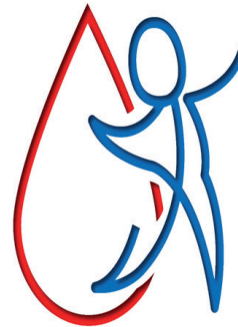


## Les nouvelles maladies héréditaires du métabolisme du programme français de dépistage néonatal

Guy Touati<sup>1</sup>, Magali Gorce<sup>1</sup>, Isabelle Oliver-Petit<sup>2</sup>, Pierre Broué<sup>1</sup>, Jérôme Ausseil<sup>3,4</sup>

► Les maladies héréditaires du métabolisme (MHM) sont un groupe de maladies rares et cliniquement hétérogènes. Le retard diagnostique est fréquent, conduisant souvent au décès du patient ou à de graves séquelles. Certaines MHM entraînent l'accumulation de métabolites intermédiaires circulant dans le sang, qui sont détectables par une méthode commune utilisant la spectrométrie de masse en tandem. Cette méthode permet la reconnaissance simultanée de plusieurs de ces maladies affectant différentes voies métaboliques. En France, le programme de dépistage néonatal (DNN) des MHM, longtemps limité à la phénylcétonurie, a récemment été étendu au déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne moyenne (MCADD). Le rationnel, la méthode et l'organisation de ce nouveau DNN sont décrits dans cet article. Sept nouvelles MHM (leucinoase, homocystinurie, tyrosinémie de type I, acidurie glutarique de type I, acidurie isovalérique, déficit en déshydrogénase des hydroxy-acyl-CoA à chaîne longue, déficit du transporteur de la carnitine) devraient être dépistées, grâce à une prochaine extension du programme de DNN. Des efforts sont nécessaires pour mieux comprendre et prévoir la signification de chaque test anormal à la naissance, diminuer les taux de faux positifs, et développer les stratégies de prise en charge adéquates. ◀



Haute autorité de santé (HAS), début 2020, mais il n'est pas encore effectif. Ces DNN de plusieurs maladies rares ont l'avantage d'utiliser une même méthode biochimique, une même organisation du DNN, des laboratoires de diagnostic communs, et des centres de prise en charge clinique identiques. Alors que ces DNN de maladies rares ont largement fait la preuve de leurs bénéfices, les freins à leur extension, spécifiques à la France parmi les pays développés, restent peu explicables.

<sup>1</sup>Centre de référence en maladies héréditaires du métabolisme, Hôpital des enfants, 330 avenue de Grande-Bretagne, 31059 Toulouse Cedex 9, France.  
<sup>2</sup>Centre régional de dépistage néonatal. Groupe hospitalier Purpan, 330 avenue de Grande-Bretagne, 31059 Toulouse Cedex 9, France.  
<sup>3</sup>Infinity, Inserm UMR1291, CNRS UMR5051, Université de Toulouse III, 31000 Toulouse, France.  
<sup>4</sup>Centre régional de dépistage néonatal, Institut fédératif de biologie, Groupe hospitalier Purpan, 330 avenue de Grande-Bretagne, 31059 Toulouse Cedex 9, France. [touati.g@chu-toulouse.fr](mailto:touati.g@chu-toulouse.fr)

### Le dépistage néonatal des maladies héréditaires du métabolisme

Le dépistage néonatal (DNN) de la phénylcétonurie (PCU) est resté depuis 50 ans le seul dépistage de maladie héréditaire du métabolisme (MHM) effectué en France. Ce n'est qu'en décembre 2020 qu'a débuté le DNN du déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne moyenne (ou MCAD pour *medium chain acyl-CoA dehydrogenase*). Le dépistage de sept autres MHM a été recommandé par la

L'histoire du dépistage néonatal a débuté dans les années 1960 avec un test bactériologique permettant de dépister la phénylcétonurie (PCU) par le dosage de la phénylalanine à partir d'une simple goutte de sang prélevée au talon des nouveau-nés [40] (→).

(→) Voir la Synthèse de A. Munck et al., page 457 de ce numéro

Ce test a ensuite évolué au profit d'autres méthodes de dosage plus simples, plus précises ou moins coûteuses, mais qui restaient spécifiques du métabolite testé. Dans les années 1980-1990, sont arrivées deux évolutions techniques : la spectrométrie de masse en tandem

Vignette (© CNCNDN).

(MS/MS) et la génétique moléculaire. La MS/MS permet de doser, à partir de quelques microlitres de sang, avec une grande sensibilité et une forte spécificité, plusieurs centaines de métabolites en une seule analyse. Cette méthode permet ainsi de poursuivre le dépistage de la PCU et de lui ajouter, à partir de la même quantité de sang prélevée, celui de nombreuses autres maladies héréditaires du métabolisme (MHM) lors d'un même examen et avec un coût supplémentaire faible. Les techniques de génétique moléculaire, quant à elles, permettent, pour certaines MHM, d'effectuer un test de confirmation rapide, soit sur le même prélèvement du DNN, soit sur un prélèvement de contrôle. L'utilisation de la génétique moléculaire pose cependant deux problèmes. D'une part, dans le cadre d'un dépistage de masse, le recueil d'un consentement éclairé signé spécifique est complexe à organiser. D'autre part, des variants génétiques de signification inconnue sont mis en évidence. Cette approche expose donc à identifier des anomalies biologiques sans pouvoir prévoir leur caractère pathogène ou non, et donc au risque traiter et de traiter au final des bébés qui ne sont pas malades.

Au tournant des années 1990-2000, la plupart des pays développés ont étendu le DNN des MHM. En théorie, plus de trente maladies sont désormais dépistables (*Tableau 1*) mais, selon les pays, un nombre variable de ces maladies est dépisté depuis le début des années 2000, notamment aux États-Unis, au Canada, en Australie et dans de nombreux pays européens [41] (→).

La France est très en retard, alors même qu'elle disposait de l'organisation nécessaire au diagnostic et à la prise en charge des malades.

La Haute autorité de santé (HAS) a émis, en juin 2011, une recommandation pour intégrer le dépistage du déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne moyenne (MCADD) au programme national français de DNN [1]. Mais il aura fallu attendre un arrêté du 12 novembre 2020 [2] pour que, finalement, ce dépistage soit effectif pour tous les bébés nés en France depuis le 1<sup>er</sup> décembre 2020. Une étape préalable a été la restructuration du DNN au niveau national : depuis 2018, dans chaque région, il est désormais assuré par un Centre régional de dépistage néonatal (CRDN). Il en existe 17 en France (12 en métropole, 5 dans les départements (ou régions) et collectivités d'outre-mer [DROM-COM]), avec 15 laboratoires de biochimie qui pratiquent le dépistage par MS/MS. Un Centre national de coordination du dépistage néonatal (CNCND) a été désigné. Il est rattaché au centre hospitalier universitaire (CHU) de Tours.

En février 2020, la HAS a émis une nouvelle recommandation pour le DNN de sept autres MHM [3]. Ces sept nouveaux dépistages pouvant être réalisés par la même méthode (la MS/MS), leur déploiement devrait pouvoir être rapidement effectif.

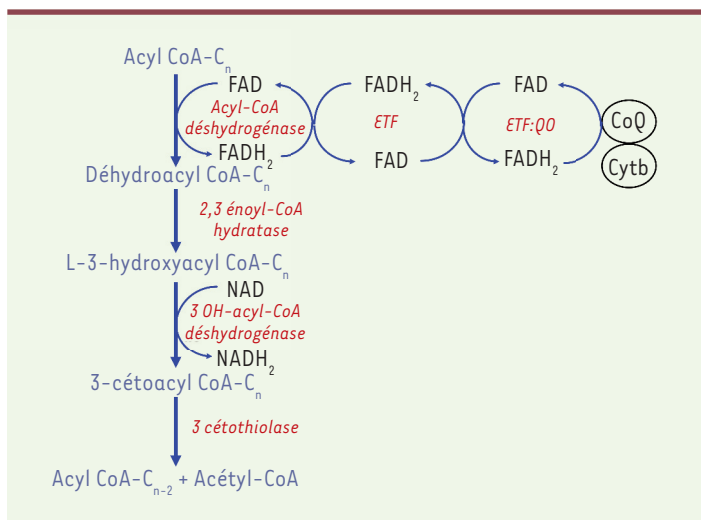
### **Le déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne moyenne (MCADD)**

Les acides gras (AG) sont une source d'énergie importante pour l'organisme humain. Ils ont deux origines : ceux apportés par l'alimentation, et ceux stockés dans l'organisme sous la forme de trigly-

cérides. Du fait de leur forte « densité énergétique » (énergie produite rapportée au volume de la molécule), les graisses constituent la plus importante réserve énergétique de l'organisme. Les AG sont des substrats énergétiques importants pour des tissus à consommation énergétique permanente, comme le foie, le cœur ou les muscles. Ceux qui sont stockés dans les graisses sont susceptibles de re-circuler, en cas de jeûne ou de catabolisme important. Ces acides gras vont alors être oxydés, soit pour fournir directement de l'énergie, soit pour permettre au foie de synthétiser des corps cétoniques qui vont être à leur tour une source d'énergie mobilisable, en cas de besoin, pour de nombreux tissus, dont le cerveau. L'oxydation des acides gras (OAG) est une voie métabolique localisée dans la mitochondrie. L'utilisation des AG nécessite donc leur libération, leur transport dans la cellule, leur transport dans la mitochondrie, puis leur oxydation intra-mitochondriale proprement dite. Les acides gras stockés dans notre organisme sont essentiellement à chaînes longues. Ils nécessitent un système de transport pour pénétrer dans la mitochondrie, qui fait intervenir deux transporteurs, les carnitine palmitoyl transférases 1 et 2 (CPT1 et CPT2), une carnitine-acylcarnitine translocase et la carnitine. Dans la mitochondrie, ces AG sont raccourcis par une voie oxydative (*Figure 1*).

Le déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne moyenne (MCADD) est le plus fréquent des déficits de l'oxydation des acides gras [4]. Son incidence varie entre 1 pour 10 000 et 1 pour 27 000 naissances, selon les pays, en Europe, aux États-Unis et en Australie. En France, elle est estimée entre 1 pour 15 000 et 1 pour 20 000 naissances, une incidence quasiment identique à celle de la phénylcétonurie. Ce déficit n'entraîne aucune manifestation pendant la vie intra-utérine. Les nouveau-nés atteints sont normaux à la naissance. La grande majorité des bébés resteront asymptomatiques. Il existe néanmoins de rares cas de nouveau-nés symptomatiques (présentant des hypoglycémies, des troubles du rythme cardiaque et même des morts subites). Dans ces cas, les manifestations surviennent essentiellement dans les 72 premières heures de vie. La grande majorité des enfants atteints passera ce cap du « stress néonatal » et restera asymptomatique pendant une période allant de plusieurs mois à plusieurs années. C'est en général à l'occasion d'une infection, d'un catabolisme ou d'un jeûne prolongé que la maladie va se révéler. Elle se manifeste alors par un malaise, souvent grave, révélant une hypoglycémie hypocétotique, éventuellement accompagnée de perturbations hépatiques. La survenue brutale de l'hypoglycémie et l'absence de corps cétoniques (substrat alternatif utilisable par le

(→) Voir la Synthèse  
de G. Loeber et al.,  
page 441 de ce numéro



**Figure 1. Voie métabolique de l'oxydation mitochondriale des acides gras.**

L'oxydation des acides gras dans la mitochondrie fait intervenir quatre étapes enzymatiques qui permettent de raccourcir les chaînes d'acyl-CoA en libérant une molécule d'acétyl-CoA. La première étape enzymatique est une déshydrogénation dépendante de FAD qui transmet les électrons, par l'intermédiaire des ETF et ETF-DH au coenzyme Q et à la chaîne respiratoire mitochondriale. Il existe trois acyl-CoA déshydrogénases (CAD) spécifiques des différentes longueurs d'acyl-CoA : VLCAD pour les acyl-CoA à chaîne longue, MCAD pour les acyl-CoA à chaîne moyenne et SCAD pour les acyl-CoA à chaîne courte. La troisième étape enzymatique est une déshydrogénation NAD-dépendante. Il existe également trois hydroxy-acyl-CoA déshydrogénases (HAD) spécifiques des différentes longueurs d'acyl-CoA : LCHAD pour les chaînes longues, MCHAD pour les chaînes moyennes et SCHAD pour les chaînes courtes. CoA : coenzyme A ; CoQ : coenzyme Q ; ETF : électron transfert flavoprotéine ; ETF-QO : électron transfert flavoprotéine ubiquinone oxydoréductase ; FAD : flavine adénine nucléotide ; NAD : nicotinamide adénine nucléotide.

cerveau) expliquent que ces malaises soient souvent graves et qu'un certain nombre de ces malaises révélateurs vont entraîner la mort ou laisser des séquelles neuro-cognitives définitives. À noter que la maladie se manifeste essentiellement dans l'enfance, très peu de cas se révélant chez l'adulte.

Un grand nombre des sujets atteints de MCADD vont rester asymptomatiques toute leur vie ; il n'est ainsi pas inhabituel de dépister des sujets asymptomatiques dans des familles où un cas princeps a été diagnostiqué. Ces formes asymptomatiques ne sont pas sans conséquence pour le DNN. Dans tous les pays qui le pratiquent, le DNN a nettement augmenté (multipliant par deux à dix) le nombre de cas diagnostiqués par rapport au nombre de diagnostics de cas symptomatiques détectés avant l'ère du DNN.

Le diagnostic du MCADD est réalisé en utilisant deux méthodes biochimiques. La première méthode repose sur l'analyse par MS/MS du profil des acylcarnitines (AC) dans le sang. Elle révèle une élévation des AC en C8 (octanoylcarnitine) et en C10 (décanoylcarnitine), sans élévation des AC à chaînes longues ou courtes. La seconde méthode, la chromatographie des acides organiques (CAO) urinaires, met en

évidence plusieurs métabolites anormaux. Les deux principaux sont l'hexanoylglycine et la subérylglycine. La confirmation génétique est ensuite réalisée par l'analyse de la séquence du gène *ACADM* codant la déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne moyenne (MCAD). De très nombreuses mutations ont été identifiées, mais une mutation est prédominante : le remplacement d'une adénosine en guanine en position 985 du gène (c.985A>G), qui se traduit dans la séquence de la protéine par celui d'une lysine en glutamine en position 329 (p.Lys329Glu). Cette seule mutation rend compte de 80 % des allèles responsables de la maladie chez les patients symptomatiques, et de 60 % chez les patients dépistés [4]. Le taux d'hétérozygotie pour cette mutation dans la population est de l'ordre de 1 pour 65 sujets. Elle explique donc à elle seule la fréquence relativement élevée de la maladie. La majorité des malades symptomatiques sont homozygotes pour cette mutation, ou sont des hétérozygotes composites porteurs de cette mutation et d'une autre mutation associée *en trans*. Cette autre mutation a pour conséquence la synthèse d'une protéine intra-mitochondriale tronquée, qui présente alors une activité fonctionnelle résiduelle. D'autres mutations entraînant la synthèse de protéines tronquées ont été mises en évidence. Certaines de ces protéines ont une activité résiduelle thermolabile, ce qui peut majorer le rôle de la fièvre comme fréquent facteur déclenchant des décompensations aiguës que l'on observe chez ces malades [5].

La mesure de l'activité enzymatique, réalisée *in vitro* sur des fibroblastes en culture, n'est habituellement pas utile chez les patients symptomatiques. Avec le DNN, son intérêt redevient cependant primordial pour certains patients chez lesquels les anomalies biochimiques sont modérées et pour lesquels la pathogénicité de certains variants moléculaires n'est pas clairement établie [6]. Des analyses fonctionnelles de l'oxydation des acides gras, par l'étude des flux métaboliques réalisée sur du sang total, peuvent aussi être envisagées dans les cas difficiles.

Lorsque le diagnostic a été établi, le traitement des patients est assez simple, au moins dans le principe, et peu coûteux. Il repose essentiellement sur des mesures de prévention lorsque les patients sont confrontés à des circonstances à risque : interdiction d'un jeûne prolongé, repas fractionnés lors des maladies bénignes, apport continu de glucose avec un débit suffisant (par voie parentérale ou entérale continue) dans les circonstances à risque élevé ou lorsque l'alimentation est impossible. La supplémentation systématique en carnitine est discutée, mais elle est souvent prescrite car ces patients ont souvent des taux bas de carnitine

Voie métabolique	Maladie	Enzyme déficiente	Métabolite primaire
Aminoacidopathies	Acidurie arginino-succinique	Argininosuccinate lyase	Citrulline
	Citrullinémie de type I	Argininosuccinate synthétase	Citrulline
	Citrullinémie de type II	Citrine	Citrulline
	<b>Homocystinurie classique (HCY)</b>	Cystathionine beta-synthase	Méthionine
	Hyperargininémie	Arginase	Arginine
	Hyperméthioninémies	MAT, SAAH, ADK, GNMT	Méthionine
	<b>Leucine (MSUD)</b>	Déshydrogénase des céto-acides des acides aminés ramifiés	Leucine
	<b>Phénylcétonurie (PCU)</b>	Phénylalanine hydroxylase	Phénylalanine
	<b>Tyrosinémie de type I (TYR-I)</b>	Fumaryl - acétoacétate hydrolase	Tyrosine
	Tyrosinémie de type II	Tyrosine aminotransférase	Tyrosine
Métabolisme des ptéridines	Déficits du métabolisme des biptéridines	GTPCH, PTPS, DHPR, PCD	Phénylalanine
	<b>Acidurie glutarique de type I (AG-I)</b>	Glutaryl-CoA déshydrogénase	C5DC
Aciduries organiques	<b>Acidurie isovalérique (AIV)</b>	Isovaléryl-CoA déshydrogénase	C5
	Acidurie méthylmalonique	Méthylmalonyl-CoA mutase, Cobalamines A et B	C3
	Acidurie propionique	Propionyl-CoA carboxylase	C3
	Déficit en bêta - cétothiolase	Beta - cétothiolase	C50H
	Déficit en cobalamine C ou D	Cobalamine C ou D	C3/C2
	Déficit en holocarboxylase synthétase	Holocarboxylase synthétase	C50H
	Déficit en 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA lyase	3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA lyase	C50H
	Déficit en isobutyryl-CoA déshydrogénase	Isobutyryl-CoA déshydrogénase	C4
	Déficit en 3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase	3-méthylcrotonyl-CoA carboxylase	C50H
	Déficit en 2-méthylbutyryl-CoA déshydrogénase	2-méthylbutyryl-CoA déshydrogénase	C5
Déficit en 3-méthylglutaconyl-CoA hydratase	3-méthylglutaconyl-CoA hydratase	C50H	

Déficit en carnitine / acylcarnitine translocase	Carnitine / acylcarnitine translocase	C0
Déficit en carnitine palmitoyl transférase I	Carnitine palmitoyl transférase I	C0
Déficit en carnitine palmitoyl transférase II	Carnitine palmitoyl transférase II	C16
<b>Déficit en déshydrogénase des 3-hydroxyacyl-CoA à chaîne longue (LCHAD)</b>	Déshydrogénase des 3-hydroxyacyl-CoA à chaîne longue	C16OH
<b>Déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne moyenne (MCADD)</b>	Déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne moyenne	C8
Déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne courte	Déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne courte	C4
Déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne très longue	Déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne très longue	C14 :1
Déficit en déshydrogénase des 3-hydroxy acyl-CoA à chaîne courte	Déshydrogénase des 3-hydroxy acyl-CoA à chaîne courte	C4OH
Déficit en protéine trifonctionnelle	Protéine trifonctionnelle	C16OH
Déficits multiples en déshydrogénases des acyl-CoA (ou acidurie glutarique de type II)	ETF, ETF-Q0 Métabolisme de la riboflavine	C4, C6, C8, C10, C12
<b>Déficit du transporteur de la carnitine (CUD)</b>	Transporteur de la carnitine	C0

**Tableau 1. Principales maladies héréditaires du métabolisme détectables par MS/MS.**

De nombreuses maladies héréditaires du métabolisme (MHM) sont théoriquement détectables. Les 9 MHM figurant dans le programme français de DNN sont mentionnées en gras. Seul le métabolite primaire utilisé pour le test de dépistage est indiqué, certaines maladies requérant le dosage d'autres métabolites ou un test de seconde ligne. Certains DNN sont rarement proposés dans les programmes nationaux en raison de difficultés d'interprétation : nombre élevé de faux positifs ou de faux négatifs (hyperméthioninémies, déficit en carnitine palmitoyl transférase 1), incertitude de l'histoire naturelle de la maladie (déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne courte) ou caractère bénin de la maladie (déficit en isobutyryl-CoA déshydrogénase), absence de traitement suffisamment efficace (déficit en carnitine/acylcarnitine translocase).

ADK : adénosine kinase ; C0 : carnitine ; C3 : propionylcarnitine ; C4 : butyrylcarnitine ; C5 : isovalérylcarnitine/3-méthylbutyrylcarnitine ; C5OH : 3-hydroxyisovalérylcarnitine ou 2-méthyl-3-hydroxybutyrylcarnitine ; C5DC : glutaryl-carnitine ; C6 : hexanoylcarnitine ; C8 : octanoylcarnitine ; C10 : décanoylcarnitine ; C10 :1 : décénoylcarnitine ; C14 :1 : tétradécénoyl-carnitine ; ; C16 : hexadécénoylcarnitine ; C16OH : 3-hydroxy-hexadécénoylcarnitine ; DHPR : dihydroptéridine réductase ; PCD : ptérine-4a-carbinolamine déshydratase ; ETF : électron transféré flavoprotéine ; ETF-Q0 : électron transféré flavoprotéine ubiquinone oxidoréductase ; FAD : flavine adénine nucléotide ; GNMT : glycine N-méthyltransférase ; GTPCH : GTP cyclohydrolase 1 ; MAT : méthionine-S-adenosyl transférase ; PTPS : 6-pyruvoyl-tétrahydrobioptéridine synthase ; SAAH : S-adenosylhomocystéine hydrolase.

libre [7]. Néanmoins, le besoin d'éviter le jeûne prolongé peut rendre la prise en charge compliquée chez de jeunes enfants, notamment lors d'infections intercurrentes. L'éducation thérapeutique des familles doit les aider à réagir au mieux dans ces situations.

### **Le dépistage néonatal du déficit en MCAD : aspects techniques et organisationnels**

Dès les années 1990, des programmes pilotes de dépistage ont été mis en place et se sont étendus à toute l'Europe et à l'Amérique du Nord [6, 8, 9]. Ils ont permis de préciser des valeurs seuils pour les différents dosages utilisés [10]. Aujourd'hui, la quasi-totalité des pays développés dépistent le MCADD. Aussi, il est rapidement apparu que le nombre de cas identifiés par le DNN était bien plus important que l'incidence des cas révélés uniquement par des symptômes. Si quelques cas avaient pu être antérieurement mal diagnostiqués, ce défaut de dépistage se révèle surtout lié au fait que de nombreux cas restent asymptomatiques ou sont des formes modérées, et donc non dépistables. Cela a été confirmé par des études fonctionnelles qui montrent que de nombreux mutants touchant la MCAD sont associés à des activités enzymatiques résiduelles qui restent élevées. Pour ces variants génétiques de significativité incertaine quant aux symptômes qu'ils engendrent, il est donc essentiel de réaliser un test fonctionnel de la mesure de l'activité enzymatique, ou une étude des flux d'oxydation des acides gras dans les leucocytes, dont les lymphocytes, afin de différencier les déficits en MCAD « pathologiques » et à risque, des formes modérées qui doivent être considérées comme des variants biologiques sans retentissement clinique [6]. Cette distinction est parfois difficile, mais le surdiagnostic et l'application du principe de précaution présentent le risque de créer une hyper-anxiété et une surmédicalisation excessive (impliquant des consultations de suivi et des hospitalisations par précaution) chez des enfants qui ne sont en réalité pas malades [6, 8, 11].

Le DNN du MCADD repose sur la mesure de l'acylcarnitine en C8 (C8-AC). Selon les pays, le seuil de rappel<sup>1</sup> varie, le plus souvent entre 0,3 et 0,8  $\mu\text{mol}$  par litre de sang. Le taux sanguin d'autres acylcarnitines, notamment les C6-AC et C10-AC, peut également être augmenté chez les patients, mais la détermination de l'élévation du C8-AC est la mesure la plus sensible. De nombreux programmes de DNN couplent ces mesures à celles des rapports C8-AC/C10-AC et C8-AC/C2-AC, qui paraissent intéressants, notamment pour différencier les élévations liées à un MCADD de celles modérées, liées à un apport nutritionnel de triglycérides à chaînes moyennes. Une étude hollandaise a ainsi montré l'intérêt de coupler le seuil de C8-AC et l'analyse du rapport C8-AC/C10-AC, tant pour différencier les MCADD des faux positifs, que pour distinguer les déficits en MCAD « symptomatiques » de ceux modérés et sans retentissement clinique [11]. Si l'étude génétique est utile, il n'existe pas de corrélation entre génotype et phénotype suffisante pour les autres mutations. Le niveau d'augmentation du taux de C8-AC apparaît donc plus prédictif du pronostic de la maladie [12].

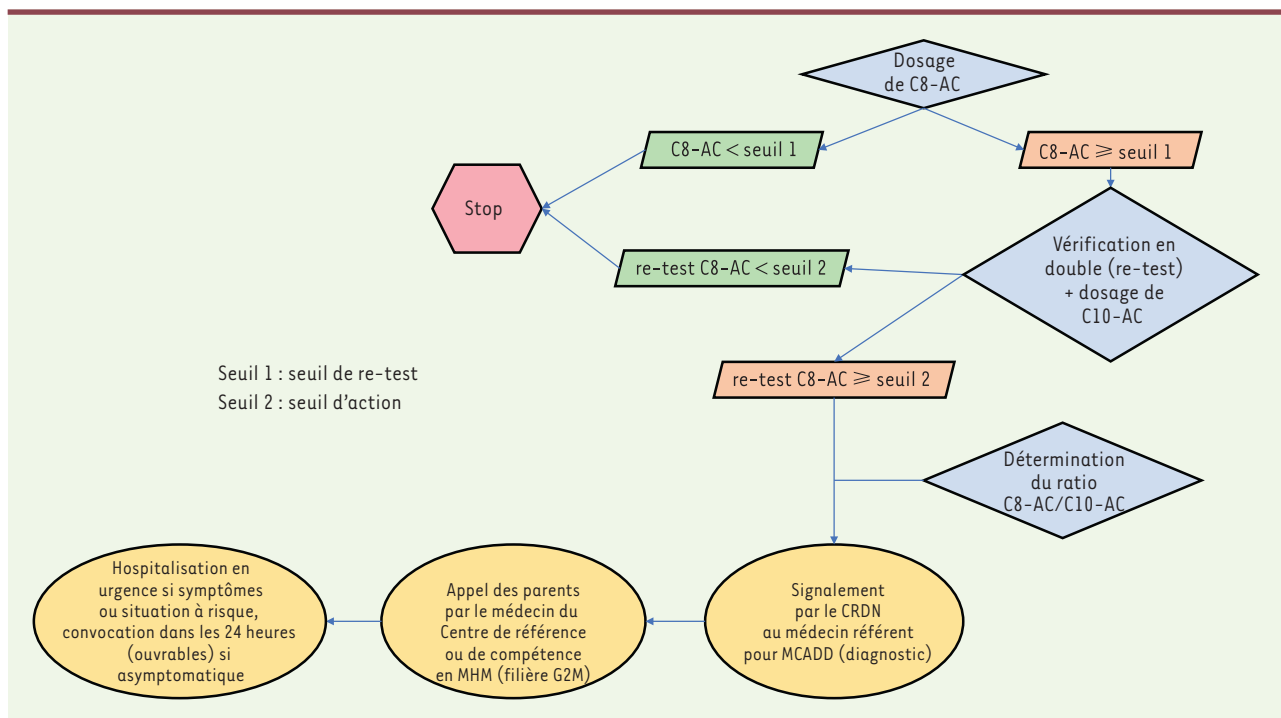
<sup>1</sup> Seuil à partir duquel le sujet est rappelé pour confirmation de la maladie.

En France, la Commission de biologie du DNN a fixé un premier seuil de C8-AC dans le sang à 0,25  $\mu\text{mol/L}$ . Le dépassement de ce seuil déclenche la réalisation d'un nouveau test (seuil de « re-test ») réalisé sur le même prélèvement. Un second seuil fixé par la commission, appelé seuil d'action, a été établi à 0,30  $\mu\text{mol/L}$  (Figure 2). Si ce seuil est dépassé, le taux de C10-AC est alors dosé et le rapport C8-AC/C10-AC calculé, mais il n'est pas utilisé dans l'organigramme décisionnel du DNN français. Ce seuil assez bas, par rapport à la littérature, fait craindre un nombre élevé de faux positifs avec tout le retentissement psychologique et le stress inutile induits pour les familles. La remontée des données du DNN sera régulièrement analysée, et ce seuil doit faire l'objet de réévaluations régulières par la Commission de biologie du CNCDN. En avril 2021, cette commission a relevé le seuil de re-test à 0,40  $\mu\text{mol/l}$  et le seuil d'action à 0,50  $\mu\text{mol/l}$ .

Lorsque le seuil de rappel est atteint ou dépassé, le CRDN informe le service clinique en fonction du lieu de naissance du sujet dépisté. La famille est alors appelée par téléphone et une consultation et/ou une hospitalisation est organisée dans les 24 heures (jours ouvrables). Un maillage territorial a été mis en place avec 8 centres de références et 20 centres de compétences en MHM, tous regroupés au sein de la filière maladies rares G2M (Filière de santé maladies rares – Maladies rares héréditaires du métabolisme). Ainsi, chaque famille française dispose d'une consultation spécialisée située à moins de deux heures de son domicile, ce qui est essentiel pour des maladies rares nécessitant des prises en charge en urgence. Tous les centres de référence et certains centres de compétence en MHM sont couplés à des laboratoires de biochimie spécialisée, ce qui permet de réaliser les examens nécessaires au diagnostic de confirmation : profil des acylcarnitines sanguines et chromatographie des acides organiques urinaires dans un premier temps. L'étude de génétique moléculaire est ensuite systématique. Dans un second temps, un dosage enzymatique ou une étude fonctionnelle de l'oxydation des acides gras dans les leucocytes peut être utile pour certains cas difficiles.

L'appel téléphonique, puis l'annonce diagnostique, sont des étapes fondamentales d'un DNN. Les témoignages du stress ressenti par les parents, et du souvenir indélébile qu'ils vont garder de ce moment, sont innombrables. Le choix des mots et les conditions de ces annonces diagnostiques doivent être murement réfléchis. L'annonce diagnostique ne peut être réalisée que par des médecins concernés et conscients que cet acte médical va peser sur la qualité de la prise en charge et sur le vécu de la maladie par les parents, puis par l'enfant.





**Figure 2. Schéma organisationnel français du dépistage du déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne moyenne (MCADD).** Le sang total prélevé sur papier buvard trois jours après la naissance (J3) est adressé par la maternité au Centre régional de dépistage néonatal (CRDN) dont elle dépend. Un 1<sup>er</sup> dosage de C8-acylcarnitine est effectué. Si le premier seuil (seuil de re-test) est dépassé, un 2<sup>e</sup> dosage est effectué en y associant un dosage de C10-acylcarnitine permettant le calcul du rapport C8-AC/C10-AC. Lorsque ce deuxième dosage de C8-acylcarnitine dépasse la valeur du deuxième seuil (seuil d'action), les résultats sont communiqués au médecin référent du centre de prise en charge dont dépend le nouveau-né (selon le domicile parental). L'enfant est alors convoqué dans les 24 heures pour confirmer ou infirmer le diagnostic. C8 : acylcarnitine à 8 carbones (octanoylcarnitine) ; C10 : acylcarnitine à 10 carbones (décanoylcarnitine).

Des recommandations de prise en charge des patients dépistés pour un MCADD ont été publiées par la Société française pour l'étude des erreurs innées du métabolisme [13]. La filière G2M a également rédigé un guide de la prise en charge du nouveau-né dépisté pour un MCADD. Ce guide, à disposition des professionnels de la filière, reprend tous les aspects de la prise en charge : annonce diagnostique, conduite des investigations, et prise en charge diététique des nouveau-nés.

### Le dépistage néonatal du déficit en MCAD : bénéfice médical

Après la PCU, les spécialistes ont rapidement considéré le déficit en MCAD comme l'autre MHM devant bénéficier prioritairement du DNN. En effet, cette maladie répond à différents critères : une fréquence suffisamment importante, une maladie longtemps asymptomatique ne pouvant pas être repérée par d'autres méthodes qu'un dépistage, des manifestations très graves (malaise pouvant entraîner une mort rapide ou laisser des séquelles irréversibles), un test de DNN suffisamment fiable pour avoir une grande sensibilité et une forte spécificité, un traitement totalement efficace et peu coûteux, un pronostic excellent pour les sujets dépistés (espérance de vie normale, morbidité faible, absence de complications de long terme). Le bénéfice du DNN du déficit en MCAD n'est donc pas discutable [14]. Dans les pays qui

l'ont introduit, il a réduit considérablement le risque de décès ou de séquelles graves chez les sujets dépistés, pour lesquels les accès graves ont quasiment disparu [15-17]. Par comparaison, historiquement, 40 à 74 % des patients étaient diagnostiqués après des manifestations sévères, dont 16-26 % décédaient. Vingt pourcents des enfants survivants présentaient des séquelles neuro-sensorielles [18, 19]. Même si les populations diagnostiquées avant et après un DNN ne sont jamais exactement les mêmes, ces données sont suffisamment significatives pour que personne ne discute le bénéfice de ce DNN. Par ailleurs, et contrairement à d'autres MHM, aucun pays ayant introduit le DNN du MCADD dans son programme national ne l'a secondairement retiré. Dans une expérience de 10 ans de DNN dans le sud-ouest de l'Allemagne [20], 81 enfants ont été dépistés pour un MCADD, dont 2 avaient présenté des symptômes dans les premiers cinq jours de vie. Chez les enfants suivis, 6 ont présenté des décompensations, mais aucun n'a fait de décompensation grave (mortelle ou avec séquelle neuro-sensorielle). Sur les 32 patients ayant atteint l'âge de 6 ans au moment de la publication de

l'étude, 31 étaient intellectuellement normaux et, chez le seul patient ayant un retard intellectuel, celui-ci était lié à une autre cause associée. Dans l'expérience rapportée par Anderson *et al.* aux États-Unis [17], 90 patients ont été dépistés. Les seuls accidents graves sont survenus avant que le résultat du DNN ait été obtenu, avec un enfant décédé deux jours après sa naissance, et deux enfants symptomatiques au jour 3 de vie. Le DNN a donc fortement réduit la morbidité des patients dépistés ; il a également réduit le nombre de jours d'hospitalisations.

Les évaluations socio-économiques sont souvent difficiles à réaliser et reposent sur des modélisations, des hypothèses ou des estimations. Néanmoins, les études publiées pour le MCADD, qu'elles soient internationales [21-23] ou françaises [24], concluent à un bénéfice important de ce DNN. Si les durées d'hospitalisation sont diminuées par le DNN, il a été montré en revanche une surconsommation de consultations et notamment de consultations aux urgences, chez les enfants dépistés, surtout dans les premières années de vie, en relation avec le stress parental induit, les difficultés alimentaires et les infections fréquentes chez le nourrisson et le jeune enfant [24]. Il existe également une fréquence accrue de consultations médicales chez les faux positifs [26], notamment dans la première année de vie. Cela peut s'expliquer par le stress induit chez les parents. Si ce stress diminue avec l'âge de l'enfant, certains parents gardent une anxiété accrue et une perception modifiée de leur enfant, vu comme un « enfant vulnérable ». Il est donc important de réduire au maximum ces faux positifs, mais aussi de pouvoir éliminer rapidement la suspicion diagnostique pour limiter le traumatisme psychologique parental lié à l'appel téléphonique initial.

### Le dépistage de sept autres maladies héréditaires du métabolisme

En 2019, la Haute autorité de santé a réalisé un travail d'expertise sur 24 autres MHM pouvant être dépistées par MS/MS. Dans un rapport publié début 2020 [3], 7 nouvelles MHM ont été retenues. Elles devraient être intégrées « prochainement » dans le programme national de DNN. Il s'agit de la leucinoase (MSUD), l'homocystinurie (HCY), la tyrosinémie de type 1 (TYR-1), l'acidurie glutarique de type 1 (GA-1), l'acidurie isovalérique (IVA), du déficit en déshydrogénase des hydroxyacyl-CoA à chaîne longue (LCHAD), et du déficit primitif du transporteur de la carnitine (CUD). Les caractéristiques du DNN de ces maladies sont résumées dans le *Tableau II*.

**La leucinoase (MSUD)** est liée au déficit de l'alpha-céto-acide déshydrogénase des acides aminés (AA) ramifiés. Ce déficit entraîne l'accumulation, à partir de la naissance, des trois AA ramifiés (leucine, valine et isoleucine) ainsi que des trois céto-acides correspondants. Elle se révèle soit par un coma néonatal aigu, soit par une intoxication chronique ou intermittente. La toxicité est essentiellement neurologique, à l'origine de retards mentaux de sévérité variable. Le dépistage repose sur la mesure des AA ramifiés. Ce DNN apparaît très sensible et il est possible de réaliser un second test de confirmation par la recherche d'allo-isoleucine, qui augmente fortement la spécificité et limite le nombre de faux-positifs [27]. Ainsi, les publications

rapportent une très grande sensibilité et une spécificité supérieure à 99 % [28]. Cependant, quelques cas de faux négatifs, notamment des formes de leucinoase intermittente (avec activité résiduelle enzymatique importante), ont été rapportés [29]. Si un traitement très précoce (régime hypoprotidique et/ou transplantation hépatique) permet de prévenir le retard intellectuel, la limite du bénéfice de ce DNN vient du fait que la majorité des comas néonataux surviennent à la fin de la première semaine de vie et donc, pour certains, avant le résultat du DNN. Cependant, le bénéfice du DNN apparaît suffisant pour que la quasi-totalité des pays développés l'aient intégré dans leurs programmes nationaux.

**L'homocystinurie classique (HCY)**, liée au déficit en cystathionine bêta synthase, entraîne une accumulation d'homocystéine à l'origine d'une intoxication chronique. Elle se révèle tardivement par des atteintes d'organes (retard intellectuel, troubles psychiatriques, atteintes ophtalmologiques, atteintes osseuses) ou des complications aiguës (thrombose vasculaire). Le DNN repose sur la mise en évidence d'une augmentation du taux sanguin de méthionine. Un test de deuxième intention est alors réalisé : le dosage de l'homocystéine plasmatique totale. Avec ce test, la spécificité est proche de 100 %, éliminant tous les faux positifs [30, 31]. La mise en place d'un traitement précoce (régime hypoprotidique et/ou traitement vitaminique) permet de totalement prévenir les complications de la maladie<sup>2</sup>. Le bénéfice du dépistage néonatal est donc considérable pour ces patients.

**La tyrosinémie de type 1 (TYR-1)**, liée au déficit en fumaryl-acétoacétate hydrolase. L'intoxication par des intermédiaires de la voie catabolique de la tyrosine (fumaryl-acétoacétate et maléyl-acétoacétate) entraîne essentiellement une toxicité hépatique, aiguë ou chronique, associée à des troubles rénaux et neurologiques. La maladie peut se révéler par une insuffisance hépatique très sévère, parfois mortelle, à quelques mois de vie. Il existe un traitement médicamenteux (le NTBC<sup>3</sup>) très efficace, mais qui ne prévient pas totalement les risques de complication (cirrhose, cancer du foie) s'il est débuté trop tard. Le DNN permet un diagnostic à la phase pré-symptomatique, et donc un traitement très précoce. Ce dépistage repose sur le dosage par MS/MS de la tyrosine plasmatique. Il existe

<sup>2</sup> Le traitement précoce prévient toutes les complications de la maladie. Le diagnostic prénatal n'est habituellement pas proposé dans les fratries atteintes, le traitement mis en route dans les premiers mois de vie empêchant toute complication.

<sup>3</sup> Le 2-(2-nitro-4-trifluorométhylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (NTBC) est un inhibiteur de la 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase.





Maladie	Incidence	Marqueur primaire	Examens de confirmation	Principales thérapeutiques	Efficacité du traitement
Phénylcétonurie (PCU)	1/16 000	Phénylalanine	CAA sang GM	Régime hypoprotidique Saproptérine, si forme BH4-sensible Enzymothérapie	+++
Déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne moyenne (MCADD)	1/15 000 - 1/20 000	C8 (octanoylcarnitine)	Profil sanguin des AC CAO urinaire GM	Limitation du jeûne Prévention des décompensations Carnitine	+++
Leucinose (MSUD)	1/100 000-1/200 000	Leucine	CAA sang GM	Régime hypoprotidique Transplantation hépatique	++
Homocystinurie classique (HCY)	1/100 000-1/300 000	Méthionine	Homocystéine totale CAA sang GM	Pyridoxine, si forme B6-sensible Régime hypoprotidique Bétaïne	+++
Tyrosinémie de type 1 (TYR-1)	1/100 000-1/150 000	Tyrosine	Succinylacétone GM	NTBC Régime hypoprotidique Transplantation hépatique	++
Acidurie glutarique de type 1 (GA-1)	1/100 000-1/150 000	C5DC (glutaryl-carnitine)	Profil sanguin des AC CAO urinaire GM	Régime hypoprotidique Prévention des décompensations Carnitine	++
Acidurie isovalérique (AIV)	1/100 000-1/150 000	C5 (isovalérylcarnitine)	Profil sanguin des AC CAO urinaire GM	Régime hypoprotidique Prévention des décompensations Carnitine	+++
Déficit en déshydrogénase des 3-hydroxyacyl-CoA à chaîne longue (LCHAD et MTP)	1/100 000-1/200 000	C16OH (30H-palmitoylcarnitine)	Profil sanguin des AC CAO urinaire GM	Régime pauvre en TCL Supplémentation en TCM Carnitine <i>Triheptanoïne en cours d'évaluation</i>	+
Déficit du transporteur de la carnitine (CUD)	1/200 000-1/300 000	C0 (carnitine)	Carnitine dans le sang et les urines GM	Carnitine	+++

**Tableau II. Caractéristiques des 9 maladies héréditaires du métabolisme dont le dépistage néonatal est effectué (n=2) ou envisagé (n=7) en France.** Seule l'incidence de la phénylcétonurie est précisément connue grâce au dépistage néonatal. Pour les huit autres maladies, il s'agit de fréquences estimées, faute d'études épidémiologiques suffisantes en France. AC : acylcarnitines ; GM : génétique moléculaire ; CAO : chromatographie des acides organiques ; CAA : chromatographie des acides aminés ; MTP : protéine trifonctionnelle mitochondriale ; NTBC : 2-(2-nitro-4-trifluorométhylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione ; TCL : triglycérides à chaînes longues ; TCM : triglycérides à chaînes moyennes.

de très nombreux faux positifs, d'où la nécessité d'un test de seconde intention : le dosage de la succinylacétone. La combinaison de ces deux tests permet d'aboutir à une sensibilité et une spécificité proches de 100 % [14, 20].

**L'acidurie glutarique de type 1 (GA-1)**, liée au déficit en glutaryl-CoA déshydrogénase, entraîne une accumulation de glutaryl-CoA produit par le catabolisme du tryptophane, de la lysine et de l'hydroxylysine. La maladie

est à expression essentiellement neurologique, avec une atteinte de degré très variable (allant d'un développement normal à des encéphalopathies sévères, souvent avec macrocéphalie), et se caractérise par des dégradations neurologiques aiguës dramatiques, sources de séquelles lourdes et le plus souvent déclenchées par des infections fébriles ou un catabolisme majeur (une chirurgie). Le dépistage repose sur le dosage, par MS/MS, de la glutarylcarnitine (C5DC). Ce test est très sensible [20, 28], bien qu'il existe quelques faux négatifs liés à des malades qui accumulent très peu de glutarylcarnitine. Le taux de faux positifs n'est pas négligeable. L'introduction de ce DNN a été initialement discutée en raison de la variabilité de l'histoire naturelle de la maladie et des incertitudes sur sa prise en charge thérapeutique. Cependant, l'expérience acquise a largement montré le bénéfice du dépistage, qui permet notamment la prévention des décompensations neurologiques aiguës et qui a transformé le pronostic de la maladie chez ces enfants [32]. De ce fait, de très nombreux pays ont intégré ce dépistage dans leur programme national.

**L'acidurie isovalérique (IVA)**, liée au déficit en isovaléryl-CoA déshydrogénase, affecte le catabolisme de la leucine. La maladie entraîne une intoxication par l'acide isovalérique, avec une toxicité neurologique qui peut se présenter soit sous forme aiguë (détresse neurologique avec acido-cétose), soit sous forme chronique (retard mental, encéphalopathie). Le traitement (régime hypoprotidique, supplémentation en glycine et en carnitine) est très efficace pour prévenir la toxicité neurologique et les décompensations. Il a transformé le pronostic de cette maladie. Le DNN repose sur la mesure du C5-acylcarnitine (isovalérylcarnitine). L'existence d'autres acylcarnitines en C5 entraîne cependant un nombre élevé de faux positifs, ce qui rend nécessaire un test de seconde ligne [27, 33] pour éviter un taux de rappel trop important. Ce DNN a également mis en évidence l'existence de variants alléliques bénins, dont l'identification par génétique moléculaire est nécessaire pour éviter de sur-traiter des formes asymptomatiques [34]. Le traitement précoce de la maladie empêche les décompensations graves et prévient le risque de retard intellectuel.

**Le déficit en déshydrogénase des hydroxyacyl-CoA à chaîne longue (LCHAD)**. La LCHAD est une des activités enzymatiques de la protéine trifonctionnelle mitochondriale (MTP), qui possède aussi les activités hydratase des énoyl-CoA à chaîne longue et 3-cétothiolase des acyl-CoA à chaînes longues (Figure 1). Selon le type d'anomalie moléculaire, il existe des déficits isolés en LCHAD ou des déficits complets des trois activités enzymatiques (déficit en MTP). Cette maladie peut avoir des présentations très variées : hypoglycémies hypocétotiques, atteintes musculaires (myopathie et/ou accès de rhabdomyolyse), cardiaques (cardiomyopathie, troubles du rythme cardiaque), hépatiques (insuffisance hépatique, syndrome de Reye), neurologiques (neuropathie progressive) et oculaires (rétinopathie pigmentaire). Le traitement diététique (limitation des triglycérides à chaînes longues, supplémentation en triglycérides à chaînes moyennes) permet de diminuer la mortalité et la morbidité de la maladie [35] ; cependant, il ne prévient pas toutes ses complications. Il est notamment sans effet sur la rétinopathie pigmentaire et la neuropathie progressive. Le DNN repose sur le dosage en MS/MS de l'hydroxy-palmitoylcarnitine (C16OH-AC).

Il ne permet pas de différencier un déficit isolé en déshydrogénase des hydroxyacyl-CoA à chaîne longue d'un déficit en protéine trifonctionnelle mitochondriale. Ces deux déficits, dont le traitement est comparable, seront distingués par une étude de génétique moléculaire. La spécificité de ce DNN est très élevée et les faux positifs sont assez rares [28], mais des cas de diagnostics néonataux manqués, du fait d'anomalies biochimiques absentes ou minimales lors des tests de confirmation, ont été rapportés [36].

**Le déficit primitif en transporteur de carnitine (CUD)**, ou déficit systémique primitif en carnitine, est très rare. Il entraîne une déplétion en carnitine, d'où un déficit secondaire de l'oxydation des acides gras. La maladie se révèle soit par des manifestations systémiques chez le nourrisson ou le jeune enfant (hypoglycémies hypocétotiques, coma, manifestations hépatiques), soit par une forme classique de l'enfant, qui associe une myopathie proximale et surtout une cardiomyopathie d'installation progressive. Il existe également quelques cas de révélation tardive chez l'adulte (qui se traduisent par des myopathies, des cardiomyopathies, mais aussi par des morts subites). Le traitement est très simple puisqu'il repose sur la supplémentation en carnitine et ne nécessite pas de régime. Le DNN repose sur le dosage par MS/MS de la carnitine libre. Il semble avoir une sensibilité proche de 100 % [20, 28] et permet un traitement précoce qui prévient toutes les complications, sous réserve que la supplémentation en carnitine soit poursuivie à vie car tout arrêt de traitement entraîne, en quelques semaines, une déplétion de l'organisme en carnitine qui peut de nouveau être à l'origine de manifestations aiguës graves (troubles du rythme cardiaque, morts subites).

D'autres MHM sont dépistables par MS/MS (Tableau 1), mais elles n'ont pas été retenues par la Haute autorité de santé. Pour certaines, les raisons de ces choix nous apparaissent discutables, notamment pour la citrullinémie de type I, l'acidémie méthylmalonique ou le déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à très longue chaîne, qui sont trois maladies dont le pronostic est considérablement amélioré par un diagnostic et un traitement précoces, et pour lesquelles le DNN a fait la preuve de son bénéfice et est effectué dans la plupart des pays développés.

Un souci commun à tous les dépistages de MHM reste l'existence de faux positifs, comme avec tous les DNN, mais cet inconvénient est largement contrebalancé par le bénéfice considérable qui est apporté aux patients dépistés. Un autre souci est l'existence de variants génétiques responsables de formes bénignes, avec le risque de sur-traiter des patients ayant des formes peu sévères, voire des non-malades. Ceci rend souvent



nécessaire des tests de seconde ligne. À côté des tests fonctionnels biologiques, les progrès des techniques d'analyse génétique vont faire jouer un rôle diagnostique grandissant à la génétique moléculaire. Ceci nécessite encore de mieux répertorier les différents variants, de comprendre leur caractère pathogène ou non, et de coupler les méthodes d'analyse à des techniques de bio-informatique, voire d'intelligence artificielle. Des programmes expérimentaux sont déjà développés dans certains pays [37-39].

## Conclusion

Le dépistage néonatal (DNN) est une activité médicale spécifique, qui nécessite une grande rigueur et une organisation sans faille, mais qui représente un progrès médical considérable. Il permet un diagnostic et un traitement précoces, qui transforment le pronostic de nombreuses MHM. En 2021, seules deux MHM bénéficient de ce DNN en France : la phénylcétonurie et, depuis peu, le déficit en déshydrogénase des acyl-CoA à chaîne moyenne (MCADD). Les progrès techniques ouvrent la voie à une extension du DNN à de nombreuses autres MHM, et nous espérons que notre pays saura rattraper son retard actuel. Pour des maladies rares comme les MHM, le DNN systématique doit résulter en une nouvelle forme de médecine prédictive et personnalisée. ♦

## SUMMARY

### New Inborn Errors of Metabolism added in the French program of neonatal screening

Inborn Errors of Metabolism (IEM) are rare and heterogenous disorders. For most IEMs, clinical signs are non-specific or belated. Late diagnosis is frequent, leading to death or severe sequelae. Some IEM induce intermediate metabolites circulating in the blood. They may be detected by tandem mass spectrometry. This method allows the simultaneous detection of many IEM in different metabolic pathways. In France, newborn screening (NBS) program for IEM, limited to phenylketonuria for decades, has been recently extended to medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Rationale, methodology and organization of this new NBS program are described. Seven other IEM (maple syrup urine disease, homocystinuria, tyrosinemia type I, glutaric aciduria type I, isovaleric acidemia, long chain hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase deficiency, carnitine uptake disorder) should be screened in the next program extension. Efforts are needed to fully understand the predictive value of each abnormal testing at birth, decrease the false positive rate, and develop the adequate management strategies. ♦

## LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

## RÉFÉRENCES

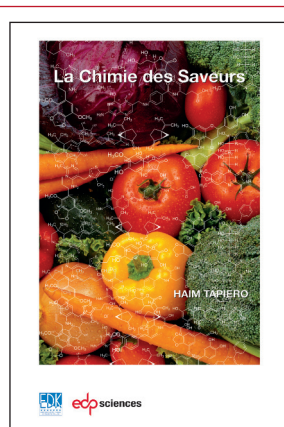
- Recommandation de la Haute autorité de santé. *Évaluation de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par spectrométrie de masse en tandem. 1<sup>er</sup> volet: déficit en MCAD*. Saint-Denis : HAS, 2011. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1069254/fr/evaluation-de-l-extension-du-depistage-neonatal-a-une-ou-plusieurs-erreurs-innees-du-metabolisme-par-spectrometrie-de-masse-en-tandem-1er-volet-deficit-en-mcad](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1069254/fr/evaluation-de-l-extension-du-depistage-neonatal-a-une-ou-plusieurs-erreurs-innees-du-metabolisme-par-spectrometrie-de-masse-en-tandem-1er-volet-deficit-en-mcad)
- 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. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042521346>
- Rapport de la Haute autorité de santé. *Dépistage néonatal : quelles maladies dépister ?* Paris : HAS, 2020. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3149627/fr/depistage-neonatal-quelles-maladies-depister](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3149627/fr/depistage-neonatal-quelles-maladies-depister)
- Saudubray JM, Baumgartner M, Walter J. *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*, 6<sup>th</sup> ed. Berlin-Heidelberg : Springer, 2016
- Janck JM, Maier EM, Reiß DD, et al. The domain-specific and temperature-dependent protein misfolding phenotype of variant medium-chain acyl-CoA dehydrogenase. *PLoS One* 2014 ; 9 : e107094.
- Derks TGJ, Boer TS, van Assen A, et al. Neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in The Netherlands: the importance of enzyme analysis to ascertain true MCAD deficiency. *J Inher Metab Dis* 2008 ; 31 : 88-96.
- Couce ML, Sanchez-Pintos P, Diogo L, et al. Newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: regional experience and high incidence of carnitine deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2013 ; 8 : 102.
- Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 2304.
- Frazier DM, Millington DS, McCandless SE, et al. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005. *J Inher Metab Dis* 2006 ; 29 : 76-85.
- McHugh DMS, Cameron CA, Abdenur JE, et al. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project. *Genet Med* 2011 ; 13 : 230-54.
- Jager EA, Kuijpers MM, Bosch AM, et al. A nationwide retrospective observational study of population newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in the Netherlands. *J Inher Metab Dis* 2019 ; 42 : 890-7.
- Arnold GL, Saavedra-Matiz CA, Galvin-Parton PA, et al. Lack of genotype-phenotype correlations and outcome in MCAD deficiency diagnosed by newborn screening in New York State. *Mol Genet Metab* 2010 ; 99 : 263-8.
- Feillet F, Ogier H, Cheillan D, Aquaviva C, et al. Déficit en acyl-CoA-déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD) : consensus français pour le dépistage, le diagnostic, et la prise en charge. *Arch Pediatr* 2012 ; 19 : 184-93.
- Wilcken B, Haas M, Joy P, et al. A. Expanded newborn screening: outcome in screened and unscreened patients at age 6 years. *Pediatrics* 2009 ; 124 : e241-8.
- Wilcken B, Haas M, Joy P, et al. Outcome of neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a cohort study. *Lancet* 2007 ; 369 : 37-42.
- Nennstiel-Ratzel U, Arenz S, Maier EM, et al. Reduced incidence of severe metabolic crisis or death in children with medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency homozygous for c 985A > G identified by neonatal screening. *Mol Genet Metab* 2005 ; 85 : 157-9.
- Anderson DR, Viau K, Botto LD, et al. Clinical and biochemical outcomes of patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* 2020 ; 129 : 13-9.
- Pollitt RJ, Leonard JV. Prospective surveillance study of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in the UK. *Arch Dis Child* 1998 ; 79 : 116-9.
- Derks TG, Reijngoud DJ, Waterham HR, et al. The natural history of medium-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency in the Netherlands: clinical presentation and outcome. *J Pediatr* 2006 ; 148 : 665-70.
- Lindner M, Gramer M, Haegi G, et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases. Report of 10 years from South-West Germany. *Orphanet J Rare Dis* 2011 ; 6 : 44.
- Grosse SD, Thompson JD, Ding Y, Glass M. The use of economic evaluation to inform newborn screening policy decisions: the Washington state experience. *Milbank Q* 2016 ; 94 : 366-91.
- Van der Hilst CS, Deks TGJ, Reijngoud DJ, et al. Cost-effectiveness of neonatal screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: the homogeneous population of The Netherlands. *J Pediatr* 2007 ; 151 : 115-20.
- Cipriano LE, Rupa CA, Zaric GS. The cost-effectiveness of expanding newborn screening for up to 21 inherited metabolic disorders using tandem mass spectrometry: results from a decision-analytic model. *Value Health* 2007 ; 10 : 83-97.

## RÉFÉRENCES

24. Hamers FF, Rumeau-Pichon C. Cost-effectiveness analysis of universal newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in France. *BMC Pediatr* 2012 ; 12 : 60.
25. Karaceper MD, Khangura SD, Wilson K, et al. Health services use among children diagnosed with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency through newborn screening: a cohort study in Ontario, Canada. *Orphanet J Rare Dis* 2019 ; 14 : 70.
26. Karaceper MD, Chakraborty P, Coyle D, et al. The health system impact of false positive newborn screening results for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a cohort study. *Orphanet J Rare Dis* 2016 ; 11 : 12.
27. Malvagia S, Forni G, Ombrone D, et al. Development of strategies to decrease false positive results in newborn screening. *Int J Neonatal Screen* 2020 ; 6 : 84.
28. Lund AM, Hougaard DM, Simonsen H, et al. Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland: experience and development of a routine program for expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* 2012 ; 107 : 281-93.
29. Estrella J, Wilcken B, Carpenter K, et al. Expanded newborn screening in New South Wales: missed cases. *J Inher Metab Dis* 2014 ; 37 : 881-7.
30. Matern D, Tortorelli S, Oglesbee D, et al. Reduction of the false-positive rate in newborn screening by implementation of MS/MS-based second-tier tests: the Mayo Clinic experience (2004-2007). *J Inher Metab Dis* 2007 ; 30 : 585-92.
31. Okun JG, Gan-Schreier H, Ben-Omran T, et al. Newborn screening for vitamin b 6 non-responsive classical homocystinuria: systematical evaluation of a two-tier strategy. *JIMD Reports* 2017 ; 32 : 87-94.
32. Boy N, Mengler K, Thimm E, et al. Newborn screening: a disease-changing intervention for glutaric aciduria type 1. *Ann Neurol* 2018 ; 83 : 970-9.
33. Carling RS, Burden D, Hutton I, et al. Introduction of a simple second tier screening test for c5 isobars in dried blood spots: reducing the false positive rate for isovaleric acidemia in expanded newborn screening. *JIMD Reports* 2018 ; 38 : 75-80.
34. Schlune A, Riederer A, Mayatepek E, Ensenauer R. Aspects of newborn screening in isovaleric acidemia. *Int J Neonatal Screen* 2018 ; 29 : 7.
35. Immonem T, Turanlahti M, Paganus A, et al. Earlier diagnosis and strict diets improve the survival rate and clinical course of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Acta Paediatr* 2016 ; 105 : 549-54.
36. Lotz-Havla AS, Roschinger W, Schiergens W, et al. Aspects of newborn screening in isovaleric acidemia. *Orphanet J Rare Dis* 2018 ; 13 : 122.
37. Smon A, Lampret BR, Groselj U, et al. Next generation sequencing as a follow-up test in an expanded newborn screening program. *Clin Biochem* 2018 ; 52 : 48-55.
38. Yang Y, Wang L, Wang B, et al. Application of next-generation sequencing following tandem mass spectrometry to expand newborn screening for inborn errors of metabolism: a multicenter study. *Front Genet* 2019 ; 10 : 86.
39. Marsden D, Bedrosian CL, Vockley J. Impact of newborn screening on the reported incidence and clinical outcomes associated with medium- and long-chain fatty acid oxidation disorders. *Genet Med* 2021 ; <https://doi.org/10.1038/s41436-020-01070-0>.
40. Munck A, Gauthereau V, Czernichow P. Organisation du dépistage néonatal en France. *Med Sci (Paris)* 2021 ; 37 : 457-60.
41. Loeber JG, Platis D, Zetterström RH, Schielen PJCI. Dépistage néonatal en Europe : évolution depuis 2010 et analyse de la situation actuelle par la Société internationale de dépistage néonatal. *Med Sci (Paris)* 2021 ; 37 : 441-56.

## TIRÉS À PART

G. Touati



ISBN : 978-2-7598-1137-3 180 pages

**L**a cuisine est une science. Il existe une relation étroite entre élaborer une recette et entreprendre une recherche scientifique. Quelle que soit l'origine d'une recette, d'un livre ou inventée, il faudra faire le choix des ingrédients, les mélanger et les cuire de manière appropriée afin de ne pas altérer les substances actives qui composent les ingrédients.

Une fois la cuisson terminée, il faudra analyser le goût et si nécessaire prévoir son amélioration. Améliorer une recette nécessite de connaître le ou les processus qui interviennent dans le développement des arômes, des saveurs et de la texture. Cette approche est similaire à celle développée par le scientifique.

La relation entre l'élaboration des recettes, les substances nutritives qui composent les ingrédients et la santé de l'homme est issue de plusieurs disciplines de la recherche fondamentale et clinique. Au cours des dernières années, de nombreux travaux scientifiques ont été publiés sur le rôle de la nutrition et la réduction des risques dans les pathologies comme les maladies cardio-vasculaires ou les cancers.

Le but principal de cet ouvrage a été d'identifier la structure chimique des composants actifs des ingrédients utilisés en cuisine (légumes, herbes aromatiques, épices) et qui entrent dans la préparation des recettes pour « végétariens » et « omnivores ».



**BON DE COMMANDE**

À retourner à EDP Sciences, 17 avenue du Hoggar, 91944 Les Ulis Cedex A - E-mail : [francois.flori@edpsciences.org](mailto:francois.flori@edpsciences.org)

NOM : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Code postal : ..... Ville : .....

Pays : .....

Fonction : .....

Je souhaite recevoir l'ouvrage **La chimie des Saveurs** : 20 € + 3 € de port = **23 € TTC**

en ..... exemplaire, soit un total de ..... €

Par chèque, à l'ordre de **EDP Sciences**

Par carte bancaire :  Visa  Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |