

# Dépistage néonatal : le point de vue du pédiatre

## *Newborn screening : the point of view of the paediatrician*

**C. De Laet<sup>1</sup>, H. Laeremans<sup>2</sup>, A. Ferster<sup>3</sup>, B. Gulbis<sup>4</sup>, A.-L. Mansbach<sup>5</sup>, E. Jonniaux<sup>5</sup>, L. Regal<sup>1</sup> et P. Goyens<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Unité de Nutrition et Métabolisme, H.U.D.E.R.F., <sup>2</sup>Laboratoire de Pédiatrie, Centre de Dépistage de l'ULB, <sup>3</sup>Unité d'Héματο-Oncologie, H.U.D.E.R.F., <sup>4</sup>Département de Chimie clinique, Hôpital Erasme, ULB, <sup>5</sup>Service ORL, H.U.D.E.R.F.

### RESUME

*Le dépistage néonatal est une démarche de santé publique qui a profondément modifié le pronostic de certaines maladies congénitales. Le programme de dépistage n'est pas identique dans tous les pays où il est organisé. Des facteurs démographiques, épidémiologiques ou encore économiques vont influencer le choix des maladies dépistées. En Belgique francophone, le programme porte sur le dépistage de 13 maladies métaboliques et endocriniennes, de la surdité permanente et des hémoglobinopathies (Bruxelles et Liège). Le dépistage néonatal est un processus complexe qui nécessitera l'implication de tous les acteurs : information des parents, prélèvement ou test de l'enfant, analyse, suivi des résultats, accompagnement vers une prise en charge adéquate en cas de test positif et conseil génétique. Nos programmes de dépistages seront amenés à évoluer dans les prochaines décennies. De nouvelles thérapeutiques, mesures de prévention, méthodes diagnostiques feront que d'autres maladies génétiques seront candidates au dépistage. Le séquençage génétique à large échelle sera accessible dans un avenir proche ; il ouvrira de nouvelles perspectives mais soulèvera de nombreuses questions éthiques. Nous devons nous apprêter à relever de nouveaux défis.*

*Rev Med Brux 2015 ; 36 : 212-8*

### ABSTRACT

*Newborn screening is a public health effort that has changed the prognosis of some congenital diseases. Newborn screening programmes differ between countries in which it is organized. Demographic, epidemiological or economic factors play a role in the choice of the screening panel. In the French Community of Belgium, the programme focuses on 13 metabolic and endocrine diseases, hearing loss and hemoglobinopathies (Brussels and Liege). Newborn screening is a complex process that requires the involvement of all stakeholders : parent information, blood sampling or testing, lab analysis, follow-up of the results, initiate adequate care in case of positive test and genetic counselling. Newborn screening programmes will evolve in the next years. New therapeutic and diagnostic methods will make other genetic diseases candidates for screening. Whole genome sequencing may be the next expansion ; it will create new opportunities but will pose new ethical dilemmas. We must all prepare now for future challenges.*

*Rev Med Brux 2015 ; 36 : 212-8*

*Key words : newborn screening, metabolic disease, hearing loss, hemoglobinopathy*

Le rôle du pédiatre en maternité est, entre autres, d'identifier chez le nouveau-né les premiers signes de pathologies pour lesquelles une intervention précoce permet d'en améliorer le pronostic. C'est le but qu'il poursuit par l'examen clinique fait à quelques heures de vie et répété avant la sortie. Les tests de dépistages réalisés systématiquement en salle d'accouchement ou à la maternité, dépistage néonatal des anomalies métaboliques et endocriniennes, dépistage des hémoglobinopathies et dépistage de la surdité, s'inscrivent dans cette philosophie. Ces trois dépistages sont effectués en Belgique francophone et seront abordés successivement.

## **LE DEPISTAGE NEONATAL DES ANOMALIES METABOLIQUES ET ENDOCRINIENNES**

### **Historique**

Nous devons le développement du dépistage néonatal aux efforts de Robert Guthrie, bactériologue américain. En 1962, il met au point un dosage de la phénylalanine, basé sur un test d'inhibition bactérienne, à partir de quelques gouttes de sang recueillies sur papier filtre. Les premières études pilotes démontrent l'efficacité de la méthode<sup>1</sup>. Ce dépistage permet le diagnostic précoce de la phénylcétonurie et l'instauration du traitement diététique adapté, prévenant ainsi les complications neurologiques sévères de la pathologie. Le pronostic de la phénylcétonurie en a été radicalement modifié. Le dépistage se répand alors largement aux Etats-Unis et dans les pays occidentaux. D'autres dépistages, faisant appel au même principe d'inhibition bactérienne, se sont ajoutés au dépistage initial au début des années 70. Les techniques d'analyse appliquées au sang séché se diversifient. En 1975, Dussault décrit le dosage de la TSH par une méthode immunochimique, permettant le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale<sup>2</sup>. D'autres techniques immunologiques ou colorimétriques ont été utilisées par la suite. Plus récemment, la spectrométrie de masse en tandem (MSMS) a fait son apparition dans les laboratoires de dépistage.

### **Les critères de Wilson et Jungner**

Les principes établis par Wilson et Jungner en 1968 pour l'O.M.S. demeurent une base de réflexion lorsqu'il faut évaluer si une affection est une bonne candidate pour un nouveau dépistage<sup>3</sup>. Ils pourraient se résumer de la façon suivante : le dépistage devrait être envisagé pour des pathologies sévères, relativement prévalentes, traitables (ou contrôlables) et pour lesquelles un test simple existe, applicable à large échelle. La phénylcétonurie et l'hypothyroïdie sont des affections qui répondent en tous points à ces critères. Ces règles ont toutefois été revisitées au fil des années et de l'évolution des techniques d'analyse. Deux questions principales demeurent : y a-t-il un bénéfice à un diagnostic néonatal et ce bénéfice est-il raisonnablement contrebalancé par le coût global de l'intervention, financier et psychologique<sup>4</sup>.

### **Spécificité et sensibilité**

Dans le contexte de dépistage néonatal, les notions de spécificité et de sensibilité ne peuvent être considérées dans leur signification habituelle. Les faux positifs doivent être peu fréquents ; ils impliquent la nécessité d'examen de contrôle et sont générateurs de coûts et d'anxiété auprès des parents, à court voire parfois à long terme. Les faux négatifs sont également dommageables mais de façon différente ; ils retardent la prise en charge adéquate du patient. Le clinicien, rassuré par un résultat normal de dépistage, peut même ne pas évoquer le diagnostic<sup>5</sup>. La sensibilité doit tendre vers 100 % puisque tout échappement représenterait un échec dans la stratégie du dépistage. L'amélioration de la sensibilité est malheureusement synonyme d'une diminution de spécificité puisqu'elle consiste, le plus souvent, à abaisser le seuil au-delà duquel un test est considéré positif (*cut-off*). La " *Newborn Screening Collaborative Project* ", association internationale rassemblant plus de 120 programmes de dépistage, s'est penchée ces dernières années sur la façon d'améliorer la spécificité sans affecter la sensibilité<sup>4</sup>. L'introduction de marqueurs hautement spécifiques d'une pathologie pourrait être très utile dans ce contexte. Ils peuvent faire partie du dépistage de routine ou n'être mesurés qu'en seconde intention si le résultat initial le suggère. Par exemple, le dépistage de la tyrosinémie de type 1 est très peu sensible et spécifique lorsque seule l'analyse de la tyrosine est réalisée. En abaissant le seuil de positivité, la sensibilité s'en trouvera améliorée mais le nombre de résultats faussement positifs s'élèvera de façon inacceptable. Ce problème peut être contourné lorsque, devant un résultat élevé de tyrosine, le succinylacétone, marqueur spécifique de la tyrosinémie de type 1, peut être mesuré sur le même échantillon<sup>6</sup>. De même, le dépistage de l'homocystinurie classique pourrait être amélioré si la mesure de l'homocystéine était couplée en seconde intention à l'analyse de la méthionine<sup>4</sup>. Il faut malheureusement souligner que l'implémentation d'analyses complémentaires a un coût non négligeable dont il faut tenir compte dans la gestion budgétaire du dépistage.

### **La spectrométrie de masse en tandem**

L'usage de la MSMS a révolutionné le dépistage néonatal, permettant en un seul test l'analyse d'un grand nombre de métabolites. La MSMS a élargi les perspectives de diagnostic précoce des erreurs innées du métabolisme, principalement des anomalies du métabolisme des acides aminés, des acides organiques et de la bêta oxydation des acides gras. Plus de 10 ans de dépistage par MSMS nous permettent de tirer les premiers enseignements. Il est difficile d'évaluer la sensibilité et la spécificité de la méthode pour chacune des pathologies testées ; l'extrême rareté de certaines pathologies, le manque d'informations sur les diagnostics cliniques font que les données peuvent être insuffisantes pour calculer ces paramètres avec précision<sup>5</sup>. Il est par contre apparu assez rapidement que l'incidence de certaines pathologies dépistées s'est

considérablement accrue, le nombre de nouveau-nés dépistés étant largement plus important que le nombre de patients diagnostiqués auparavant sur base clinique. Cette observation est particulièrement interpellante pour le déficit de la bêta oxydation des acides gras à chaînes moyennes (MCAD) dont l'incidence a doublé si nous considérons les chiffres de dépistage. Nous sommes en droit de nous demander si tous les patients dépistés sont réellement à risque de développer les symptômes de la pathologie. Certaines mutations ont été identifiées chez des individus dépistés et ne sont jamais retrouvées chez les patients effectivement malades<sup>7</sup>. Des stratégies se dessinent afin de cibler au mieux les nouveau-nés dépistés qu'il faudra prendre en charge : analyse génétique, activité enzymatique en fonction des mutations identifiées<sup>8</sup>. Ces remarques ne doivent certainement pas remettre en question le dépistage de la MCAD dont le bénéfice en termes de morbidité et de mortalité a été démontré dans différentes études. Le dépistage permet de mettre en place des procédures pour éviter ou limiter l'intensité des décompensations métaboliques. Les groupes historiques non dépistés font état de 40 à 74 % d'enfants qui présentaient des symptômes sévères de la maladie, 16 à 26 % mourraient lors de l'épisode aigu initial et 20 % conservaient des séquelles neurologiques<sup>9</sup>.

Le dépistage par MSMS a également mis en évidence une fréquence particulièrement importante de déficit en méthylcrotonyl CoA carboxylase, une erreur innée du métabolisme jugée très rare auparavant ; la technique a même permis de poser ce diagnostic chez des mères asymptomatiques. Moins de 10 % des patients dépistés pourraient présenter, un jour, des symptômes. Faut-il imposer un traitement diététique restreint en protéines, très contraignant et inutile pour la majorité des patients? Certains pays comme l'Allemagne ont décidé de ne pas inclure ce dépistage dans leur panel<sup>7</sup>. La question de la pertinence d'un dépistage ne connaît pas de réponse définitive ; elle est amenée à évoluer en fonction de l'état de nos connaissances.

Comme le rapportent Lindner *et al.*<sup>9</sup>, certains patients sont déjà symptomatiques au moment du dépistage ; ces nouveau-nés présentaient une aminoacidopathie (leucinose), une acidurie organique, un déficit du cycle de l'urée, un déficit de la bêta oxydation des acides gras ou une galactosémie. Le principe du dépistage de ces pathologies pourrait être remis en cause ; toutefois, l'analyse permettra dans certains cas de hâter le diagnostic et une prise en charge thérapeutique adéquate. D'autre part, un diagnostic précis, même posé après le décès de l'enfant, permet d'offrir un conseil génétique aux parents<sup>4</sup>.

### Mise en œuvre du dépistage

Le dépistage néonatal est un processus complexe qui va bien au-delà de l'analyse de sang séché ; il comprend également l'organisation du

prélèvement (timing, acheminement), l'information aux familles et aux soignants, l'analyse et la transmission du résultat dans des délais de temps bien définis et l'assurance que le nouveau-né dépisté bénéficie d'une prise en charge.

En 2006, il était estimé que 25 % de la population pédiatrique mondiale étaient dépistés pour au moins l'hypothyroïdie<sup>5</sup>. Le programme de dépistage n'est pas identique dans tous les pays où il est organisé. Des facteurs démographiques, épidémiologiques ou encore économiques vont influencer le choix des maladies dépistées. La Grande-Bretagne ne dépiste qu'une maladie métabolique alors que l'Allemagne en dépiste 12 et les Pays-Bas 29. La mise en œuvre du programme est également très variable d'un pays à l'autre comme en témoignent les publications de Loeber *et al.* et de Burgard *et al.*<sup>10,11</sup>. Il existe de grandes disparités au niveau européen tant dans l'information donnée aux familles que dans le timing du dépistage, de la méthodologie ou encore de la confirmation du diagnostic et de l'organisation du suivi.

Qu'en est-il en Belgique ? Au début des années 80, les compétences en matière de médecine préventive ont été communautarisées. Les législations portant sur le dépistage néonatal n'ont pas évolué de la même façon en Communauté Flamande et en Fédération Wallonie-Bruxelles. Elles se distinguent à la fois par les maladies dépistées et par le budget alloué au dépistage (tableau 1). Un guide détaillant le programme de dépistage néonatal des anomalies métaboliques a été rédigé par le Comité de Pilotage de la Fédération Wallonie-Bruxelles en étroite collaboration avec les trois centres agréés de dépistage (ULB, ULG et Cliniques Universitaires Saint-Luc/UCL). Ce guide est actuellement disponible sur le site de la Communauté Française<sup>12</sup>. Il contient une brève description clinique des pathologies dépistées et décrit les grandes lignes de leur prise en charge thérapeutique. Il reprend des informations pratiques relatives au déroulement du programme, aux techniques mises en œuvre (tableau 2), aux valeurs de référence et aux stratégies de rappel. Les parents doivent bénéficier d'une information claire et appropriée ; les refus de dépistage sont notifiés par écrit. Le prélèvement est fait entre le 3<sup>e</sup> et le 5<sup>e</sup> jour de vie ; il doit arriver au plus tard dans les 4 jours au laboratoire qui rend le résultat endéans les 72 heures. Les enfants nés prématurément constituent une population particulière ; il est recommandé de réaliser 3 prélèvements distincts : à l'admission au centre néonatal, entre la 48<sup>e</sup> et la 72<sup>e</sup> heure de vie et à la sortie (ou au jour 28).

L'équipe de dépistage n'aura de cesse de s'assurer qu'aucun nouveau-né n'a échappé au dépistage. Pour ce faire, chaque maternité doit obligatoirement confronter chaque semaine la liste des prélèvements parvenus au laboratoire au registre de la salle d'accouchement. Les sorties précoces de la maternité suscitent de nombreuses questions, notamment quant au moment du prélèvement. Si

**Tableau 1 : Dépistage néonatal des maladies métaboliques et endocriniennes en Communauté Flamande et en Fédération Wallonie-Bruxelles.**

	Communauté Flamande	Fédération Wallonie-Bruxelles
Pathologies dépistées	Hypothyroïdie Phénylcétonurie Leucinose MCAD MAD Acidurie méthylmalonique Acidurie propionique Acidurie isovalérique Acidurie glutarique type 1 Hyperplasie congénitale des surrénales Déficit en biotinidase	Hypothyroïdie Phénylcétonurie Tyrosinémies Leucinose Homocystinurie Galactosémie MCAD MAD VLCAD Acidurie méthylmalonique Acidurie propionique Acidurie isovalérique Acidurie glutarique type 1
Subvention (par nouveau-né)	21,6978 euros	13,3004 euros

MCAD : déshydrogénase des acyl CoA à chaînes moyennes ; MAD déficit multiple en déshydrogénases des acyl CoA ; VLCAD : déshydrogénase des acyl CoA à chaînes longues.

**Tableau 2 : Maladies métaboliques dépistées en Fédération Wallonie-Bruxelles, méthode utilisée et prévalence observée.**

Pathologies	Marqueur(s) biochimique(s) analysé(s) (méthode)	Prévalence
Hypothyroïdie	TSH (immuno-essai)	1/3.126
Phénylcétonurie	Phe (MSMS)	1/11.180
Tyrosinémies	Tyr et SA dans un 2 <sup>e</sup> temps (MSMS)	1/119.473
Leucinose	Leu-Ile et Val (MSMS)	1/1.101.474
Homocystinurie	Met (MSMS)	1/210.147
Galactosémie	Galactose total, Gal1P dans un 2 <sup>e</sup> temps (MSMS)	1/35.034
MCAD	Acylcarnitines- C8 (C6 C10 C10 :1) (MSMS)	1/15.340
MAD	Acylcarnitines- C4C5C6C8C10C12C14C16 (MSMS)	1/191.746
VLCAD	Acylcarnitines- C14 :1 (C14 C14 :2) (MSMS)	1/191.746
Acidurie méthylmalonique	Acylcarnitines C3 (MSMS)	1/27.392
Acidurie propionique	Acylcarnitines C3 (MSMS)	1/54.784
Acidurie isovalérique	Acylcarnitines C5 (MSMS)	1/383.492
Acidurie glutarique type 1	Acylcarnitines C5DC (MSMS)	1/383.492

MCAD : déshydrogénase des acyl CoA à chaînes moyennes ; MAD déficit multiple en déshydrogénases des acyl CoA ; VLCAD : déshydrogénase des acyl CoA à chaînes long.

celui-ci est réalisé avant le 2<sup>e</sup> jour de vie, il existe un risque non négligeable de voir augmenter le nombre de faux négatifs et de faux positifs. Par contre, si l'enfant doit être représenté pour le dépistage, il est vraisemblable que des nouveau-nés y échapperont. Prélever " par sécurité " le nouveau-né à la sortie de la maternité et répéter l'analyse entre le 3<sup>e</sup> et le 5<sup>e</sup> jour comporte un coût que les laboratoires de dépistage ne peuvent actuellement pas supporter.

Chaque année, le programme de dépistage est évalué au moyen d'un certains nombres d'indicateurs : nombre total de naissances, nombre de refus, nombre

de tests effectués, l'âge au moment du prélèvement, la proportion des enfants testés avant le 5<sup>e</sup> jour de vie, le nombre de tests de contrôle effectués, le délai écoulé et l'âge au moment de la prise en charge.

En plus des analyses légalement obligatoires, chaque laboratoire met à disposition des dépistages " expérimentaux ". Le laboratoire de l'ULB propose depuis de nombreuses années à certaines maternités en Fédération Wallonie-Bruxelles, dans le cadre de projets pilotes, le dépistage de la mucoviscidose, du syndrome adrénogénital et de la déficience en biotinidase.

## DEPISTAGE NEONATAL DES HEMOGLOBINOPATHIES

Les hémoglobinopathies, thalassémies et syndromes drépanocytaires sont des maladies héréditaires du globule rouge. Ces pathologies étaient initialement confinées à certaines régions du globe mais, peu à peu, sous l'effet des migrations de population, elles se sont étendues à d'autres territoires. Ces dernières décennies, nous avons observé une augmentation rapide de la taille de la population atteinte, particulièrement en zone urbaine, au point de poser un réel problème de santé publique<sup>13</sup>. La prise en charge du syndrome drépanocytaire est lourde et doit être assumée par une équipe spécialisée. Elle requiert la mise en œuvre de mesures préventives telles qu'une prophylaxie antibiotique ou la vaccination antipneumococcique, ou l'information aux parents afin d'éviter les facteurs précipitant les crises vaso-occlusives, ... Les symptômes d'épisodes aigus doivent être identifiés rapidement, permettant de débiter un traitement approprié dans les plus brefs délais. Différentes thérapeutiques plus spécifiques, l'hydroxyurée, inducteur de l'hémoglobine fœtale ou des programmes de transfusions chroniques, peuvent être proposées en fonction de la sévérité de la pathologie. Le seul traitement curatif demeure à ce jour la greffe de moelle<sup>14</sup>.

Le but du dépistage est d'identifier les nouveau-nés atteints d'un syndrome drépanocytaire avant que les symptômes ne se manifestent. Il permet d'éduquer précocement les familles aux mesures préventives, aux symptômes d'atteinte aiguë, et de leur offrir un conseil génétique pour les futures grossesses. Le dépistage est le plus souvent proposé à l'ensemble des nouveau-nés mais peut être ciblé à ceux nés de parents originaires de zones à forte prévalence. Il est pratiqué aux Etats-Unis, au Canada, au Brésil et dans différents pays européens.

Le dépistage des hémoglobinopathies est réalisé dans deux villes belges : Bruxelles et Liège. Il est subventionné par l'INAMI pour la Région de Bruxelles-Capitale depuis 2004 dans le cadre d'une convention. Tous les enfants nés dans une maternité bruxelloise sont dépistés à la naissance par prélèvement de sang de cordon. L'échantillon est acheminé à l'Hôpital Erasme, Centre de Dépistage bruxellois pour les hémoglobinopathies. L'analyse de l'hémoglobine se fait depuis 2010 par une technique d'électrophorèse capillaire à pH alcalin et si une anomalie est observée, sur le même échantillon, une technique chromatographique est utilisée comme technique de confirmation du résultat. Dans chaque maternité, un médecin référent prend en charge le bon déroulement du dépistage, le contrôle des enfants porteurs d'une forme mineure et, si besoin, adresse les enfants atteints d'une forme majeure d'hémoglobinopathie à une équipe spécialisée. Les résultats du dépistage néonatal, tant à Liège qu'à Bruxelles, montrent que les enfants souffrant d'hémoglobinopathie sont surtout des drépanocytaires ; l'incidence de la drépanocytose est supérieure

à 1/1.500 naissances alors que celle des autres hémoglobinopathies majeures, les thalassémies, est inférieure à 1/20.000 naissances. Une procédure a été rédigée par les pédiatres spécialisés afin de faciliter la prise en charge d'un résultat anormal de dépistage : confirmation du diagnostic, annonce du résultat aux familles et organisation du suivi<sup>15</sup>.

L'introduction du dépistage néonatal et l'orientation précoce du nouveau-né atteint vers un centre spécialisé ont profondément modifié l'histoire naturelle de la maladie. Plus aucun décès d'origine infectieuse d'enfant drépanocytaire n'est à déplorer à Bruxelles depuis 2004. La prophylaxie antibiotique et les vaccinations antipneumococciques et haemophilus limitent les épisodes septiques, qui peuvent entraîner le décès du patient. Ces mesures simples combinées à la prévention des accidents vasculaires cérébraux et à l'utilisation de traitements spécifiques expliquent la diminution de morbidité et de mortalité liées à la maladie dans la cohorte des enfants dépistés par rapport à ceux qui ne le sont pas<sup>16</sup>.

## DEPISTAGE DE LA SURDITE

Le dépistage systématique en maternité de la surdité permanente a été recommandé par différentes instances scientifiques. Un des arguments avancés est la fréquence du problème ; il est admis que la prévalence à la naissance d'une surdité bilatérale définitive supérieure à 40 dB se situe entre 1 et 2 ‰. Cette prévalence est jusqu'à dix fois supérieure dans le groupe des enfants présentant au moins un facteur de risque connu<sup>17</sup>. Les signaux auditifs que l'enfant perçoit dans ses premières semaines de vie auront un impact capital sur son développement du langage. D'autre part, l'amélioration précoce des modes de communication influencera son développement neuropsychologique<sup>18</sup>. Les programmes de dépistage de la surdité ont rencontré des réticences au départ, particulièrement de la part des associations de sourds qui craignaient une orientation forcée vers des solutions thérapeutiques faisant intervenir les nouvelles technologies.

Depuis la fin 2006, la Fédération Wallonie-Bruxelles organise un dépistage néonatal de la surdité. Un tel programme existait déjà en Communauté Flamande. Le programme de dépistage, élaboré par un groupe d'experts, distingue les nouveau-nés présentant ou non des facteurs de risque de surdité (antécédents familiaux, infection *in utero*, séjour néonatal de plus de 5 jours, prématurité, médicaments ototoxiques, ...<sup>19</sup>). Les nouveau-nés ne présentant aucun facteur de risque sont évalués par la technique des otoémissions acoustiques. Le dépistage se déroule en deux étapes ; en cas de résultat insatisfaisant lors du premier test (3<sup>e</sup> jour de vie), un deuxième test est effectué le lendemain, par la même technique. Un deuxième test insatisfaisant ne signifie pas qu'il y a surdité. Différents facteurs transitoires peuvent en effet interférer avec l'enregistrement. Il impliquera toutefois que le nouveau-né soit adressé à un médecin ORL pour un test

diagnostique (potentiels évoqués auditifs). Les nouveau-nés présentant au moins un facteur de risque sont d'emblée orientés vers un service ORL<sup>19</sup>. Les maternités acceptent sur base volontaire de participer au programme de dépistage ; fin 2014, 44 maternités sur 46 y ont adhéré. La Fédération Wallonie-Bruxelles subventionne le dépistage des nouveau-nés ne présentant aucun facteur de risque ; un supplément libre, de maximum 10 euros, peut être demandé aux parents. Certaines mutuelles remboursent intégralement la participation des parents. Les résultats des tests auditifs sont collectés par voie papier en collaboration avec les 3 centres de dépistage néonatal de la Fédération Wallonie-Bruxelles, ou directement par voie informatique.

Les principaux résultats relatifs aux naissances de 2013 montrent que le programme semble bien accepté par les familles ; le nombre de refus est devenu marginal. 90 % des nouveau-nés ne présentent pas de facteur de risque. Le taux de couverture du 1<sup>er</sup> test (93,6 %), s'il tend à s'améliorer, n'a pas encore atteint les 95 % recommandés pour un tel programme. Une vigilance toute particulière doit être accordée à ce résultat. La prévalence de la déficience auditive est de 2,6 ‰ ; elle est dix fois supérieure parmi les enfants présentant un facteur de risque. Tout type d'atteinte auditive a été retrouvé. Ce rapport souligne l'importance de soutenir la motivation des professionnels impliqués dans ce programme afin d'en améliorer la couverture ; l'amélioration de la collecte des données et de la détection des nouveau-nés à risque est également un objectif des prochaines années<sup>21</sup>. Le prochain défi de ce programme est la couverture des sorties précoces de la maternité.

## CONCLUSION

Le dépistage néonatal couplé à une prise en charge adéquate est une initiative de santé publique qui a considérablement modifié le pronostic de certaines pathologies héréditaires. Depuis l'introduction du dépistage de la phénylcétonurie dans les années 60, le champ des pathologies dépistables s'est considérablement élargi. Nos programmes de dépistages seront amenés à évoluer dans les prochaines décennies. De nouvelles thérapeutiques, mesures de prévention, méthodes diagnostiques feront que d'autres maladies génétiques seront candidates au dépistage. Le séquençage génétique à large échelle sera accessible dans un avenir proche ; il ouvrira de nouvelles perspectives mais soulèvera de nombreuses questions éthiques. Nous devons nous apprêter à relever de nouveaux défis.

Conflits d'intérêt : néant.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Guthrie R, Susi A : A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963 ; 32 : 238-43

2. Dussault J, Coulombe P, Laberge C *et al.* : Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *J Pediatr* 1975 ; 86 : 670-4
3. Wilson J, Jungner G : The principles and practice of screening for disease. In : *Public Health Paper*. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 1968 ; 34
4. Wilcken B, Rinaldo P, Matern D : Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism. In : Saudubray JM, van den Berghe G, Walter J, eds. *Inborn Metabolic Diseases*. Springer 1991 : 75-86
5. Wilcken B : Recent advances in newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2007 ; 30 : 129-33
6. Turgeon C, Magera M, Allard P *et al.* : Combined newborn screening for succinylacetone, amino acids and acylcarnitines in dried blood spots. *Clin Chem* 2008 ; 54 : 657-64
7. Wilcken B : The consequences of extended newborn screening programmes : Do we know who needs treatment ? *J Inherit Metab Dis* 2008 ; 31 : 173-7
8. Sturm M, Herebian D, Mueller M *et al.* : Functional effects of different medium-chain acyl-CoA dehydrogenase genotypes and identification of asymptomatic variants. *PLoS One* 2012 ; 7 : e45110. doi: 10.1371/journal.pone.0045110
9. Linder M, Gramer G, Haege 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. doi: 10.1186/1750-1172-6-44
10. Loeber J, Burgard P, Cornel M *et al.* : Newborn screening programmes in Europe ; arguments and effort regarding harmonization. Part 1. From blood spot to screening result. *J Inherit Metab Dis* 2012 ; 35 : 603-11
11. Burgard P, Rupp K, Lindner M *et al.* : Newborn screening in Europe ; arguments and effort regarding harmonization. Part 2. From screening laboratory results to treatment, follow-up and quality assurance. *J Inherit Metab Dis* 2012 ; 35 : 613-25
12. Toussaint B, Peireira T, Goyens P *et al.* : Guide pour le programme. Le Dépistage néonatal des anomalies métaboliques en Fédération Wallonie-Bruxelles. Consulté le 13 avril 2015 [en ligne]. [www.depistageneonatal.be/pro.../anomalies\\_metaboliques\\_guide.pdf](http://www.depistageneonatal.be/pro.../anomalies_metaboliques_guide.pdf)
13. Modell B, Darlison M, Birgens H *et al.* : Epidemiology of haemoglobin disorders in Europe : an overview. *Scand J Clin Lab Invest* 2007 ; 67 : 39-69
14. de Montalembert M, Ferster A, Colombatti R *et al.* : ENERCA clinical recommendations for disease management and prevention of complications of sickle cell disease in children. *Am J Hematol* 2011 ; 86 : 72-5
15. Gulbis B, Cotton F, Ferster A *et al.* : Prévention des Anémies Héréditaires : les syndromes drépanocytaires : les résultats du dépistage néonatal dans la Région de Bruxelles-Capitale de 2004-2012. Consulté le 13 avril 2015 [en ligne]. [www.erasme.ulb.ac.be/.../bilan\\_depistage\\_neonatal\\_hbpathies\\_2012.pdf](http://www.erasme.ulb.ac.be/.../bilan_depistage_neonatal_hbpathies_2012.pdf)
16. Le PQ, Ferster A, Cotton F *et al.* : Sickle cell disease from Africa to Belgium, from neonatal screening to clinical management. *Med Trop* 2010 ; 70 : 467-70
17. Mehl A, Thomson V : The Colorado Newborn Hearing Screening Project, 1992-1999 : on the threshold of effective population-based universal newborn hearing screening. *Pediatrics* 2002 ; 109 : e7-14
18. Moeller M : Early intervention and language development in children who are deaf and hard hearing. *Pediatrics* 2000 ; 106 : 43-52

19. Vos B, Lagasse R : Programme de dépistage néonatal systématique de la surdité en Communauté Française : pourquoi un dépistage de la surdité ? Comment ce dépistage s'organise en Communauté Française ? Quelles constatations et quels résultats ? Consulté le 13 avril 2015 [en ligne]  
<http://www.depistagesurdite.be/pro/pro.html>
20. Vos B, Van den Bril C, Leveque A : Programme de dépistage néonatal de la surdité. Principaux résultats relatifs aux naissances de l'année 2013. Consulté le 13 avril 2015 [en ligne].  
[http://www.depistageneonatal.be/pro\\_surdite/articles/surdite\\_depistage\\_rapport\\_2014\\_naissances\\_2013.pdf](http://www.depistageneonatal.be/pro_surdite/articles/surdite_depistage_rapport_2014_naissances_2013.pdf)

**Correspondance et tirés à part :**

C. DE LAET  
H.U.D.E.R.F.  
Unité de Nutrition et Métabolisme  
Avenue J.J. Crocq 15  
1020 Bruxelles  
E-mail : corinne.delamet@huderf.be

Travail reçu le 29 avril 2015 ; accepté dans sa version définitive le 8 mai 2015.