



# Nouveaux dépistages néonataux des MHM

**Dr Margaux GASCHIGNARD** (CCA Maladies Héritaires du métabolisme Necker)

**Dr Delphine LAMIREAU** (CHU Bordeaux)

**Dr Sandrine ROCHE** (CHU Bordeaux)





# La découverte de la phénylcétonurie

Oslo, Norvège, il y a 85 ans...





# Critères de Wilson et Jungner (OMS, 1968)

Pour qu'une maladie puisse être candidate à un dépistage,

1-correspondre à un problème important de santé publique

2-être connue ainsi que son évolution

3- dépistage à un stade pré-symptomatique

4-par un test simple, efficace et fiable pour la dépister ;

5-traitable

6-rapport coût-efficacité du dépistage favorable

7-être pérenne.




**HAS**

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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)

## Recommandations HAS janvier 2020

### 7 nouvelles maladies

#### Aminoacidopathies/Acidémies organiques

**HCY** Homocystinurie congénitale  
**MSUD** Leucinose  
**TYR1** Tyrosinémie type 1  
**GA-1** Acidémie glutarique type 1  
**IVA** Acidémie Isovalérique

#### Déficit de la bêta-oxydation des acides gras

**LCHAD** Déficit en Déshydrogénase des Acides gras Hydroxylés à Chaîne Longue  
**CUD** Déficit primaire en Carnitine







# Extension du programme français

## Arrêté du 9 novembre 2022

**Entrée en vigueur de l'extension du DNN à :**  
**7 nouvelles maladies**  
**au 1<sup>er</sup> janvier 2023**





## QR-code de la plaquette d'information aux parents actualisé au 3 janvier 2023

### Des questions ?

N'hésitez pas à poser vos questions sur ce dépistage aux professionnels qui s'occupent de vous ou de votre bébé. Vous pouvez aussi suivre ce lien : [depistage-neonatal.fr](http://depistage-neonatal.fr)

Pour plus d'informations sur les maladies dépistées, flasher ce QR code.



#### Informations sur vos données personnelles

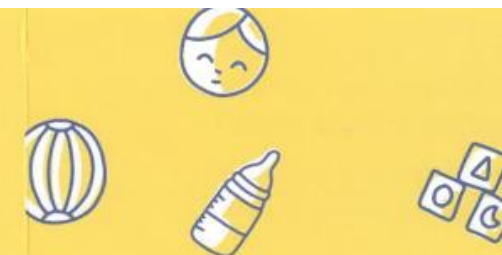
Le dépistage néonatal implique la collecte de données relatives à la santé de votre enfant ainsi que de données personnelles vous concernant, qui nous permettront de vous recontacter si besoin.

Ces données sont transmises de manière sécurisée au centre régional de dépistage néonatal qui est responsable de leur traitement.

Vous trouverez des informations relatives à ce traitement et à vos droits sur la notice disponible sur le site Internet du centre national de coordination du dépistage néonatal (CNCND) : [depistage-neonatal.fr](http://depistage-neonatal.fr)



### Les étapes du dépistage après la naissance de votre bébé



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.



PARTIES PRÉLEVÉES

1 & 2 décembre 2023

Bordeaux - Hôtel Pullman



**23<sup>èmes</sup> Journées**  
**d'Urgences Pédiatriques du Sud-Ouest**



  
PROGRAMME NATIONAL  
DE DÉPISTAGE NÉONATAL

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

**SUIVEZ-NOUS !**  
**#DÉPISTAGeNeonat'**



 DEPISTAGENEONATAL  
 DEPISTAGE NEONATAL  
 DEPISTAGE-NEONATAL  
 DEPISTAGE.NEONATAL



[www.jupso.fr](http://www.jupso.fr)

Interface ville ■ hôpital





1 & 2 décembre 2023

Bordeaux - Hôtel Pullman



**23<sup>èmes</sup> Journées**  
**d'Urgences Pédiatriques du Sud-Ouest**



# Quelles sont les 7 nouvelles maladies héréditaires du métabolisme incluses dans le dépistage néonatal ?



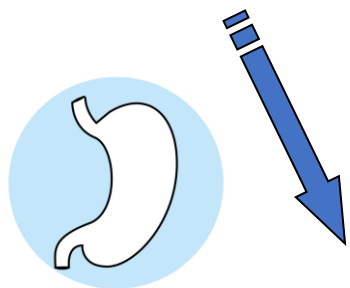
[www.jupso.fr](http://www.jupso.fr)

Interface ville ■ hôpital

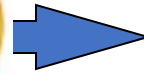




## ALIMENTATION



A



B

ENZYME

## Physiopathologie

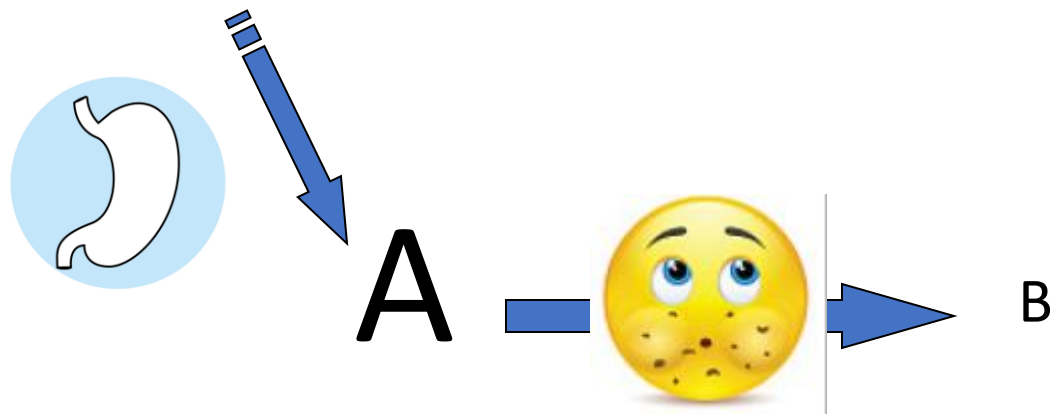


Bon développement de l'organisme





## ALIMENTATION



Enzyme non fonctionnelle

Intoxication endogène  
( intervalle libre)



Carence  
Déficit énergétique

## Physiopathologie

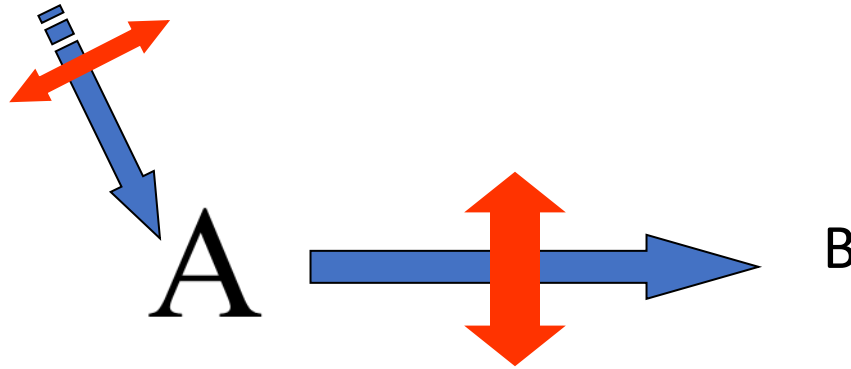




# Régime diététique : croisière/urgence

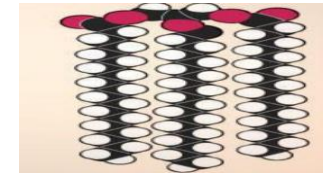


Pauvre en protéines  
naturelles ou lipides



# Physiopathologie

- CARNITINE
- NITISONE
- VITAMINES
- GLYCINE .....

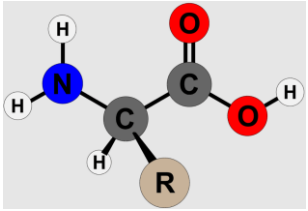


Protocole d'urgence



Triglycérides à chaine moyenne C7





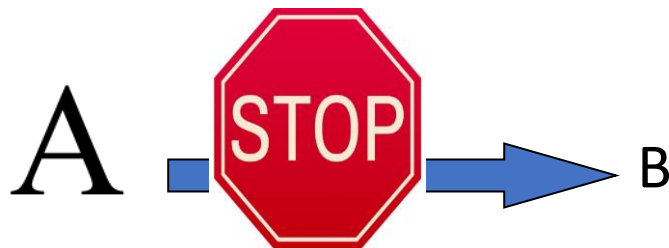
- HCY Homocystinurie congénitale
- MSUD Leucinose
- TYR1 Tyrosinémie type 1
- GA-1 Acidémie glutarique type 1
- IVA Acidémie Isovalérique



# 1. Anomalies d'assimilation d'acides aminés



**PROTEINE**



**A** = Acide aminé  
ou Acide organique issu d'un acide aminé







# Homocystinurie congénitale

1/100 000 naissances

Toxicité de l'homocystéine



- Thromboses veineuses et artérielles
- Déficience intellectuelle



Méthionine



Homocystéine



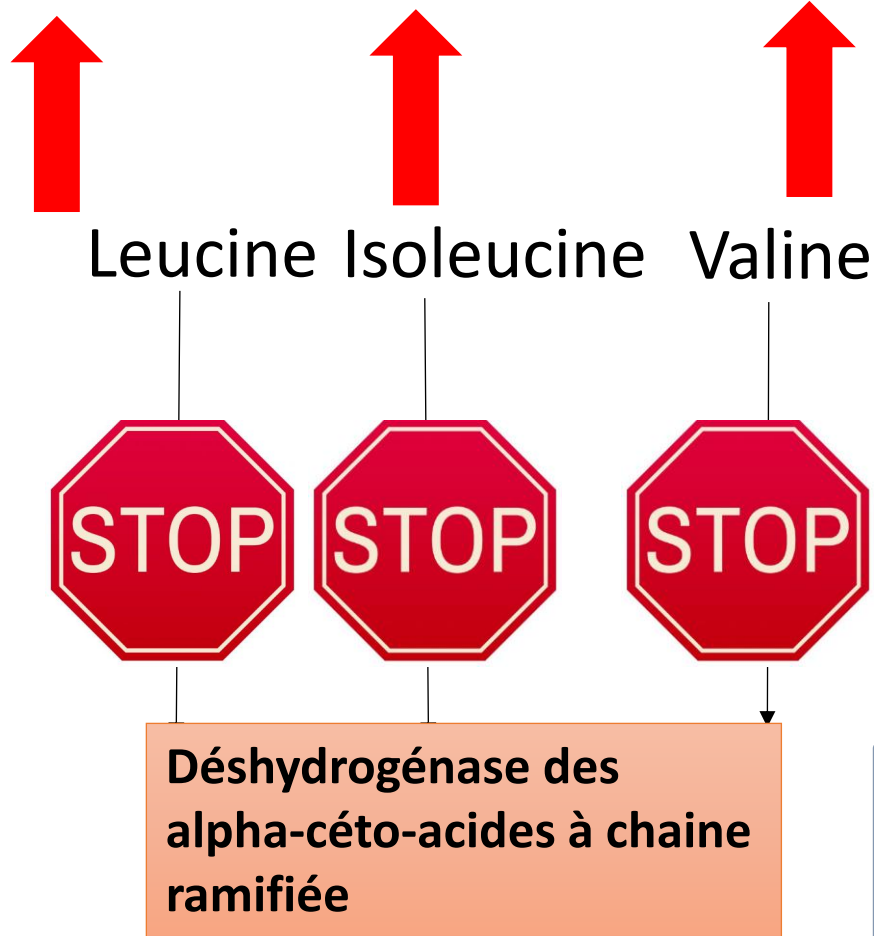
CBS

Régime hypo protidique  
Acides aminés sans Meth  
Levocarnyl / B6





# Leucinosose



1/60 000 naissances

Toxicité de la leucine



Forme classique néonatale:  
Altération de la conscience

→ Coma

- Hypotonie axiale
- Hypertonie périphérique
- Pédalage /boxe

Odeur de « sirop d'érable »

Régime hypo protidique  
Acides aminés sans leu val isol  
Levocarnyl / B8 + RU





**Gim** Maladies rares  
Héréditaires  
du Métabolisme  
Filière nationale de santé

**URGENCES**  
**DÉPISTAGE**

Rechercher...

MALADIES RARES    PARCOURS PATIENTS    EDUCATION THÉRAPEUTIQUE DU PATIENT    RÉUNIONS DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE    FORMATION & INFORMATION    BANQUE NATIONALE DE DONNÉES MALADIES RARES    GUICHET UNIQUE / RECHERCHE / EUROPE    GUICHET PHARMACEUTIQUE / OBSERVATOIRE DES TRAITEMENTS    FILIÈRE G2M

# Urgences

[Protocoles d'urgence](#)

[Protocoles d'urgence - version en anglais](#)

[Fiches urgences - Orphanet](#)





## CERTIFICATS URGENCE — FILIERE G2M

V1 – Mai 2022

## LEUCINOSE

**Patient prioritaire: ne doit pas attendre aux urgences**

identification patient

 En cas de fièvre, vomissements, diarrhées, situation de jeûne  
**Risque de coma, d'œdème cérébral**
**Ne pas attendre les signes de décompensation, débiter systématiquement la prise en charge ci-dessous**

## 1 BILAN EN URGENCE

**Chromatographie des acides aminés plasmatiques (CAAp** – tube bouchon vert hépariné, nuit et week-end centrifuger et congeler le plasma) + bilan selon maladie intercurrente déclenchante. **Ionogramme sanguin**, BU (cétones). Ne doit pas retarder la perfusion. Un bilan normal n'élimine pas une décompensation.

## 2 TRAITEMENT A METTRE EN PLACE EN URGENCE, sans attendre les résultats du bilan:

- **PAS DE PROTEINES** naturelles : **arrêt de l'alimentation ou alimentation hypoprotidique spécifique**
- Perfusion en base de sérum glucosé **G10%** avec des apports d'électrolytes standards\* (pas de G10 pur)
- + Perfusion en Y de **lipides 20%** (ex. Médialipides, Intralipides)
- Sur une voie périphérique, débits en fonction de l'âge :

Age	0-24 mois	2-4 ans	4-14 ans	>14 ans /adulte	DEBIT MAX
<b>G10% + ajout d'ions*</b>	6ml/kg/h (10mg/kg/min)	5ml/kg/h (8mg/kg/min)	3,5ml/kg/h (6mg/kg/min)	2,5ml/kg/h (4mg/kg/min)	<b>120ml/h (3L/24h)</b>
<b>Lipides 20%</b>	0,4 ml/kg/h (2g/kg/jr)	0,3ml/kg/h (1,5g/kg/jr)	0,3ml/kg/h (1,5g/kg/jr)	0,3ml/kg/h (1,5g/kg/jr)	<b>20ml/h (500ml/24h)</b>

\*ex : Polyionique, Bionolyte, B45, Glucidion ... en l'absence de solutés disponibles, G10% + 4g/L de NaCl (70meq/L) et 2g/L de KCl (27meq/L)  
 Si patient impossible à perfuser => Sonde nasogastrique : préparer les solutés IV ci-dessus et les passer par la sonde aux mêmes débits.

- En l'absence de troubles digestifs et si préparation disponible : à la place de la perfusion, **régime d'urgence** en nutrition entérale continue sur sonde naso-gastrique ou gastrostomie (préparation connue des parents selon feuille diététique)
- **Mélange d'acides aminés (AA) pour leucinose INDISPENSABLE** :
  - Donner le mélange d'AA selon le régime d'urgence en possession du patient. Si protocole ou produits absents : cf conseils au verso.
  - Si vomissements, incapacité à le prendre ou signe de gravité : donner ce mélange d'AA en continu/24h sur SNG
- Supplémentation en **VALINE** (gélules 50mg) et **ISOLEUCINE** (gélules 50mg) si disponible :
  - VALINE : 100 mg x 4/ jour (enfants), 200mg x 4/jour (adultes).
  - ISOLEUCINE : 100 mg x 4/ jour (enfants), 200mg x 4/jour (adultes).
  - Indispensable à partir de 24 heures d'évolution.
- Traitement de l'infection intercurrente éventuelle



## 3 SIGNES DE GRAVITE= Avis/Admission en réanimation

Avis réanimation et métabolicien pour discuter hémofiltration continue d'au moins 24h en urgence si :

- Présence d'un coma, troubles de la conscience, ataxie ou aggravation de l'état clinique.
  - ⇒ **Concentrer la perfusion** (risque d'œdème cérébral) en maintenant les apports glucido-lipidiques et sodés [exemple: G30% asp mêmes apports glucidiques que ci-dessus, NaCl 6 g/L (100meq/L), potassium et calcium selon ionogramme + sérum physiologique (NaCl 0.9%) en Y du sérum glucosé pour un apport total de  $1.5 \text{ L/m}^2/\text{J}$  (Surface Corporelle =  $4 \times P + 7$ ) / (P + 90)]
  - ⇒ **Maintenir le mélange d'AA en continu sur SNG**
  - ⇒ Hémofiltration continue

## 4 SURVEILLANCE

- **Score de Glasgow** et recherche de signes de gravité /4h.
- **Dextro/4h** : objectifs 1 à 1.8g/L. Si glycémie >2g/L et glycosurie, envisager l'insuline 0.01U/kg/h à adapter /h.
- BU (cétones = signe un catabolisme) +/- Test au DNPH si disponible (1ml d'urine + 1ml de DNPH) /miction jusqu'à négatation
- **CAA plasmatique (taux leucine) à prélever x1/j** : tube vert hépariné, Faire partir en urgence en biochimie avec un coursier si non fait sur place. Nuit et week-end centrifuger et congeler le plasma, faire partir en urgence le matin.

Ce protocole d'urgence est une proposition du groupe de travail de la filière G2M. L'adaptation de ce protocole est possible sous la responsabilité du médecin référent. En aucun cas, il ne peut se substituer à la responsabilité du médecin prenant en charge le patient aux urgences.

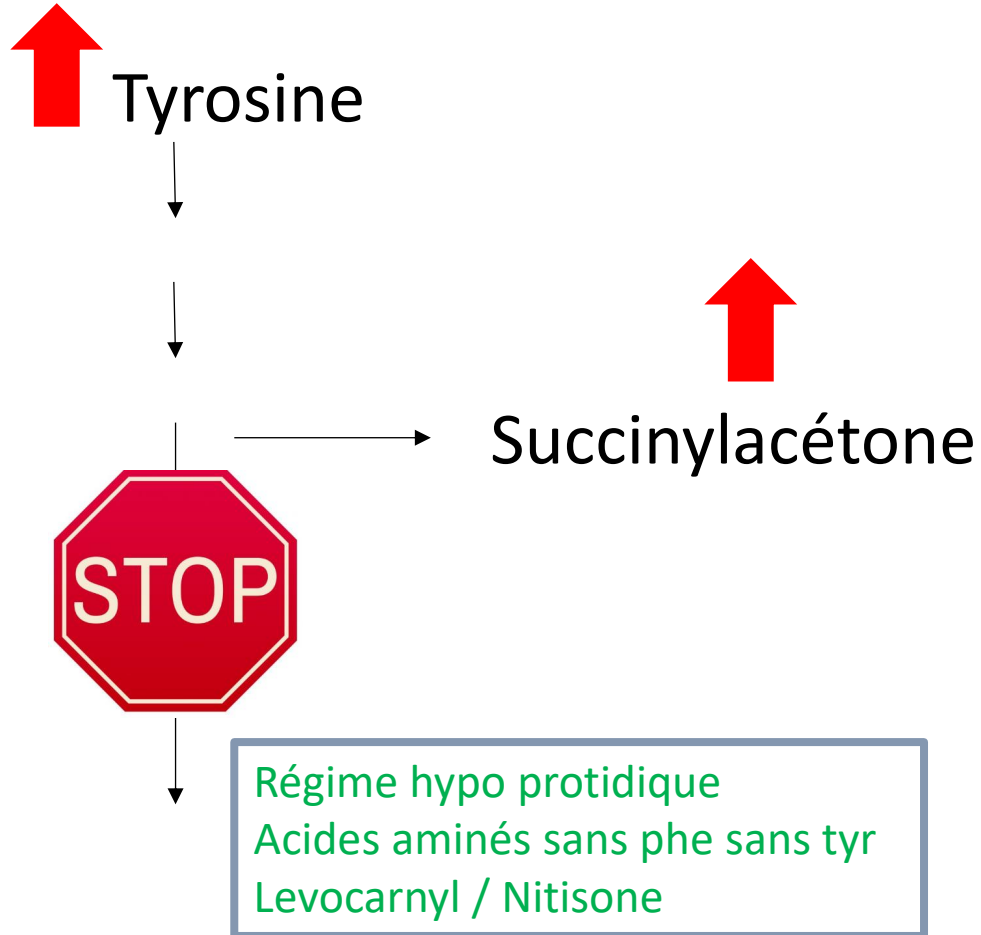




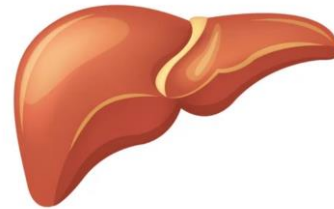


# Tyrosinémie de type 1

1/60 000 naissances



Toxicité de la succinylacétone



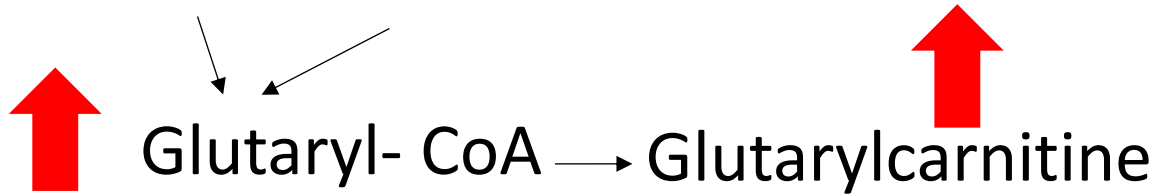
- Forme néonatale aiguë : Insuffisance hépatique aiguë
- Cancers multiples du foie
- Tubulopathie rénale
- Crises neurologiques aiguës





# Acidémie glutarique de type 1

Lysine Tryptophane



Glutaryl CoA-déshydrogénase

Régime hypo protidique  
Acides aminés sans tryp sans lys  
Levocarnyl + RU

1/100 000 naissances

Toxicité de dérivés  
du Glutaryl-CoA



Forme infantile ( dès 3 mois)  
Tableau neurologique aigu

→ tableau chronique d'handicap



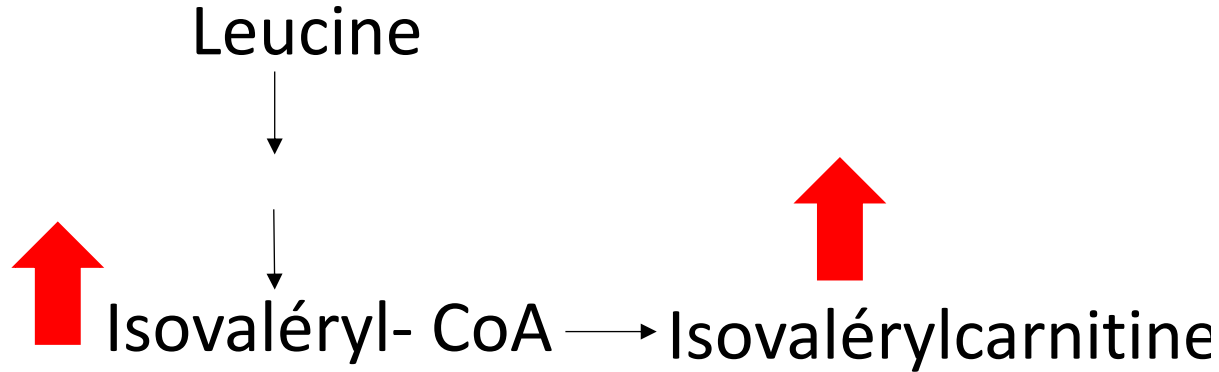


DECOMPENSATION

# Acidémie isovalérique

1/100 000 naissances

Toxicité de dérivés  
de l'Isovaléryl-CoA



Forme néonatale aiguë :

Vomissements, déshydratation,  
Acidocétose → Coma  
Odeur de « pieds en sueurs »

Isovaléryl CoA-déshydrogénase

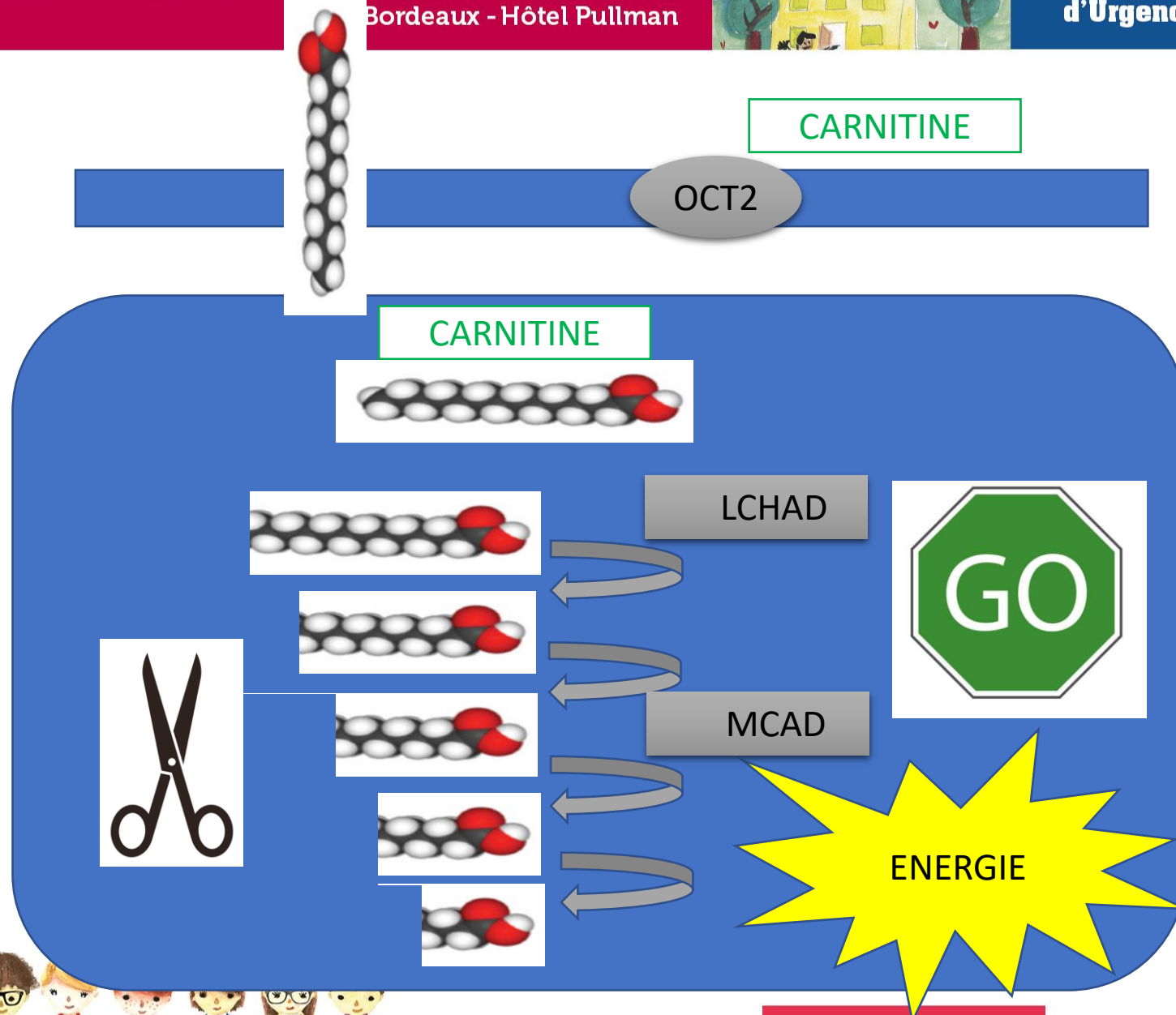
Régime hypo protidique  
Levocarnyl  
Glycine + RU





## 2. Assimilation normale des acides gras

8 déficit en MCAD (depuis 2021)  
1/15000 naissances







DECOMPENSATION

CARNITINE

1/200 000 naissances

Membrane  
plasmique

STOP

OCTN2

# Déficit primaire en carnitine

ENERGIE

FAUX POSITIFS prévus du DNN:  
1/200 à 1/400 !

Forme infantile ( > 3 mois ) :

- Hypoglycémie
- Défaillance hépatique
- Hypotonie
- Défaillance cardiaque

Traitement  
Levocarnyl

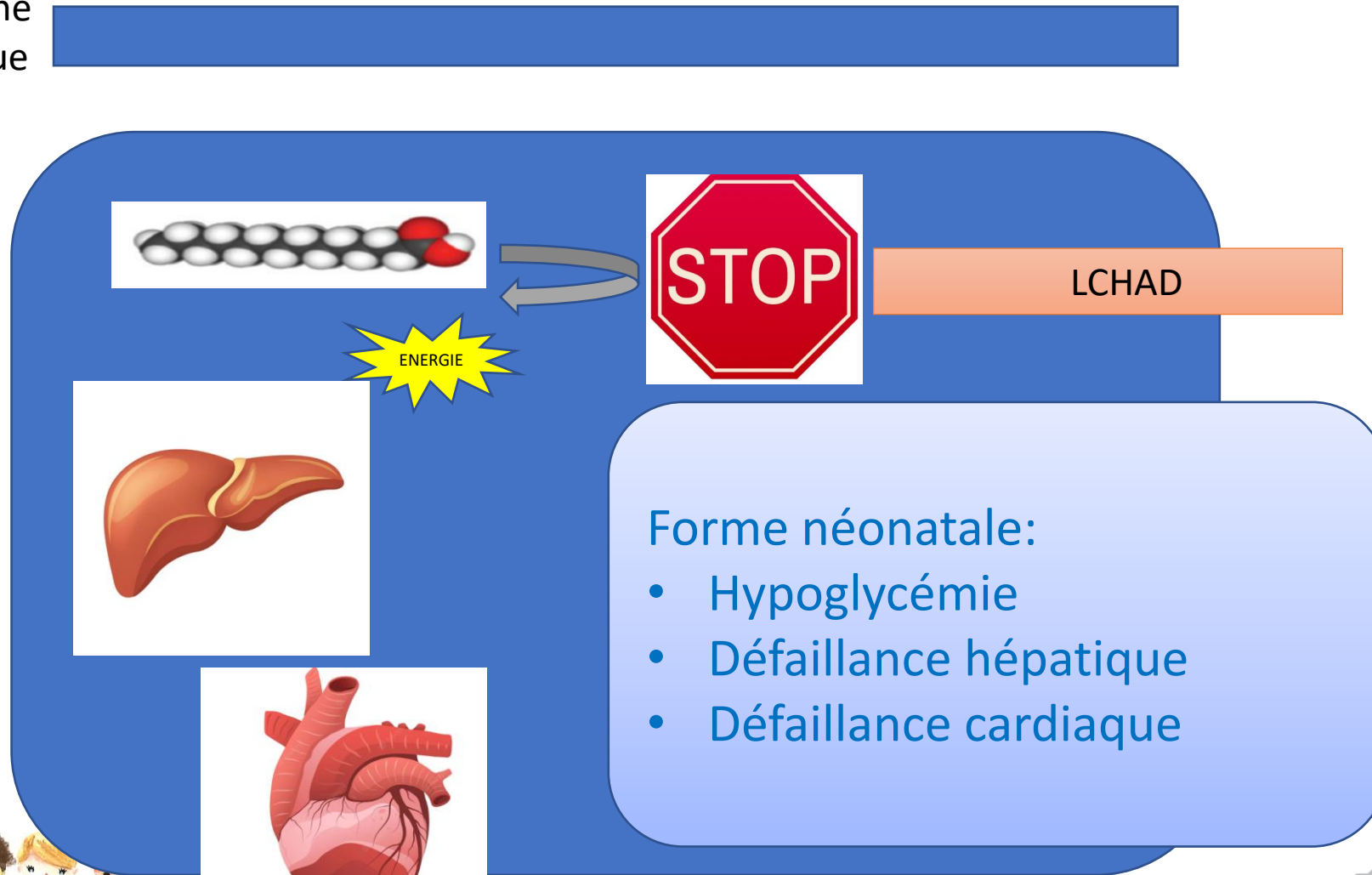




1/25 000 naissances

# Déficit en LCHAD

Membrane  
plasmique



Régime hypo lipidique  
et TCM  
Levocarnyl + RU





## CERTIFICATS URGENCE — FILIERE G2M

V1 – Mai 2022

Déficits de la  $\beta$ -oxydation mitochondriale des acides gras MCAD

Etiquette

**Patient prioritaire: ne doit pas attendre aux urgences**En cas de vomissements, diarrhée, situation de jeûne : **Risque d'hypoglycémie au jeûne prolongé**  
**Rarement trouble du rythme cardiaque / insuffisance cardiaque / myolyse****Ne pas attendre les signes de décompensation, débiter systématiquement la prise en charge ci-dessous**

## 1 BILAN EN URGENCE

**Glycémie** capillaire et veineuse, ASAT, ALAT, GGT, TP, CPK, ionogramme sanguin, kaliémie, calcémie, urée, créatinine, gaz du sang, lactate, **ammoniémie**. **Si signe cardiaque** ou anomalie sur le scope : ECG, BNP, Troponine +/- échographie cardiaque. **Ne doit pas retarder la perfusion.**

## 2 A L'ARRIVEE AUX URGENCES

**Si vomissements / refus alimentaire / diarrhée : cf paragraphe suivant.**

**Si consultation pour un autre motif :** s'assurer que les prises alimentaires sont correctes. En cas de difficulté alimentaire simple, les parents ont la consigne de fractionner l'alimentation et/ou de donner une **solution sucrée** de manière fractionnée toutes les 2-3 heures (Maltodextrine / Maxijuul dans de l'eau ou du SRO), à poursuivre aux urgences. Pas de perfusion systématique, mais **ne jamais laisser à jeun** et prendre en charge la pathologie comme d'habitude.

## 3 EN CAS DE VOMISSEMENTS / REFUS ALIMENTAIRE : PERFUSSION A DEBUTER EN URGENCE, sans attendre les résultats du bilan

- Si **dextro** < 3mmol/L, resucrage 1ml/kg de G30% PO (max 30ml) ou 2-3 ml/kg de G10% IVD et débiter la perfusion glucosée ci-dessous. (G30% possible sur KTC ou intra-osseux)
- Mettre en place une perfusion sans attendre les résultats du bilan pour assurer un **débit glucidique continu** : Perfusion à base de sérum glucosé **G10%** avec des apports d'électrolytes standards\* (pas de G10 pur)
- Contre-indication aux lipides IV

Age	0-3 mois	3-24 mois	2-4 ans	4-14 ans	>14 ans - adulte	DEBIT MAX
Débit de perfusion	7ml/kg/h (12mg/kg/min)	6ml/kg/h (10mg/kg/min)	5ml/kg/h (8mg/kg/min)	3,5ml/kg/h (6mg/kg/min)	2,5ml/kg/h (4mg/kg/min)	120ml/h (3L/24h)

\*ex : Polyionique, Bionolyte, B45, Glucidion... en l'absence de solutés disponibles, G10% + 4g/L de NaCl (70meq/L) et 2g/L de KCl (27meq/L)

- Si patient impossible à perfuser => Sonde nasogastrique :** préparer les solutés IV ci-dessus et les passer par la sonde aux mêmes débits
- Poursuivre les traitements habituels (dont le levocarnil) si donné en chronique), en l'absence de trouble du rythme
  - Traitement spécifique de l'éventuelle infection intercurrente
  - Si NH3 > 150 $\mu$ M (enfants) ou >100 $\mu$ M (adultes) : faire un contrôle et sans attendre le résultat, débiter Benzoate de Sodium IV continu (ou PO / SNG si pas de voie, d'abord) : dose de charge 250 mg/kg sur 2 heures (Max 8g) puis 250 mg/kg/24h (Max 12g/24h)

## 4 SIGNES DE GRAVITE= Avis/transfert en USC / réanimation

- Trouble neurologique, prostration, coma, hyperammoniémie sévère : Nouveau-né >200 $\mu$ M – Enfant & Adulte >150 $\mu$ M
- Trouble du rythme: arrêter le **levocarnil**
- Signes ECG d'hyperkaliémie, hyperkaliémie > 7 mmol/L : arrêter le potassium, traitements **hyo**kaliémiant
- **CPK** > 15 000U/L : revoir l'hydratation 3L/m<sup>2</sup>/j en l'absence insuffisance cardiaque, voir protocole rhabdomyolyse
- Défaillance hémodynamique et/ou insuffisance rénale
- **Insuffisance hépatique sévère**: TP<50% facteur V<30%
- **Dans tous les cas, veiller à maintenir les apports glucidiques**

## 5 SURVEILLANCE

- Scope, ECG - Echocardiographie en cas de signe évocateur d'insuffisance cardiaque
- **Dextro** /4h : objectifs 1 à 1.8g/L. Si >2g/L et glycosurie, envisager l'insuline 0.01UI/kg/h à adapter /h. Envisager réduction d'apports en sucre (20- 25 %) si hyperglycémie malgré une insulinothérapie à 0.05UI/kg/h
- Bilan biologique de contrôle CPK, iono, NH3, TP, bilan hépatique :
  - o si bilan initial normal et stabilité clinique: contrôle du bilan entre H12 et H24
  - o dans toutes les autres situations : surveillance rapprochée, et réévaluation des apports hydriques et ioniques

Ce protocole d'urgence est une proposition du groupe de travail de la filière G2M. L'adaptation de ce protocole est possible sous la supervision du médecin référent. En aucun cas, il ne peut se substituer à la responsabilité du médecin prenant en charge le patient aux urgences.



# Déficit primaire en MCAD

Depuis 2011

En plus de la phénylcétonurie





# Conclusion

**7 nouvelles MHM** dépistées depuis le 1er janvier 2023 :

- Homocystinurie
  - Leucinose
- Déficit en LCHAD
- Déficit primaire en carnitine
  - Acidémie isovalérique
- Acidémie glutariques type 1
  - Tyrosinémie type 1

## Maladies rares et traitables

Perspectives de nouveaux dépistages pour l'avenir





1 & 2 décembre 2023

Bordeaux - Hôtel Pullman



**23<sup>èmes</sup> Journées**  
**d'Urgences Pédiatriques du Sud-Ouest**



# Merci à tous pour votre attention !



[www.jupso.fr](http://www.jupso.fr)

Interface ville ■ hôpital