

Si Xle à J3 est entre 300 et 499 $\mu\text{mol/L}$

AlgoR PEC

En attendant les résultats de CAAP

DNN : Taux 300 à 499 μM

MSUD interm?

NP ?

OH Prol ?

30-40 NN/an Dont :

1 MSUDi

35 NP ou OHProl

NN à domicile

Asymptomatique

Cs – HDJ
dans les 24h ouvrés

Appel immédiat
Parents et/ou unité d'hospit.
Contexte ? Hospitalisé ?
Consciences ? Mouvt's anormaux?

NN déjà hospitalisé

Conscient (NP ou non)

Reste dans son unité
Poursuite ttt habituel
attendre résultat CAAP

Clinique, anamnèse :

Conscience ? Mvts anormaux ?
Contexte ?

Bilan spécialisée :

CAAPl URGENT*
Etude génétique

Bilan standard :

NFS, Facteur V, iono sang, urée, créat, BHC
NH3, Lactate, GDS, glycémie, cétonurie

Si CAAPl Anormale :

Leucinose variant
=> Ttt adapté cf.
PNDS

OHproline $\uparrow$
Hydroxyprolinémie
=> Arrêt suivi

Si CAAPl Normale :

Pas de contexte de FP:
Leucinose intermittente ?
2è CAAP +/- génétique
=> **Suivi et PEC au moins
jusqu'au résultat de
génétique**

Contexte de Faux Positif :
Faux Positif

Diagnostics différentiels

Hépatopathie,
Nutrition parentérale avec AA
Hydroxyprolinémie
Déficit en DLD
Déficit en BCAT2
...

* NP : nutrition parentérale

* Si doute, évaluation avec pédiatre des urgences de proximité

CAAP, résultat dans les 24h ouvrés

Si Xle à J3 est entre 300 et 499 $\mu\text{mol/L}$

- Si leucinose intermédiaire ou intermittente confirmée
 - Convocation en hospitalisation rapide pour début du régime
 - ETP diététique et prélèvements réguliers taux de leucine
 - ALD17
 - Dépistage de la fratrie
- Si OH prolinémie
 - Rassurer : non maladie. Pas de suivi nécessaire.

Si Xle à J3 est > 500 $\mu\text{mol/L}$

- 70 NN par an
 - Dont 5 classiques et 1 interm.
 - FP : nutrition parentérale, OH-prolinémie
- 2 présentations à l'appel d'annonce:
 - Bébé déjà hospitalisé
 - Parentérale (prématurée) + neuro normale/adaptée + pas de contexte suspect = 3 conditions
 - => reste dans son unité, poursuite de sa PEC actuelle. CAAp en urgence
 - Si 3 conditions non réunies
 - => transférer immédiat. CAAp urgente +/-DNPH.
 - Bébé à la maison
 - Asymptomatique
 - Hospitalisation le jour même en salle. Orientation selon état clinique à l'arrivée. Ratios du dépistage.
 - Régime d'urgence PO. CAAp urgente +/- DNPH.
 - Symptomatique
 - Transfert SAMU vers Réa ou USC (depuis maison ou urgences locales)
 - Régime d'urgence IV, +/- dialyse si coma. CAAp urgente +/-DNPH.

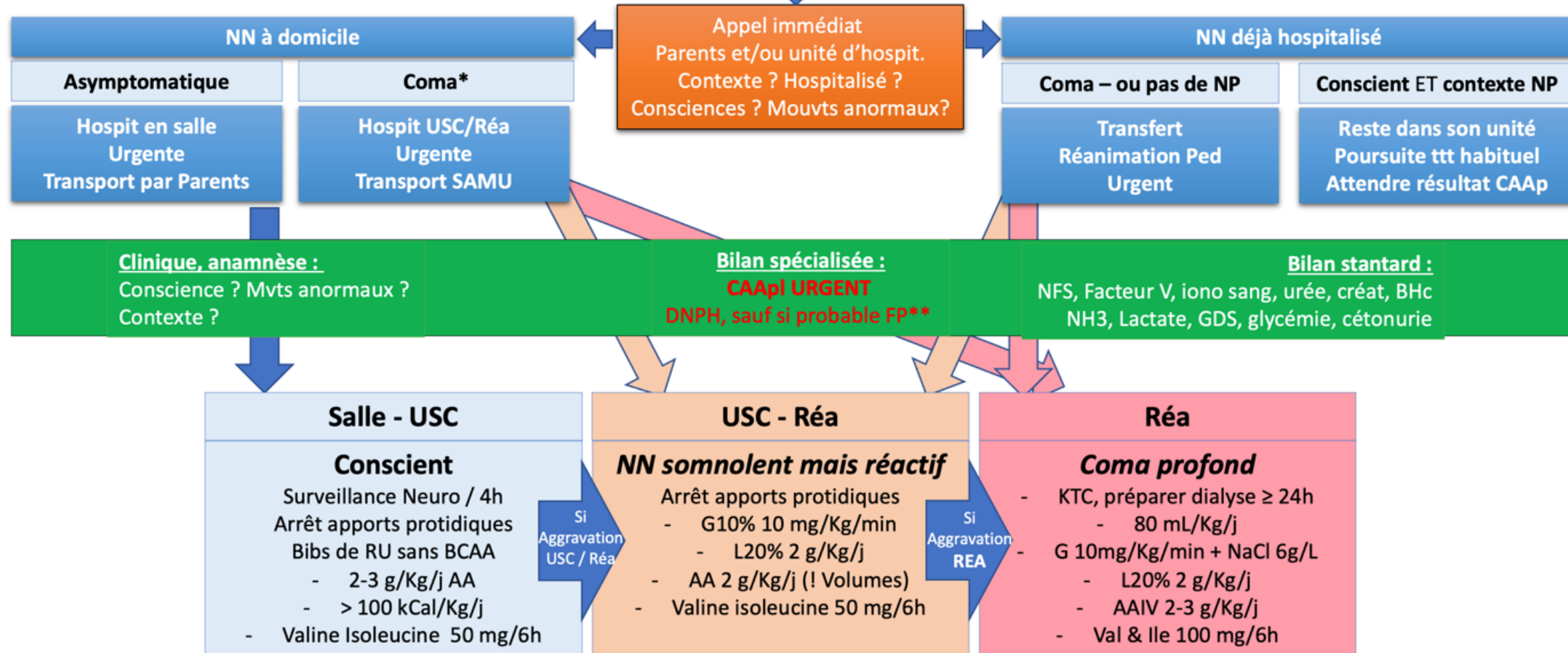
Si Xle à J3 est $> 500 \mu\text{mol/L}$

AlgoR PEC

En attendant les résultats de CAAP



50-70 NN/an	Dont :
5 MSUDcl	60 NP ou OHProI



NP : nutrition parentérale ; FP : Faux positif.

CAAP, résultat dans les 24h

* Si doute, évaluation avec pédiatre des urgences de proximité. ** Nutrition parentérale, Insuffisance hépatique

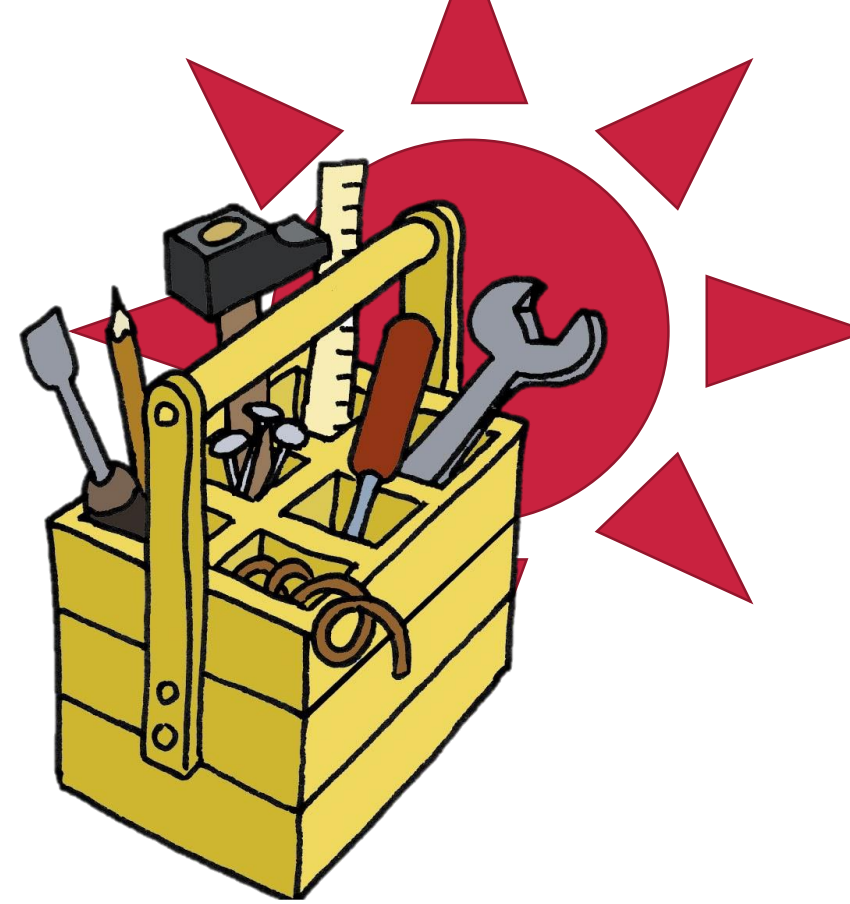
G10 : avec ions

L20: lipides 20%

AA : AA sans BCAA

Boîte à Outils DN MSUD

- Contenu:
 - Résultat du Dépistage : comment l'interpréter, FP ...
 - Démarche Diagnostique Biologique
 - Guide de prise en charge initiale
 - Si XLE > 500 μ M
 - Si XLE entre 300 et 499 μ M + [XLE/Ala $\geq$ 2 ou XLE/Ala/C5 $\geq$ 30]
 - Annexes
 - Guide d'annonce diagnostique par téléphone
 - Exemples de prescription :
 - enfant reçu en consultation (XLE 300 – 499 μ M)
 - enfant reçu en salle : conscient
 - enfant reçu en USC : somnolent
 - enfant reçu en réanimation : comateux
- Annexes
 - Exemples de préparation de régime d'urgence
 - Certificats d'urgence
 - CU Suspicion suite à dépistage
 - CU G2M MSUD
 - CU MSUD intermittent
 - Sitographie : lien vers le PNDS, etc.



Ouverture des discussions !

- Remerciements :

- CNCDN, CRDN, SFDN, HAS
- Coordination filière G2M
- Les participants du groupe dépistage : M Schiff, F Feillet, I Redonnet, A Imbard, J Bouchereau, K Mention, M Schiff I, Redonnet G Renom AF Dessein A Spraul, A Dernis, J Wenz, S Dubois, C Belloche, G Touati, J Ausseil, S Badiou, M Gorce, C Laguerre, D Lamireau, S Mesli, I Redonnet-Vernhet, F Sabourdy, JB Arnoux, C Hoebeke, C Pontoizeau, JF Benoist, C Corne, D Cheillan, Aline Cano, Claude Somma, Catherine Delpierre, Cécile Acquavia, Jean-François Benoist, Marguerite Gastaldi, Karine Mention, F Labarthe, M Tardieu, JB Arnoux, D Dufour, D Cheillan, C Acquaviva, AF Dessein, H Blasco, P Bregeaut, F Huet.



Titre, alignement haut et à gauche : Arial 24 gras

Zone de texte
sans ajustement
automatique
alignement haut, gauche
Arial 20

Zone de texte
sans ajustement
automatique
alignement milieu, gauche
Arial 20

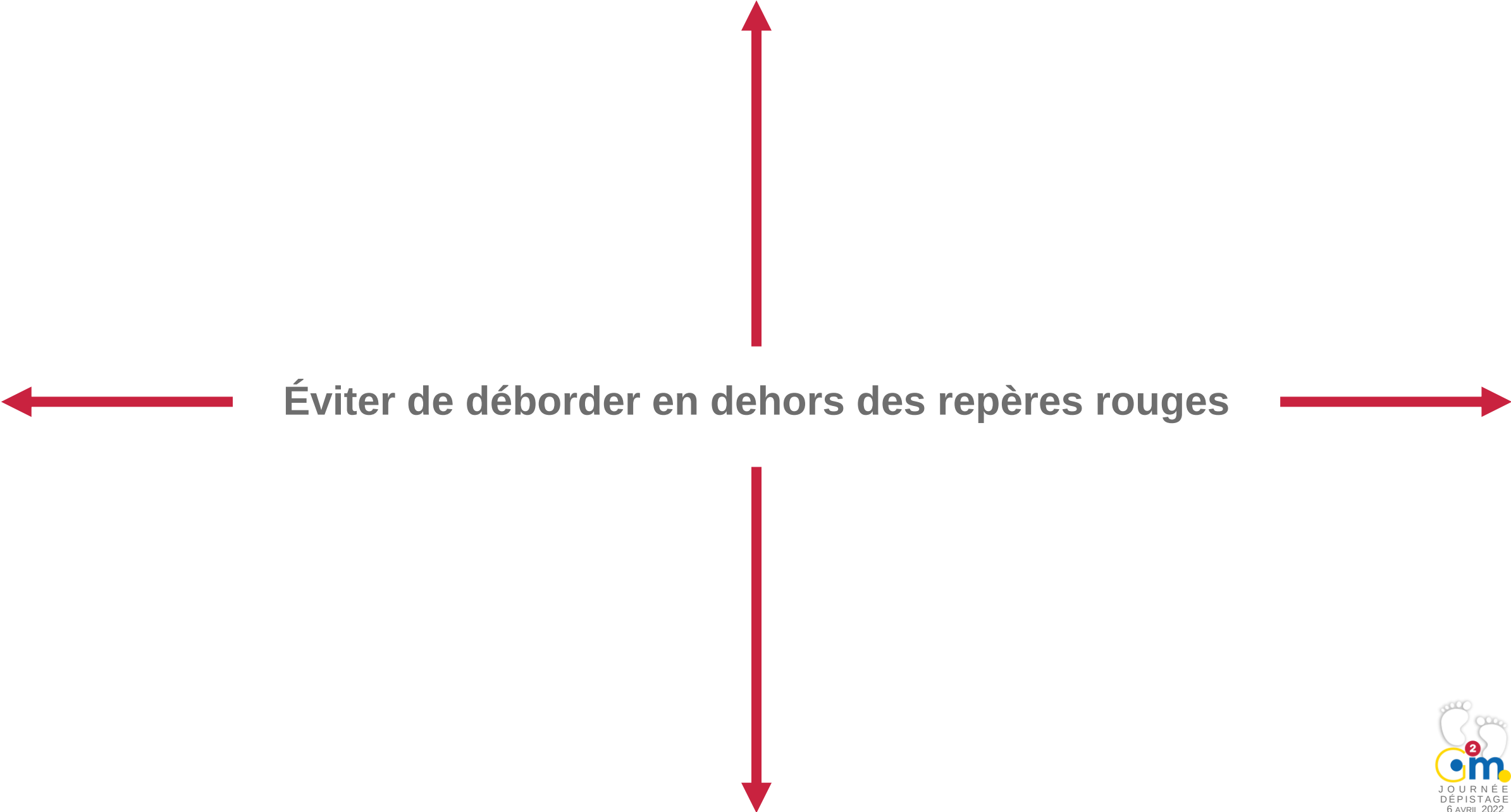
Zone de texte
sans ajustement
automatique
alignement bas, gauche
Arial 20

Liste à puces (taille dégressive)

- Arial 20
 - Arial 18
 - Arial 16
 - Arial 14
 - Arial 12

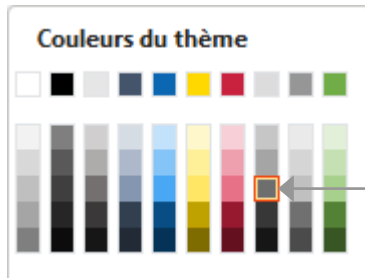
Liste à puces (taille constante)

- Arial 18
 - Arial 18
 - Arial 18



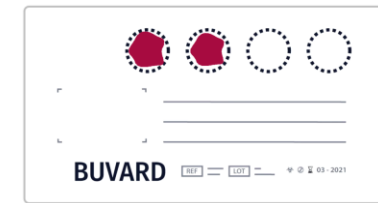
Éviter de déborder en dehors des repères rouges

Couleurs charte graphique, quelques icônes et logo de la journée

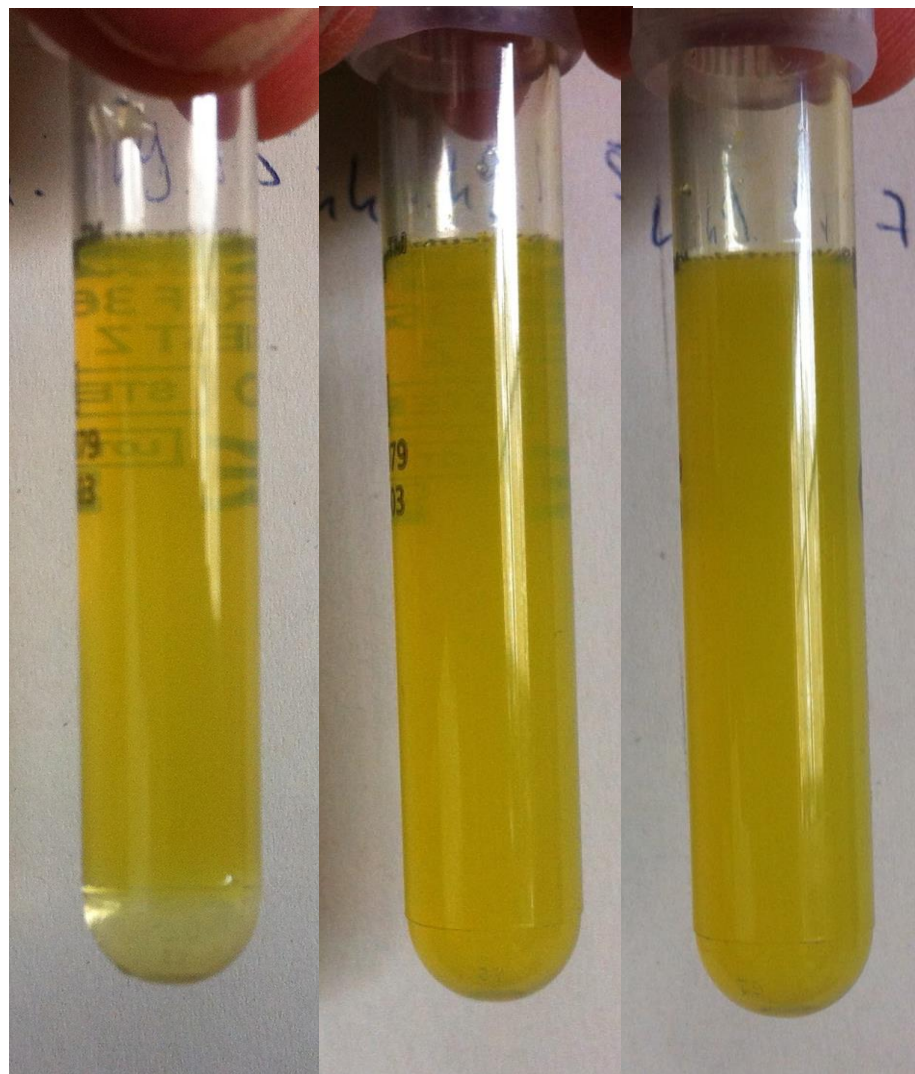


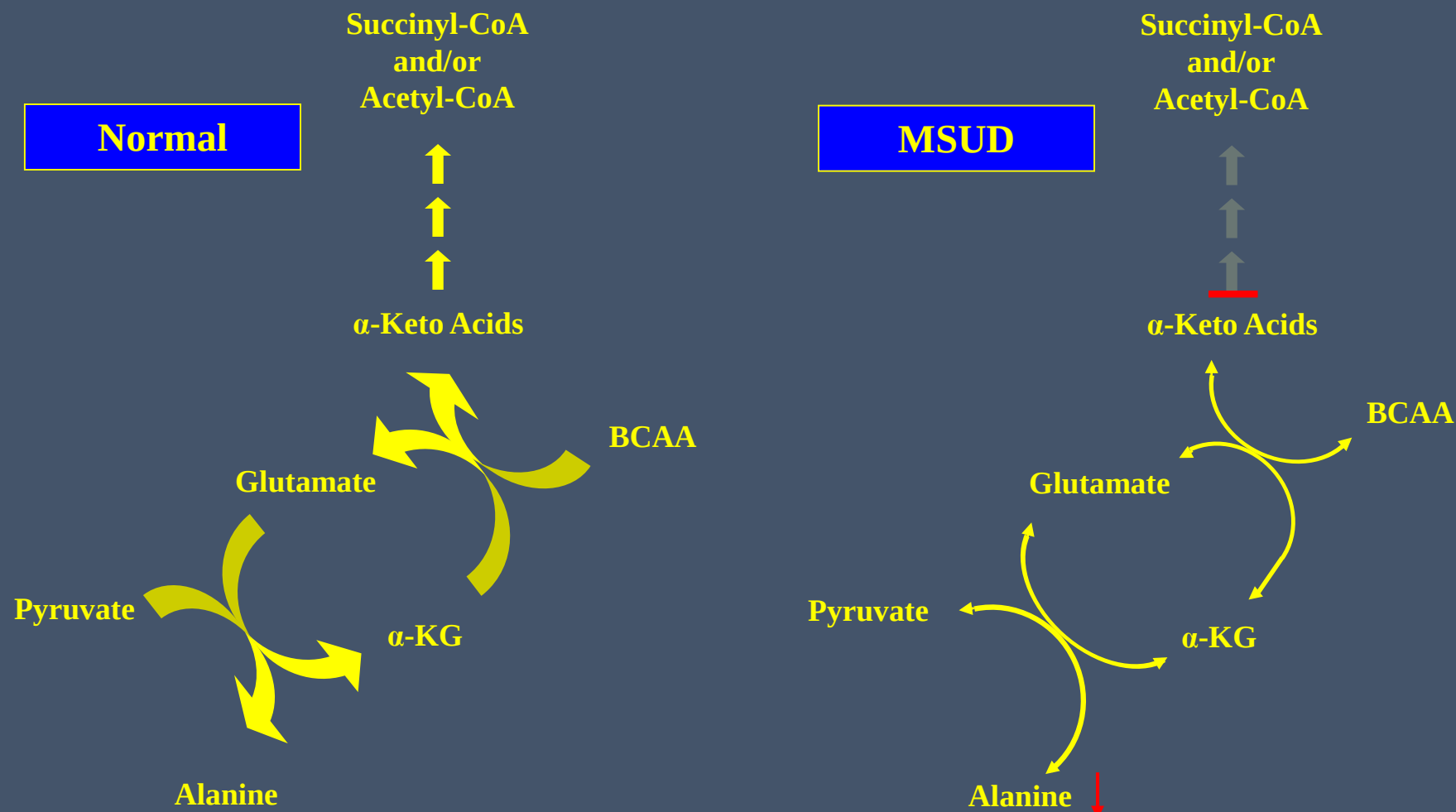
les couleurs et dégradés charte graphique G2m

couleur par défaut de la police : RVB (110, 110, 110) – Hex : #6E6E6E



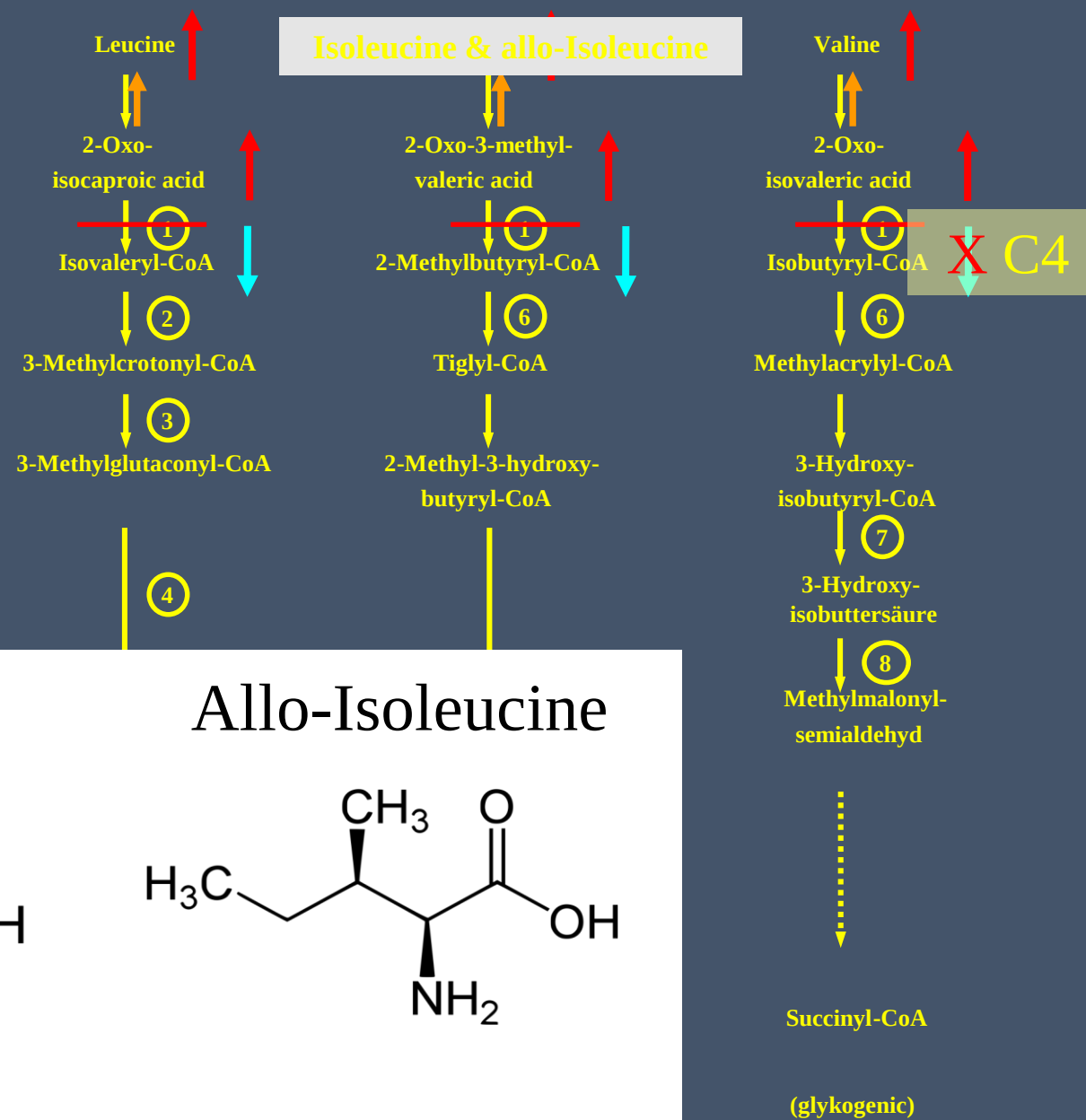
DNPH



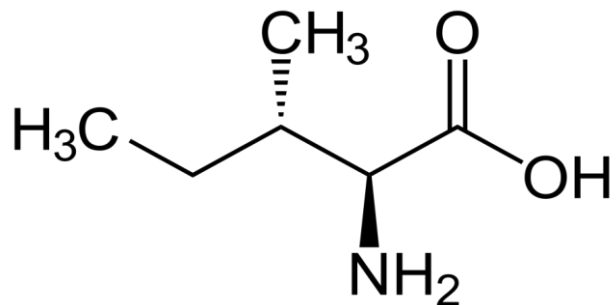


With the courtesy of
R Fingerhut

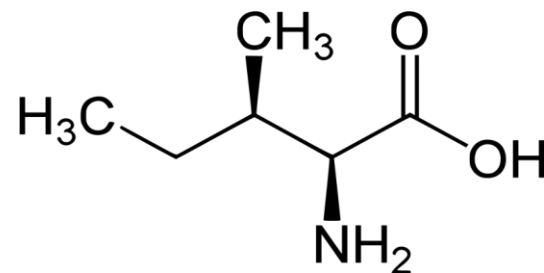
MSUD

EUROPE'S NUMBER ONE
MEDICAL DIAGNOSTICS PROVIDER

Isoleucine



Allo-Isoleucine

With the courtesy of
R Fingerhut







2022



Pour rire !

G2 

L'extension du programme national de dépistage néonatal, c'est le  !