

Organisation générale & Communication

Dr JB Arnoux

CRMH MHM, APHP, Necker

Symposium G2M

Dépistage

6 avril 2023

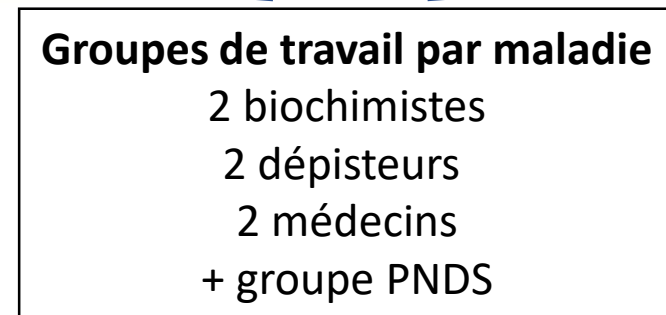
Sociétés savantes

Filières santé maladies rares

Association de patients

Veille biblio de la HAS

Saisine



1

2

2

Sociétés savantes

Filières santé maladies rares

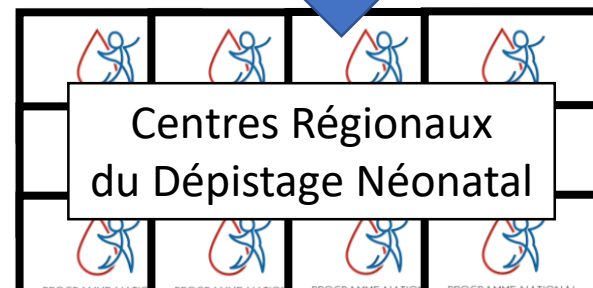
Association de patients

Veille biblio de la HAS

Saisine



CNCDN



1

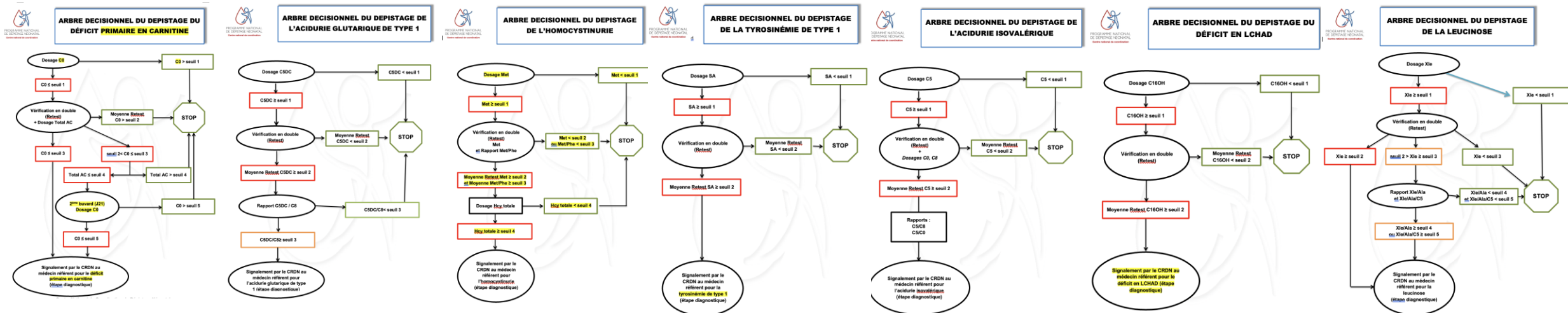
2

2

3

CNCDN
CRDN

- Création des algorithmes de dépistages
- GT transversal CNCDN, SFDN, G2M, SFEIM (mai – décembre 2021)



- Achat du matériel, des réactifs, mise à jour des logiciels
- Mise au point des techniques de dosage, formation des équipes des CRDN
- Etude pilote Tours

Sociétés savantes

Filières santé maladies rares

Association de patients

Veille biblio de la HAS

Saisine



1

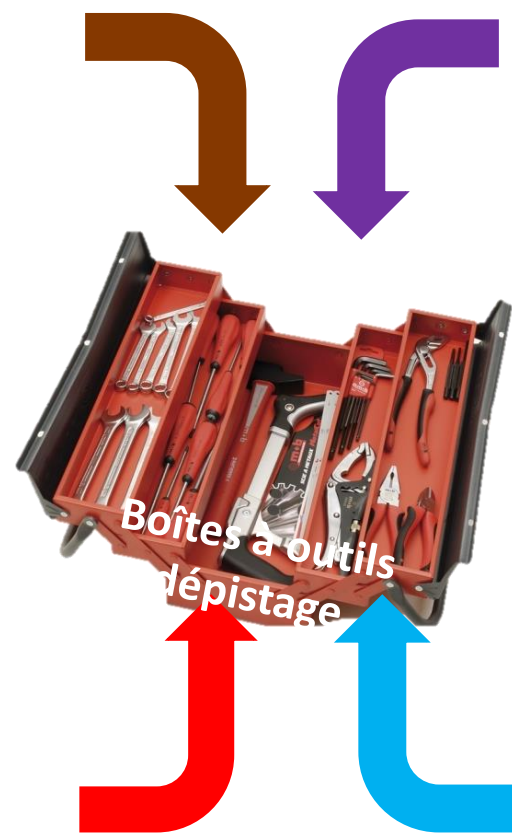


3



Equipes
G2M

- G2M: Nomination de coordonnateurs médicaux par maladie (2019)
 - Action inter GT G2M :
 - GT Dépistage (JBA, DC) – GT Diagnostic (CA, JFB) – GT PNDS (PL)



Guides de prise en charge
du nouveau-né dépisté



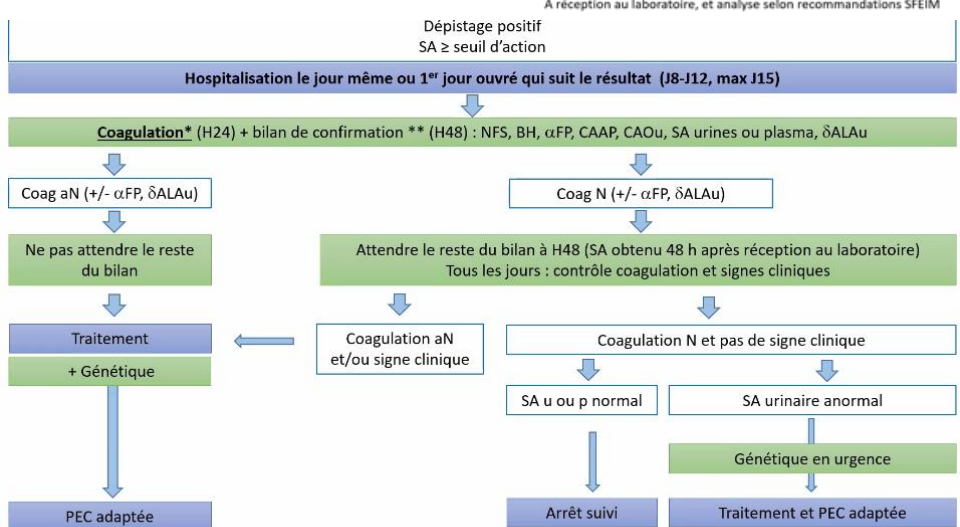
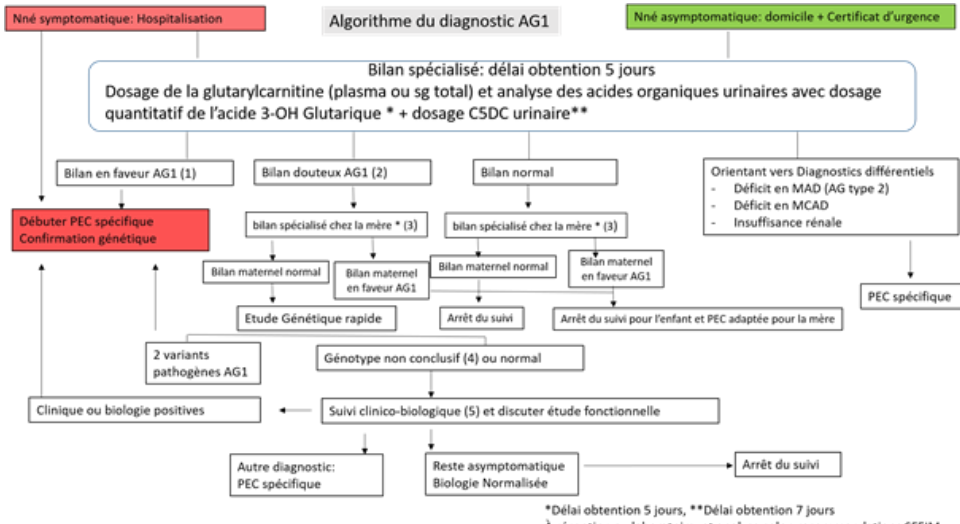
Guides d'annonce
téléphonique



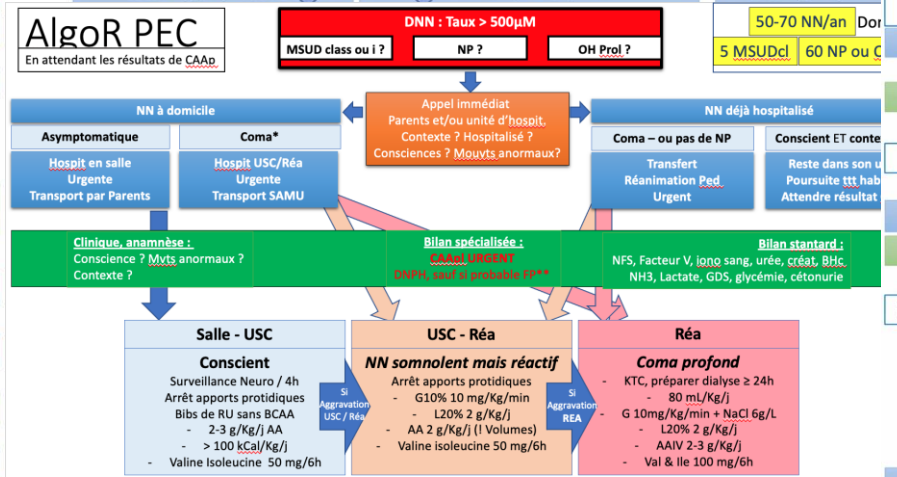
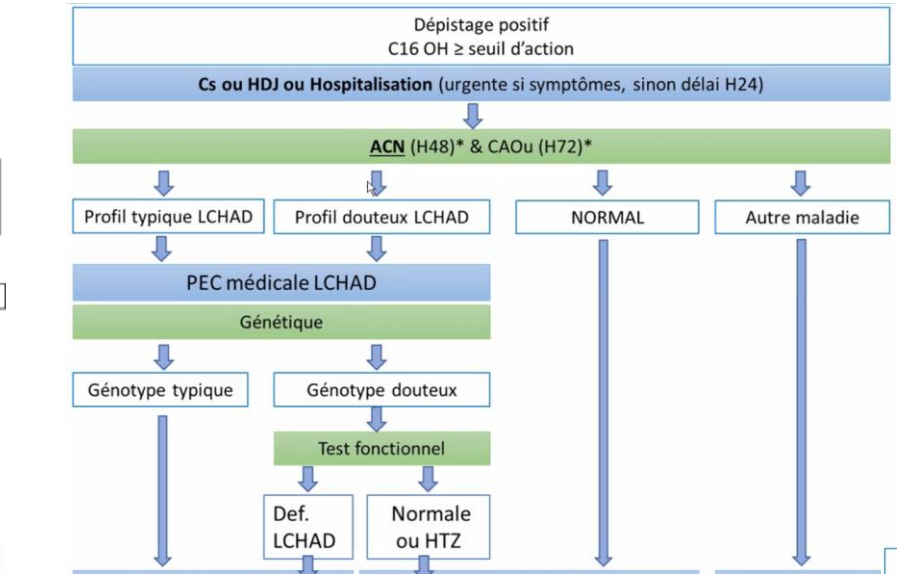
Certificats d'urgences

Equipes G2M

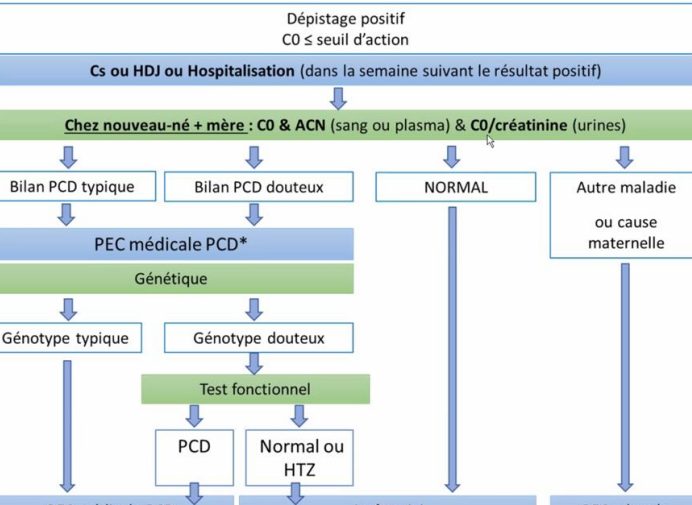
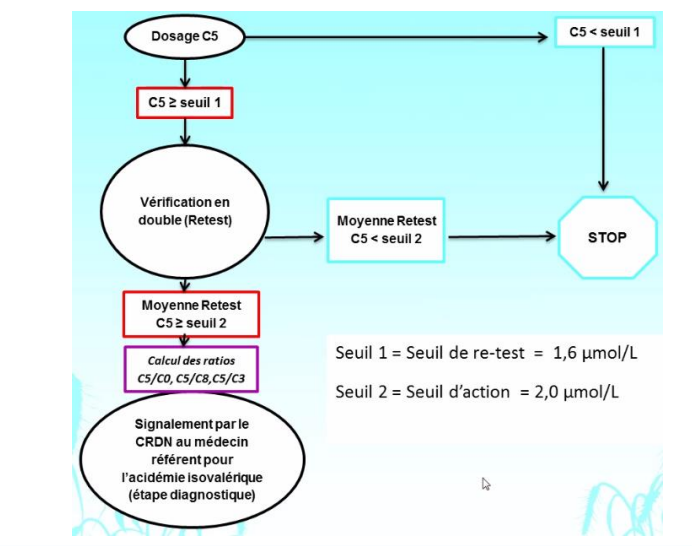
Algorithmes cliniques



* Bilan de coagulation: TP, Facteurs I, II, V, VII, X, VII, IX, XI



NP : nutrition parentérale ; FP : Faux positif. CAAP, résultat dans les 24h
* Si doute, évaluation avec pédiatre des urgences de proximité. ** Nutrition parentérale, insuffisance hépatique



* Avec début du traitement par carnitine

MALADIES
RARES

PARCOURS
PATIENTS

EDUCATION
THÉRAPEUTIQUE DU
PATIENT

RÉUNIONS DE CONCERTATION
PLURIDISCIPLINAIRE

FORMATION &
INFORMATION

BANQUE NATIONALE
DONNÉES MALADIES

COUCHET UNIQUE & PHARMA / RECHERCHE /
EUROPE & INTERNATIONAL

FILIÈRE
G2M



G2M

Maladies rares Héréditaires du Métabolisme

En savoir plus



PRISE EN CHARGE

A. VUE D'ENSEMBLE DE LA PRISE EN CHARGE INITIALE

J0 - Le jour du résultat du CRDN :

- o Le CRDN avertit l'équipe clinique d'aval.
- o Le clinicien appelle les parents :

- Si l'enfant va bien (et pas de fièvre, pas de vomissements) : consignes et consultation le jour même ou le jour ouvré suivant l'appel.

- Si l'enfant présente des signes cliniques : hospitalisation en urgence dans l'hôpital de proximité. Equipe locale prévenue (certificat d'urgence G2M transmis).

J0-J1 - 1ère consultation/HDJ d'aval du dépistage : confirmation du diagnostic

Vue globale de l'algorithme de confirmation du diagnostic.

NOUVEAU-NÉ DÉPISTÉ POUR UNE ACIDURIE GLUTARIQUE TYPE 1

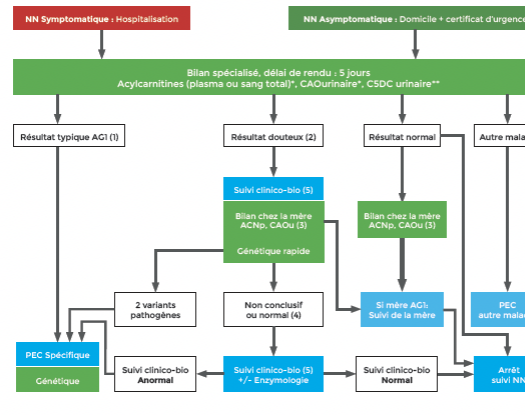
FICHE

01

Version du 20/10/2022

Algorithme diagnostique du NN suspect suite au dépistage néonatal de l'AGI

Figure 2 : Algorithme diagnostique du NN suspect suite au dépistage néonatal de l'AGI



* Délai de rendu du résultat de 5 jours ** de 7 jours, à réception au laboratoire, et analyse selon les recommandations de la SFEIM.

(1) Élévation significative de l'excrétion urinaire des acides 3-hydroxyglutarique, glutarique, (glutaconique) et de la glutarylcarnitine (CSDC) sanguine ou urinaire.

(2) Élévation peu significative de l'excrétion urinaire des acides 3-hydroxyglutarique, glutarique, (glutaconique) et de la glutarylcarnitine (CSDC) sanguine ou urinaire.

(3) Profil des AC plasmatiques ou sang total avec dosage de glutarylcarnitine et CAOu.

(4) Un seul variant pathogène ou probablement pathogène ou variant de signification inconnue.

(5) Suivi clinico-biologique : pendant 2 ans : tous les 3 mois et lors des épisodes infectieux (carnitine, certificat d'urgence, pas de régime).

age concomitant des déficits généralisés de l'oxydation des acides gras de type 2 (AG2).

menté dans l'acidurie glutarique de type 2 qui ne fait pas partie du DNN à ce jour en France. Le profil des ACN, puis de la CAO, sera un diagnostic d'AG2.

Interprétation des résultats de la démarche diagnostique

RÉSULTAT D'ACN ET DE CAOÙ ?

Le résultat de dépistage sera basé essentiellement sur le profil des ACN, les couples à la CAOù. Le laboratoire doit être affilié à la filière G2M, l'interprétation par des biologistes experts en MHM. Il doit être obtenu un rendu des résultats idéalement dans les 48 heures pour les ACN et dans les 72 heures pour la CAOù (jours ouvrés).

1. Diagnostic différentiel d'un déficit en SBCCAD ou d'une prise d'acide pivalique : La prise d'acide pivalique sera recherchée lors de l'interrogatoire de l'entretien initial. Dans les deux cas, le diagnostic sera confirmé par l'absence d'IVG à la CAOù. Celle-ci pourra également mettre en évidence la présence de 2-méthylbutyrylglycine ou d'acide pivalique.

2. Différentiation AIV formes symptomatiques / AIV formes asymptomatiques : Que ce soit pour le C5 (ACN) ou pour les pics d'IVG (CAOù), il existe un chevauchement des concentrations entre les formes AIV symptomatiques et les formes AIV asymptomatiques. L'analyse de ces résultats peut donner une orientation vers la forme biologique probable mais devra être confirmée par les résultats de l'analyse génétique. L'interprétation de ces résultats aboutit à 3 situations :

C5-AC (µmol/L)	IVG (µmol/mmol créat)	Interprétation
< 4,3	et < 200	Forme asymptomatique probable *
4,3 - 6,4	ou 200 - 600	Zone grise **
> 6,4	et > 600	Forme symptomatique probable ***

*ne nécessitant pas de traitement, **traitement à discuter par CRMR/CCMR, ***nécessitant un traitement

3. Dépistage concomitant des déficits généralisés de l'oxydation des acides gras ou AG2. Le diagnostic sera confirmé par le profil des ACN et la CAOù.

Les résultats attendus d'un DNN de l'AIV peuvent donc être :

o Vrai positif avec deux situations possibles :

1. Le diagnostic d'AIV est confirmé chez le nouveau-né et le bilan de confirmation permet de différencier une forme symptomatique (pour laquelle un traitement doit être débuté) d'une forme asymptomatique (ne nécessitant pas de traitement).
2. Les résultats sont douteux (résultats C5 / IVG dissociés, taux C5 et IVG dans la zone grise) et il n'est alors pas possible de conclure immédiatement. L'enfant sera suivi le temps d'obtenir les résultats de l'étude moléculaire et/ou de l'étude d'activité enzymatique. Dans l'attente, le CCMR/CRMR jugera de l'opportunité de débuter un traitement préventif ou de poursuivre un régime normal en formant les parents à la conduite à tenir en cas de situation à risque.

Ceci permettra une analyse rétrospective de l'intérêt de ces rapports pour décider de les intégrer éventuellement dans un second temps dans l'organigramme décisionnel.

C5 > 2,0 µmol/L : comment l'interpréter ?

Plusieurs difficultés sont à prévoir :

1. Existence de deux isomères de l'isovalérylcarnitine :
 - La 2-méthylbutyrylcarnitine (élevée dans le déficit en SBCCAD qui est considéré comme non maladie).
 - La pivaloylcarnitine : l'acide pivalique est présent dans certains antibiotiques (parfois prescrits chez des femmes enceintes) et dans des crèmes parfois utilisées par des femmes allaitantes (ex : crème Mustela ...) Dans la littérature, on retrouve pour la pivaloylcarnitine des concentrations de C5 situées entre 1,4 et 4,4 µmol/L.

Dans ces deux cas, le diagnostic différentiel sera suspecté par l'interrogatoire effectué lors de l'entretien initial et sera confirmé par l'absence d'isovalérylglycine (IVG) à la CAOù.

2. l'existence de mutations responsables d'une forme d'AIV asymptomatique (= non maladie).

Il existe dans la littérature une zone de chevauchement entre AIV asymptomatiques et AIV symptomatiques pour les valeurs de C5 mesurées sur le buvard du dépistage.

- AIV asymptomatiques : concentrations de C5 situées entre 0,7 et 6,4 µmol/L
- AIV symptomatiques : concentrations de C5 situées entre 4,3 et 21,7 µmol/L

A noter que ce chevauchement se retrouve également sur les valeurs de IVG mesurées par la CAOù.

VPP estimée :

=> exemple Royaume-Uni avec un seuil d'action du C5 à 2,0 µmol/L : VPP 38%

Le seuil d'action, que nous préconisons de fixer en France initialement à 2,0 µmol/L, est donc un seuil volontairement haut, qui « écarte » certaines formes bénignes asymptomatiques d'AIV, mais qui élimine également la quasi-totalité des rappels pour des déficits en SBCCAD et une grande partie des prises de Pivalate. Ce seuil devrait cependant permettre de dépister toutes les formes sévères d'AIV (range entre 4,3 et 21,7 µmol/L)



Rechercher...

- MALADIES RARES
- PARCOURS PATIENTS
- EDUCATION THÉRAPEUTIQUE DU PATIENT
- RÉUNIONS DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE
- FORMATION & INFORMATION
- BANQUE NATIONALE DE DONNÉES MALADIES RARES
- GUICHET UNIQUE & PHARMA / RECHERCHE / EUROPE & INTERNATIONAL
- FILIÈRE G2M

Certificat urgence suite à une suspicion de maladie héréditaire du métabolisme suite au dépistage néonatal

- CU suspicion de maladie héréditaire du métabolisme
- CU suspicion AIV
- CU suspicion LCHAD

Médicaments et Produits Diététiques

- Médicaments et DADFMS

Documents utiles

- Synoptique
- Vidéotheque dépistage
- Arrêté du 9 novembre 2022
- Présentation des nouvelles maladies dépistées
- Plus d'informations sur les maladies dépistées



Certificat urgence suite à une suspicion

CU suspicion de maladie héréditaire du métabolisme

Médicaments et Produits Diététiques

Médicaments et DADFMS

Documents utiles

Synoptique

Présentation des nouvelles maladies dépistées

**Suspicion Maladie Héréditaire du Métabolisme
Suite au dépistage néonatal
(Nouveau-né)**

Nom, prénom
DDN

PATIENT PRIORITAIRE : NE DOIT PAS ATTENDRE AUX URGENCES

Si fièvre ou jeûne prolongé (≥6h ; anorexie, vomissements, gastroentérite...)

1. BILAN EN URGENCE : Glycémie capillaire et veineuse, ionogramme sanguin, CPK, ASAT, ALAT + tout autre examen nécessaire selon le contexte (bilan infectieux si fièvre etc.)

2. PERFUSION A METTRE EN PLACE EN URGENCE, sans attendre les résultats du bilan :

- Si dextro < 3mmol/L, resucrage 2ml/kg de G10% PO et débiter la perfusion glucosée ci-dessous.
- Perfusion de sérum glucosé G10% avec apports en électrolytes standards (ex. CompensalG10, BioG10%, P4G10 etc.) à 6 mL/Kg/h

Poids	3 Kg	3,5 Kg	4 Kg
G10% + ajout d'ions	18 mL/h	21 mL/h	24 mL/h

Si patient impossible à perfuser, passer le soluté de perfusion ci-dessus au même débit par sur une sonde nasogastrique.

- 3 SURVEILLANCE :**
- Dextro / 6h, scope, conscience
 - Fréquence des bilans biologiques selon anomalies cliniques et biologiques initiales.

- CONSEILS GENERAUX & CONTEXTE :**
- Suspicion de maladie héréditaire du métabolisme suite au dépistage néonatal systématique. Bilan de confirmation prévu d'ici 24h/en cours.
 - Jeun prolongé contre-indiqué : ne jamais laisser le bébé sans apport glucidique (perfusion ou NEDC ou biberon).
 - Les apports glucidiques continus précisés ci-dessus permettent de prévenir et de traiter toute décompensation. Ce traitement doit être conduit avec l'avis d'un métabolicien au moins quotidiennement.

NUMEROS ET MEDECINS REFERENTS :

A compléter par chaque service

Certificat remis le ... / ... /



- MALADIES RARES
- PARCOURS PATIENTS
- EDUCATION THÉRAPEUTIQUE DU PATIENT
- RÉUNIONS DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE
- FORMATION & INFORMATION

Certificat urgence suite à une suspicion de maladie héréditaire

CU suspicion de maladie héréditaire du métabolisme

CU suspicion de maladie héréditaire

Médicaments et Produits Diététiques

Médicaments et DADFMS

Documents utiles

Synoptique

Vidéotheque de

Présentation des nouvelles maladies dépistées

Plus d'informations sur les maladies dépistées



Médicaments et Produits Diététiques Extension du dépistage néonatal à 7 MHM.

Médicaments et DADFMS, avec doses à la naissance. Le suivi ultérieur des doses et du régime sera réalisé en concertation avec le CCMR ou le CRM/R référent du patient.

1. Liste des Médicaments
2. Liste des produits diététiques
3. Liste par maladie.

Code couleur : Disponibilité du produit :

	Immédiate et permanente.
	Dans les 3 à 6 jours.
	Produits alternatifs

1. Liste des Médicaments

Médicaments :	Maladie	Dose habituelle
L-Carnitine oral	AG1, AIV, LCHAD, DPC	AG1, AIV : 100 à 200 mg/Kg/j (200 si nouveau-né symptomatique) LCHAD : 20 – 50 mg/Kg/j DPC : 100 – 200 mg/Kg/j
L-carnitine IV	AG1, AIV	200 mg/Kg/j si nouveau-né symptomatique
L-Glycine PO	AIV	100 à 250 mg/Kg/j
Carbaglu PO	AIV	50mg/Kg/j (si nouveau-né symptomatique et hyperammonémique). Habituellement le benzoate suffit.
Benzoate de Sodium IV	AIV	250 mg/Kg/j (si nouveau-né symptomatique et hyperammonémique)
Ammonul® IV	AIV	250 mg/Kg/j (si nouveau-né symptomatique et hyperammonémique). Habituellement le benzoate suffit.
Pyridoxine (vitamine B6) PO	HCY	100 mg/j
Spéciafoldine (vitamine B9) PO	HCY	5mg/j
Cyanocobalamine 1mg/2mL	HCY	1mg/j
NTBC, nitisinone (Orfadin®)	HT1	1 mg/Kg/j en 2 prises par jour.
L-Valine gélules 50mg	MSUD	50mg/6h
L-Isoleucine gélules 50mg	MSUD	50mg/6h
G10% avec ions IV	AG1, AIV, MSUD	5 mL/Kg/h Ex. Bionolyte G10%, Compensal G10% etc.
Lipides 20% IV	AG1, AIV, MSUD	0,4mL/Kg/h Ex. SMOF lipides®, Intralipid®, Medialipide®

AG1 : acidurie glutarique de type 1 ; AIV : acidurie isovalérique ; HT1 : Tyrosinémie Héritaire de type 1 ; HCY : Homocystinurie ; MSUD : leucine ; LCHAD : déficit en LCHAD ; DPC : Déficit primaire en carnitine.

MALADIES RARES PARCOURS PATIENTS EDUCATION THÉRAPEUTIQUE PATIENT

Certificat urgence suite

CU suspicion de maladie du métabolisme

Médicaments et Produits

Médicaments et D

Documents utiles

	AG1	AIV	HCY	HT1	LCHAD	MCAD	MSUD > 500	MSUD 250-499	PCD Seuil très anormal	PCD seuil limite anormal	PCU
Prévalence estimée	1/100.000	1/100.000	1/344.000	1/125.000	1/100.000	1/15.000	1/150.000		1/100.000		1/10.000
Biomarqueur sanguin	C5DC + C5DC/C8	C5	Meth, Meth/Phé + Hcyt	SUAC	C16OH	C8	XLE	XLE + ratios	CO	CO + Total AC	Phé
CRDN : Seuil d'action du dépistage	C5DC > 0,45 µM (99,9ép)	C5 > 2µM	Meth > 35µM (99,9ép) ET Meth/Phé > 0,65	SUAC > 2 µM	C16OH > 0,07 µM (99,99ép)	C8 > 0,5 µM	XLE > 500 µM	XLE > 250µM (99,9ép)	CO < 5 µM (99,9ép)	CO < 8 µM ET Total AC : 1 µM	Phé > 120 µM
CRDN : Test de 2è ligne	C5DC/C8 : 10	/	Hcyt > 10 µM	/	/	/	/	XLE/Ala : 1,5 XLE/Ala/C5 : 20	/	2è buvard J21 CO : 8 µM	/
Diagnosics différentiels	Déficit en MAD, Insuffisance rénale, mère AG1	AIV asympo, déficit en SBCADD, déficit en MAD, source exogène de C5-AC	Prématuré, insuffisance rénale, sepsis, insuff. Hépatique, causes génétiques rares d'HCY	Exceptionnels (et bénins) : Pseudo déficits en FAAH, déficit en MAAI	Catabolisme important, Autres déficit de la ROAG	Hétérozygote MCAD, déficit en MAD, prématuré sous parentérale	Parentérale +++, Hydroxyprolinémie, insuffisance hépatique		Mère ou enfant AG1, MCAD ou 3MCC, prématurité, mère végétarienne, mère PCD		Prématuré, HyperPhé transitoire, déficit en BH4, ...
Délai d'appel et de convocation	Appel immédiat : 1/ si va bien : H24 (pas le WE) ; 2/ si symptômes : hosp immédiat	Appel immédiat : 1/ si va bien : H24 (WE aussi) ; 2/ si symptômes : hosp immédiat	Pas d'appel le vendredi. Convocation dans les 24h (pas le WE).	Appel immédiat : 24h (avant J15 +++)	Appel immédiat : 1/ si va bien : H24 (WE aussi) ; 2/ si symptômes : hosp immédiat	Appel immédiat : 1/ si va bien : H24 (pas le WE) ; 2/ si symptômes : hosp immédiat	Appel immédiat : Hosp le jour même	Appel le jour même ou report au lundi si vendredi. 24h (pas le WE)	Pas d'appel le vendredi. Convocation dans la semaine.		Pas d'appel le vendredi. Convocation dans les 24h (pas le WE).
Bilan spé initial	ACNp, CAOu, C5DCu, génétique	ACNp, CAOu, génétique	CAAp, HCYtp, B12, Folate, génétique	SUACu, ðALAU, CAAp, BHc, Hémostase, AFP, génétique	ACNp, CAOu, Echo cardiaque, ECG, Echo abdo, génétique	ACNp, CAOu, génétique	CAAp, CAOu, (+/-DNPHU) génétique	CAAp, CAOu, génétique	Bilan enfant +mère : ACNp, ACNu, CAOu, génétique		CAAp, activité DHPRp, Ptérines u, génétique
Biologie spécialisé : délai de rendu des résultats (à réception au laboratoire, en jours ouvrés)	ACNp, CAOu: 5jrs C5DCu: 7 jrs Génétique:	ACNp: 48h CAOu: 72h Génétique	CAAp, HCYtp: 72h	SUAC: 72h	ACNp: 48h	ACNp: 48h CAOu: 72h	CAAp: aussi vite que possible	CAAp: rapidement	Carnitine libre sang et urines : 5 jrs		CAAp, activité DHPRp, Ptérines u, génétique
Médicaments délais	Si risque décompensation : G10, L20, Carn	Si coma : G10, L20, Carnitine, Glycine	A la 2è Cs : Pyridoxine, ac. folique	Si tb hémostase : d'emblée Orfadin*	Carnitine. Si risque décompensation : G10	Carnitine	Valine, Isoleucine	/	A la 2è Cs : Carnitine		Immédiat si Phé > 360 mM : Kuvan® pour test
DADFMS délais	Si confirmation : PFD1 : 3-6 jours (GA1 Anamix Infant*)	Si confirmation : PFD1 : 3-6 jours (IVA Anamix Infant*)	Après le test à la Vit B6 (2 à 6 semaines) HCY Anamix Infant*	Si confirmation : PFD1 ; 3-6 jours (TYR Anamix Infant*)	Si confirmation: Monogon ou Lipistart ou lait écrémé	/	Usage immédiat : MSUD Anamix Infant*, MSUD2 secunda*	3-6 jours après la confirmation diag. MSUD Anamix Infant*, MSUD2 secunda*	/	/	Mélange d'AA sans Phé pour Nourrisson

Synoptique

Vidéotheque dépistage

Arrêté du 9 novembre 2022

Présentation des nouvelles maladies dépistées

Plus d'informations sur les maladies dépistées



Equipes
G2M

Information des professionnels de la filière

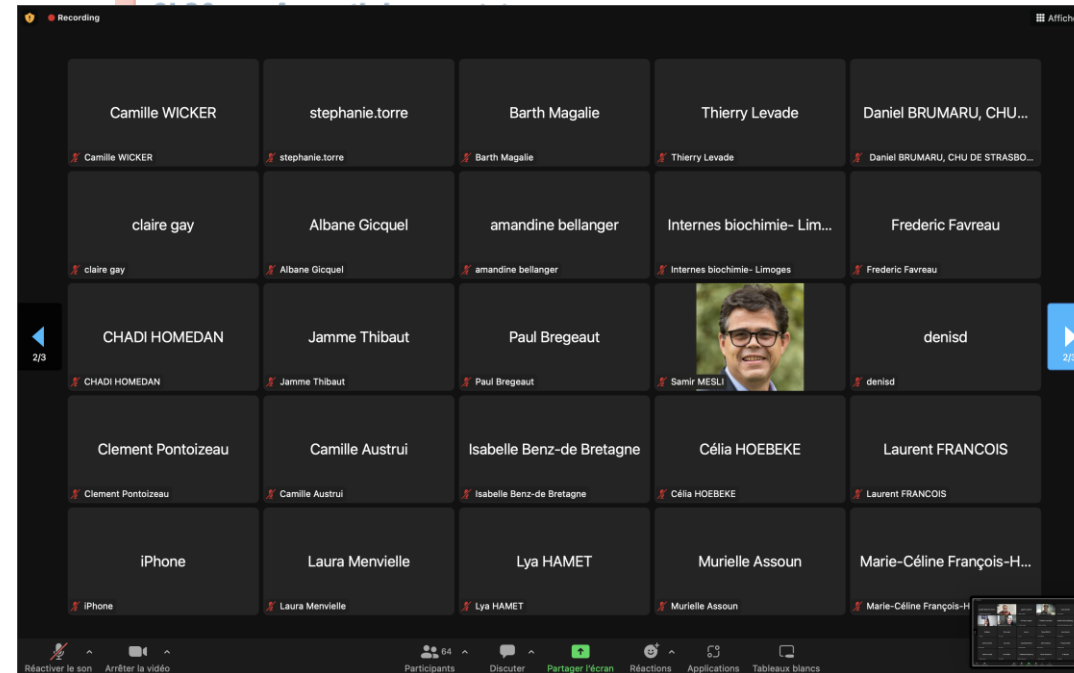


- Journées G2M
 - 1^{er} sympo dépistage G2M: 04/02/2019
 - 2^{ème} sympo dépistage G2M: 06/04/2022

Journée Dépistage des Maladies Héritaires du Métabolisme 2019

Mardi 4 Février 2020
Auditorium Institut IMAGINE-Paris

- 2022 12 01 Prépa Outremer
- 2022 12 15 Prépa Métropole



Sociétés savantes

Filières santé maladies rares

Association de patients

Veille biblio de la HAS

Saisine



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
Expertise Scientifique
Recommandations

Formation/information
Maternité / Grand Public



Ministère de la Santé
DGS – DGOS
Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Groupe Travail
Transversal



Maladies rares
Héréditaires du
Métabolisme
Filière nationale de santé



Société
Française de
Dépistage
Néonatal



PROGRAMME NATIONAL
DE DÉPISTAGE NÉONATAL


SFEIM Société française pour l'étude
des erreurs innées du métabolisme

CNCDN




PROGRAMME NATIONAL
DE DÉPISTAGE NÉONATAL

CNPDN
Comité National de Pilotage
du Dépistage Néonatal



Centres Régionaux
du Dépistage Néonatal



Services
métabolisme



Formation/information
Maternité / Grand Public

1

2

3

3

3

3

3

3

Prof^{els}
maternité
pédiatres

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ



**MINISTÈRE
DES SOLIDARITÉS
ET DE LA SANTÉ**
Liberté
Égalité
Fraternité

2
Gm Maladies rares
Héréditaires ou
Métabolisme
Filière nationale de santé

DÉPISTAGE NÉONATAL PAR EXAMENS BIOLOGIQUES

**DÉLIVRER L'INFORMATION ET RECUEILLIR
LE CONSENTEMENT DES PARENTS**

Guide pour les professionnels



AVRIL 2021

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ



**MINISTÈRE
DES SOLIDARITÉS
ET DE LA SANTÉ**

Dépistage néonatal : questions/réponses sur les maladies dépistées

Ce que vous devez savoir sur l'homocystinurie

Quelle est l'origine de la maladie ?

L'homocystinurie est une maladie génétique récessive autosomique liée à un déficit d'une enzyme, la cystathionine bêta-synthase (CBS), qui provoque l'accumulation d'homocystéine, ou celle-ci est toxique pour l'organisme de même que son dérivé la méthionine.

Deux types de déficits en CBS sont individualisés :

- Type I : pyridoxine (Vitamine B6) répondante, c'est-à-dire qui est améliorée grâce à la prise de vitamine B6
- Type II : pyridoxine résistante, c'est-à-dire non améliorée avec la vitamine B6.

Quelles sont les conséquences ?

En l'absence de traitement, cette pathologie peut conduire à une altération grave de l'état clinique de l'enfant, notamment un retard de développement, une luxation cristallinienne (un déplacement spontané des cristallins), des thromboses, une ostéoporose et parfois des manifestations neuropsychiatriques.

Les thromboses sont la cause la plus importante de morbidité et mortalité.

Comment la maladie est-elle détectée ?

Le déficit peut être détecté à partir du dépôt de gouttes de sang du nouveau-né sur un carton buvard prélevé au troisième jour après la naissance.

L'analyse biochimique est réalisée par spectrométrie de masse en tandem.

PAGES PRÉCÉDENTES

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ



**MINISTÈRE
DES SOLIDARITÉS
ET DE LA SANTÉ**

NOVEMBRE 2022



CNCDN :

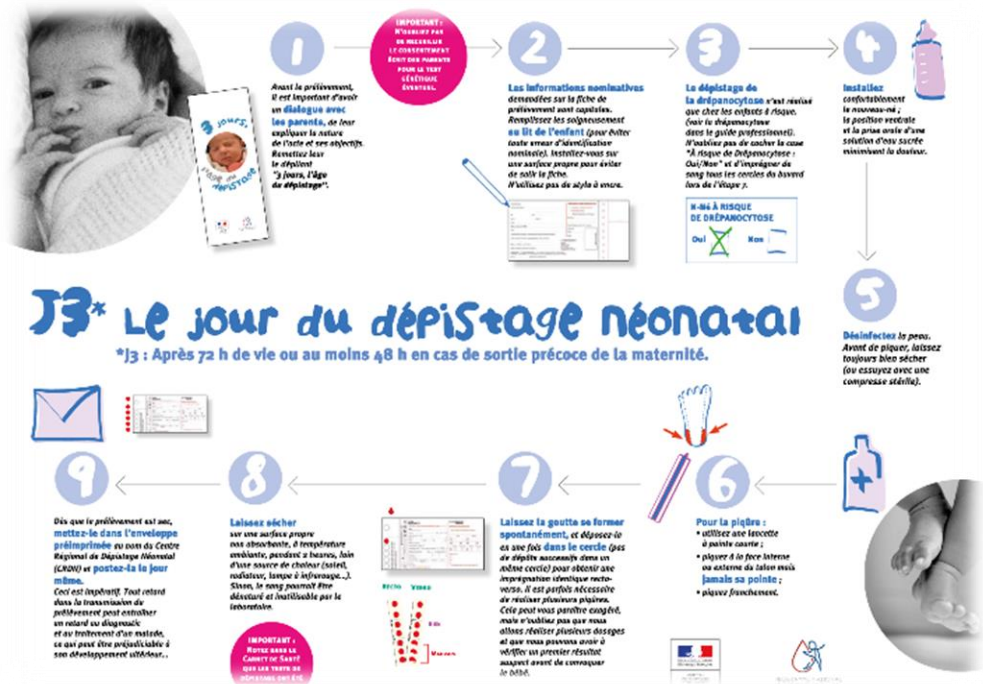
www.depistage-neonatal.fr

Dépistage néonatal : questions/réponses sur les maladies dépistées

Ce que vous devez savoir sur le déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD)

Quelle est l'origine de la maladie ?

Le déficit en MCAD, lors de ses



Prof^{els}
maternité
pédiatres

Hauts-de-France :

15/11/2022 Visio organisée avec l'URPS médecin libéraux et SF à destination des acteurs de la ville

16/11/2022 Visio organisée par le CRDN avec l'ensemble des maternités de la région

PACA :

Webinaire en décembre 2022 auprès du réseau de périnatalogie (RéseauPerinatMed)

Intervention grand public avec l'ARS et l'espace éthique Méditerranéen

Intervention auprès du conseil de l'ordre départemental des médecins

50ème anniversaire du dépistage POU

ADN
Acteurs du Dépistage Néonatal
en Île-de-France

2^{ème} ÉDITION

2022
JEUDI
8
SEPTEMBRE

Coordonnateur scientifique
Pr Michel POLAK

- Métabolismes : extension du dépistage et problématiques associées
- Dépistage surdité Initiative IDF : communication maternité
- Prise en charge de l'enfant avec troubles de l'audition (ORL)
- Hypothyroïdie congénitale : apport du dépistage dans les travaux de génétique
- Hyperplasie congénitale des surrénales comment améliorer l'efficacité
- Cas cliniques

FORMATION
8 septembre 2022

MINISTÈRE
DE LA SANTÉ
ET DE LA PRÉVENTION

Liberté
Égalité
Fraternité

50 ANS DE
DÉPISTAGE
NÉONATAL
1972-2022

PROGRAMME DU COLLOQUE

Journée nationale
du cinquantenaire
du dépistage néonatal

Vendredi 18 novembre 2022
Ministère de la Santé et de la Prévention

Congrès des Sociétés de Pédiatrie

1^{er} - 3 juin
2022 | Lille

Medscape

Avancées

Quotidien du Médecin

Après neuf ans d'attente pour des machines performantes

Bientôt du nouveau pour le dépistage néonatal

/// Début 2023, sept nouvelles maladies héréditaires du métabolisme seront dépistées à la naissance. Elles s'ajouteront aux six (plus la surdité) actuellement dépistées. La France va ainsi rattraper son retard par rapport aux autres pays européens. ///

Le dépistage néonatal est une démarche de santé publique visant à rechercher, chez l'ensemble des nouveau-nés, certaines maladies rares, mais graves, d'origine génétique pour la plupart. L'enjeu est de mettre en œuvre avant l'apparition des symptômes, des mesures appropriées afin d'éviter ou de limiter les conséquences de ces maladies.

Des critères bien définis

Les critères à prendre en considération dans le choix des maladies à dépister ont été définis en 1968 par l'OMS (critères de Wilson et Jungner). « Les principaux sont les suivants : l'existence d'une phase présymptomatique pendant laquelle on peut agir; la connaissance de l'histoire naturelle de la maladie, l'importance du problème pour l'individu et la société, la disponibilité d'un traitement efficace, la fiabilité et l'acceptabilité du test de dépistage et un bénéfice médicoéconomique », explique le Dr Jean-Baptiste (centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, Hôpital Necker-Enfants Malades, Ap-Hp). Actuellement, six maladies sont dépistées à la naissance : la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie congénitale des surrénales, la mucoviscidose, le déficit en MCAD (medium-chain-acyl-coa déshydrogénase) et la drépanocytose.

L'arrivée de la spectrométrie de masse en tandem

« La plupart des autres pays européens ont déjà étendu le dépistage néonatal à d'autres maladies héréditaires du métabolisme, explique le Dr Arnoux. L'arrivée de la spectrométrie de masse en tandem a révolutionné le dépistage. Elle permet de dépister de nombreuses maladies à partir d'un seul prélèvement sanguin, notamment le groupe des maladies qualifiées d'erreurs innées du métabolisme. Or, cette technique n'est arrivée en France qu'il y a un an et demi. Les premières recommandations de la Haute autorité de santé (HAS) pour l'extension du dépistage néonatal datent de 2011 et il a fallu attendre neuf ans pour avoir à notre disposition les machines performantes. »

Dans le cadre du Plan national maladie

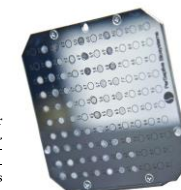
rare 2018, la HAS a pour mission d'accélérer l'extension du dépistage néonatal. En 2020, une recommandation de sa part a ainsi préconisé l'introduction de sept maladies héréditaires du métabolisme intermédiaire dans le programme de dépistage néonatal.

On peut les classer en trois groupes : les aminocidopathies (homocystinurie classique [HCY], tyrosémie de type I [TYR-I] et leucosinurie [MSUD]), les aciduries organiques (acidurie isovalérique [AIV] et acidurie glutarique de type-1 [GA-1]) et les déficits de bêta-oxydation des acides gras (déficit en déshydrogénase des hydroxyacyl-CoA de chaîne longue [LCHAD] et déficit en captation de carnitine [DFC]). Ce sont déjà les sept maladies les plus souvent dépistées en Europe.

« On s'attend à une nette amélioration du pronostic de ces sept maladies »

Sept maladies héréditaires du métabolisme intermédiaire

- **La tyrosémie de type 1** (prévalence 1/125000) est généralement diagnostiquée dans les premiers mois de vie sur une insuffisance hépatocellulaire aiguë avec vomissements, diarrhée, icteré... Le traitement repose sur un médicament par voie orale, le NTBC, en association avec un régime pauvre en protéines.
- **L'homocystinurie classique** (1/340000) est une maladie qui présente plusieurs degrés de gravité, dont un retard psychomoteur léger à modéré et des accidents thromboemboliques très sévères (embolie pulmonaire, AVC...). Le traitement repose sur un régime hypoprotéidique, de la vitamine B6 pour les patients répondeurs et la bétaine.
- **La leucosinurie** (1/130000) se caractérise dans sa forme néonatale par un coma d'intoxication à la leucine. « Le diagnostic repose sur le dosage de la leucine mais trop peu de laboratoires le pratiquent. On espère, grâce au



Un seul prélèvement sanguin suffit

dépistage, améliorer la survie et les séquelles neurologiques à la suite de ce coma », souligne le Dr Arnoux. Le traitement consiste en un régime hypoprotéidique complété par un apport en acides aminés non ramifiés, vitamines, minéraux, etc.

• **L'acidurie isovalérique** peut se révéler sur un coma au cours de la petite enfance, à l'occasion d'une fièvre ou d'un jeûne. Un régime limité en protéines est nécessaire au quotidien, ainsi que des mesures de prévention en cas de situation à risque de décompensation.

- **L'acidurie glutarique de type 1** (1/110000) est une maladie qui peut se révéler avant 3 ans par un syndrome de Leigh (encéphalite aiguë des noyaux gris centraux), provoquant une dystonie pouvant entraîner un handicap sévère au décours d'une fièvre ou d'un épisode de jeûne prolongé (gastro-entérite). Le régime, là aussi, doit être limité en protéines.
 - **Le déficit en LCHAD** apparaît pendant la petite enfance sous forme sévère : décompensation métabolique aiguë, hypoglycémie, insuffisance hépatocellulaire aiguë, rhabdomyolyse, atteinte cardiaque... Le traitement comprend un régime pauvre en graisse et le jeûne doit être évité.
 - **Le déficit en captation de la carnitine** se manifeste dans la petite enfance par une myocardiopathie pouvant induire une transplantation cardiaque. Le traitement oral par L-carnitine permet de normaliser la fonction cardiaque et doit être poursuivi à vie.
- « Grâce au dépistage néonatal, on s'attend à une nette amélioration du pronostic des patients atteints de ces sept maladies », ajoute le Dr Arnoux.
- Dr Christine Fallet

Entretien avec le Dr Jean-Baptiste Arnoux (Paris)

Grand public

CNCDN : www.depistage-neonatal.fr



PROGRAMME NATIONAL DE DÉPISTAGE NÉONATAL
Centre national de coordination

Le Dépistage De Mon Enfant Les Maladies Dépistées Contact 50 Ans De Dépistage Infos

Vous allez avoir un bébé ou votre bébé vient de naître ?

Le dépistage dès la naissance, c'est important

Le dépistage néonatal existe en France depuis 1972. Il concerne tous les nouveaux nés et est gratuit (l'Assurance Maladie le finance pour tous les enfants). Le dépistage néonatal permet de repérer des maladies avant même l'apparition des premiers signes chez l'enfant. Il permet la mise en place d'un traitement et d'un accompagnement adapté.

TROUVER MON CENTRE DE DÉPISTAGE



12:18 4G

PROGRAMME NATIONAL DE DÉPISTAGE NÉONATAL
Centre national de coordination

Les Maladies Dépistées



LE CENTRE NATIONAL DU DÉPISTAGE NÉONATAL EST SUR LES RÉSEAUX SOCIAUX !

SUIVEZ-NOUS !

#DÉPISTAGENeonat'

VOUS N'ÊTES PAS D'ACCORD
Vous signez votre refus.

VOUS ÊTES D'ACCORD
Un personnel de santé effectue un prélèvement sanguin au talon de votre bébé.

ANALYSE DU PRÉLÈVEMENT EN LABORATOIRE.

RÉSULTATS
3 à 4 semaines.

Vous serez contactée uniquement



Les étapes du dépistage après la naissance de votre bébé

- 1 VOUS ÊTES INFORMÉS** sur le dépistage.
- 2 VOUS ÊTES D'ACCORD**
Un personnel de santé effectue un prélèvement sanguin au talon de votre bébé.
- 3 Analyse du prélèvement en laboratoire.**
- 4 RÉSULTATS**
3 à 4 semaines.

Vous allez avoir un bébé ou votre bébé vient de naître.

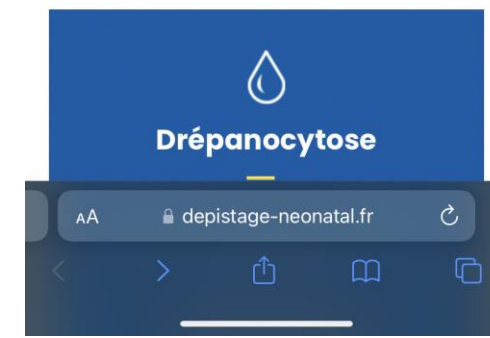
Le dépistage dès la naissance, c'est important

En France, un dépistage néonatal (à 3 jours) est réalisé gratuitement chez tous les nouveau-nés pour détecter certaines maladies graves. Ce dépliant vous informe sur les objectifs et le déroulement de ce dépistage.



Quelles sont les **maladies recherchées** par le dépistage ?

Les maladies actuellement dépistées sont rares, mais elles sont graves, souvent d'origine génétique, et durent toute la vie.



Drépanocytose

depistage-neonatal.fr



Lyon



Amiens



Cayenne



Clermont



Conférence
« Le dépistage néonatal a 50 ans :
quelles perspectives pour 2023 ? »

par les Docteurs Christelle Corne et Alexa Garros
du CHU Grenoble Alpes

À retrouver ici

<https://www.youtube.com/watch?v=zHMPIONhiWE>



A L'OCCASION DES 50 ANS
DU PROGRAMME DE DÉPISTAGE NÉONATAL,
LE CRDN VOUS PROPOSE UN TEMPS
D'INFORMATIONS ET D'ÉCHANGES

MERCREDI 16 NOVEMBRE 2022, DE 13H À 14H

Amphithéâtre George Sand à Clocheville

AU PROGRAMME :

Le prélèvement, les pathologies dépistées,
l'extension au 1^{er} janvier 2023, et beaucoup d'autres sujets...

Egalement : **PORTES OUVERTES**
du laboratoire du dépistage néonatal
du CHRU à Bretonneau :
> le jeudi 17 novembre à partir de 14h
> le samedi 19 novembre à partir de 10h



Lille



Grenoble





Publications Scientifiques Internationales

2021-2022

Maladies	Biomarqueurs	Seuil d'action (µmol/L)
HCY	Methionine	40
MSUD	X-Leu (Leu, Ile, Alloile)	300
HT-1	Succinylacetone	1.29
AG-1	CSDC-carnitine	0.4
AIV	C5-carnitine	2
LCHADD	C16OH-carnitine	0.09
CUD	CO (carnitine libre)	9
MCADD	C8-carnitine	0.5



facebook

Adresse e-mail ou télé: Mot de passe Se connecter Informations de compte oubliées ?

Depuis 50 ans, dès les premiers jours.

Centre National de Coordination du Dépistage Néonatal
137 J'aime · 214 followers

Publications À propos Photos Vidéos

Intro Centre National de Coordination du Dépistage Néonatal



oirée Santé Mollat CHU #17 - 50 ans de dépistage néonatal

« Parlons du dépistage des nouvelles maladies »

J-1

FACEBOOK LIVE

pour la journée mondiale des maladies rares avec le Centre National de Dépistage Néonatal.

JOURNÉE D'ÉCHANGES 50 ANS DU DÉPISTAGE NEONATAL

Bibliothèque Alcazar 3 Rue du Petit Saint-Jean, 13001 Marseille 14 novembre 2022

PROGRAMME

- 13h00 - Accueil café
- 13h30 Introduction: ARS PaCS
- Ouverture: François Colmeux, Directeur Général des Hôpitaux Universitaires de Marseille
- Enjeux Éthique du dépistage néonatal: Pr Pierre LeClerc - Espace Éthique Méditerranéen
- Le dépistage Néonatal: Historique, organisation actuelle et évolution à venir: Pr Brigitte Chabrol-Pedraza Ag-les responsables du Centre National de Dépistage Néonatal PaCS
- Le dépistage néonatal de la surdité: Pr Stéphane Roman - Chercheur OIA, Apelles
- Présentation de capsules vidéo et témoignages de parents et de professionnels.

ARS AP-HM

L'ACI DURIE ISOVA ... QUOI ?

Centre National de Coordination du Dépistage Néonatal était en direct.

28 février ·

28 février 2023 - Journée internationale des maladies rares. Et si on en profitait pour échanger sur les nouvelles maladies inscrites au dépistage néonatal depuis le 1er janvier 2023 !!

Hôpitaux Universitaires de Marseille ap-hm

Conférence ouverte à tous

DÉPISTAGE NÉONATAL :

50 ans en 2022.
7 maladies rares dépistées en + en 2023.

JE SOUTIENS LA JOURNÉE INTERNATIONALE DES MALADIES RARES

LE 28 FÉVRIER 2023

#RAREDISEASEDAY RAREDISEASEDAY.ORG

Pr Brigitte Chabrol



Lire

0:00 / 42:03

13 maladies rares, graves et d'origine génétique sont diagnostiquées dès la naissance. Explication

DIMANCHE 26/02/2023 à 10H17 - Mis à jour 27/02/2023 à 08H31

SUD RADIO Grille Podcasts Politique Le grand matin Valérie Expert

Maladies rares: le dépistage néonatal enfin en France

dimanche 26 février 2023 à 10:16

ÉCOUTER RADIO SCOOP

INFOS RADIO RUBRIQUES



À peine âgé de trois jours, Chiara vient d'être piquée au pied. Les petites gouttes de sang récupérées sur un papier-buvard vont être testées. Ce protocole appelé "test de Guthrie" est proposé à tous les parents juste après la naissance de leur enfant. Il vise à rechercher chez l'ensemble des nouveau-nés certaines maladies rares mais graves, d'origine génétique pour la plupart. Cette technique, qui a dû attendre un médecin américain, Robert Guthrie, sur une maladie rare, la phénylcétonurie. En mettant au point, au début des années 70, ce test capable de diagnostiquer cette pathologie chez les nourrissons, l'intuition de Robert Guthrie permet de sauver la vie de nombreux patients qui étaient condamnés. Dès 1972, ce test de dépistage est alors proposé à tous les enfants naissant sur le sol français. La France devient même l'un des premiers pays à lancer ce dépistage néonatal d'envergure nationale.



EN CHIFFRES Avec 7 000 maladies définies ainsi, les maladies rares n'ont de rare que le nom. On parle de maladie rare quand elle touche une personne pour 2000 à 10 000 le seuil retenu. La plupart de ces pathologies sont qualifiées également "d'orphelines" car elles ne bénéficient d'aucun traitement thérapeutique. Elles concernent tout de même plus de 200 millions de personnes dans le monde, 3 millions en France dont deux tiers sont des enfants. Par ailleurs, 80 % sont d'origine génétique.

plus tôt. Pour l'ensemble de ces pathologies dont on connaît bien l'histoire naturelle, cette prise en charge précoce modifie et améliore la qualité de vie. D'autres changements pourraient voir le jour. C'est ce que promet le Pr Chabrol. "Des travaux sont en cours au niveau de la HAS pour dépister d'autres maladies. Il s'agit en particulier des maladies musculaires pour lesquelles il existe des thérapies innovantes comme les thérapies géniques. Le déficit immunitaire combiné sévère (DICS) pourrait lui aussi être intégré dans le programme national de dépistage néonatal. Ce sont les fameux bébés bulles qui bénéficient de greffes de cellules souches hématopoïétiques." Toutes ces innovations en matière de dépistage et de prise en charge des maladies rares, Brigitte Chabrol les évoquera lors d'une conférence (voir ci-dessous) ouverte au public à l'occasion de la journée mondiale des maladies rares qui se déroule au



"Une prise en charge précoce modifie et améliore la qualité de vie"

3 paris ile-de-france

La Nouvelle République

Indre-et-loire actualité

Le dépistage néonatal fête ses 50 ans au CHU

L'hôpital Bretonneau a dédié une semaine au dépistage néonatal. Ces gouttes de sang permettent de repérer les bébés atteints de maladies rares.

Les quelques gouttes de sang prélevées sur le bébé permettent de repérer les bébés atteints de maladies rares. Le dépistage néonatal, créé en 1972, permet de détecter les maladies graves sur les nouveau-nés. Généralisé à tout le territoire, le programme fête cette année ses 50 ans. L'occasion de sensibiliser sur l'importance de cette analyse de sang. Le CHU de Tours est le centre régional de dépistage. Tous les échantillons réalisés en région Centre-Val de Loire sont analysés ici, à l'hôpital Bretonneau.

Des maladies simples à gérer quand elles sont détectées à tôt

Depuis 2023, le CHU prend ainsi le titre de centre national de coordination du dépistage néonatal. « On travaille avec le ministère de la Santé pour assurer le dépistage partout en France et faire évoluer le programme notamment lorsqu'il faut aller dans des zones reculées », explique Paul Bergues, médecin de santé publique et chargé de projet au centre national. Une fois prélevé sur le talon ou sur le dos de la main du nouveau-né, cet échantillon minuscule mais très précieux voit un cheminement bien précis. « Le scénario prévoit le sang sur



Une fois prélevé, le sang est déposé sur un buvard, qui est ensuite perforé pour analyser l'échantillon. (Photo: Agence France Presse)

est positif, dans un délai de quatre semaines. Ces jeunes parents peuvent compter sur l'accompagnement des professionnels de santé si leur enfant ne présente pas de symptômes. « Ce sont des maladies rares, les plus communes sont la mucopolysaccharidose et la drépanocytose. Cette dernière provoque le coma des maladies rares », précise-t-elle. « Ce sont des maladies graves, mais elles sont très simples à gérer quand elles sont détectées avant les premiers signes. À partir du 1er janvier 2023, sept autres pathologies seront ajoutées au programme.

Amélie Beyard

Quelles sont les maladies dépistées ?

Chaque année sur les 790 000 naissances en France, 1 000 enfants malades sont détectés grâce au dépistage néonatal. « Toutes les pathologies recherchées par ce dépistage sont au "profil trouble" », affirme le médecin de santé publique au CHU de Tours, Paul Bergues.

Un régime alimentaire adapté « suffit » à éviter l'hypothyroïdisme congénitale et l'hyperplasie congénitale du surrénal. Pour les maladies héréditaires rares, les hormones arrivent pas à fonctionner naturellement, ce qui peut causer un retard de croissance et une déficience intellectuelle. Les traitements médicamenteux permettent d'éviter ces complications. « L'hypothyroïdisme peut également entraîner la mort du



Le spectromètre de masse permet l'analyse du sang et la détection des pathologies recherchées.

A. B.

Le Parisien

16 LUNDI 14 DÉCEMBRE 2020



Dépistées à la naissance, les complications liées au déficit en acyl-CoA déshydrogénase peuvent être évitées par un régime adapté.

Une maladie rare de plus dépistée à la naissance

Elle s'ajoute aux cinq pathologies recherchées chez les nouveau-nés afin de permettre une prise en charge précoce.

LA BONNE NOUVELLE Pour l'instant, il n'existe pas de chiffres en France sur le nombre de personnes touchées. Mais la Bavière (Allemagne), par exemple, dépistait déjà en 2011 46 000 enfants atteints de cette maladie rare de plus dépistée à la naissance. Elle s'ajoute aux cinq pathologies recherchées chez les nouveau-nés afin de permettre une prise en charge précoce.

46 000 enfants dépistés à Lille en 2021

« Si le dépistage néonatal est né sur le plan national en 1972, Lille a été pionnière sur cette question. Dès 1971, le Dr Jean-Pierre Barriaux avait mis en place un projet pilote qui visait à dépister précocement et à traiter une maladie génétique héréditaire (la phénylcétonurie) qui provoquait de lourds retards mentaux chez les enfants atteints. Un régime alimentaire contraignant des la naissance s'est révélé efficace. La phrase du Dr Karine Menton, pédiatre à Jeumont-de-Flandre et coordinatrice du Centre régional de dépistage néonatal (CRDN) pose les enjeux : « détection et prise en charge précoces pour une meilleure qualité de vie, voire une vie tout court. En cinquante ans, le nombre de malades



Karine Menton et Maxime Houdayer : « 2 260 enfants ont été reconnus malades et pris en charge à Lille ces cinquante dernières années ».

LE JOURNAL DES REVUES Europe 1 franceinfo

franceinfo: vidéos radio jt magazines

Dépistage néonatal : sept nouvelles maladies dépistées, c'est "crucial pour la santé des nouveaux nés", se félicitent des médecins franciliens

La Voix du Nord FRANCE 24

MERCI !



• Remerciements :

- CNCDN, CRDN, SFDN, HAS, Comité de Pilotage
- 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, sage-femmes et médecins de maternité ...
- Et toutes les équipes clinico-biochimico-diététiques qui agissent auprès des bébés dépistés !!!