

RAPPORT D'ÉLABORATION

Fiches d'information à destination des familles et des professionnels de santé dans le cadre de l'ajout du déficit en MCAD au programme national de dépistage néonatal

Date de validation par le collège : Janvier 2020

Ce document est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé

Service Communication – Information

5 avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Objectif et périmètre de l'information à délivrer	6
3.	Méthode et étapes du travail	7
4.	Présentation des documents	8
	Annexe 1. Dépliant actuel "3 jours l'âge du dépistage"	11
	Annexe 2. Participants	12

1. Contexte

Le dépistage néonatal est une intervention de santé publique visant à détecter dès la naissance certaines maladies rares mais graves, d'origine génétique pour la plupart, et à mettre en œuvre, avant l'apparition de symptômes, des mesures appropriées afin d'éviter ou de limiter les conséquences négatives de ces maladies sur la santé des enfants. En France, ce dépistage fait l'objet d'un programme national.

Le programme national est mis en œuvre sous l'égide du Ministère de la santé, avec un comité national de pilotage (CNP DN), un centre national de coordination du dépistage néonatal adossé au CHU de Tours (CNCDN), et des Centres Régionaux de Dépistage Néonatal (CRDN), en lien avec les maternités et les ARS. Les maladies dépistées et les algorithmes de dépistage, les missions, l'organisation des CRDN notamment sont précisés dans un arrêté du code de la santé publique du 28 février 2018¹.

Le dépistage néonatal a débuté en 1972 et plus de 35 millions de nouveau-nés en ont bénéficié. En 2017², 775 961 enfants ont été dépistés et 999 enfants ont été détectés atteints d'une des cinq maladies recherchées par des tests biologiques réalisés sur une goutte de sang recueillie sur papier buvard : la phénylcétonurie (depuis 1972), l'hypothyroïdie congénitale (depuis 1978), la drépanocytose (depuis 1985 dans les DOM, 1995 en métropole) l'hyperplasie congénitale des surrénales (depuis 1995) et la mucoviscidose (depuis 2002).

En matière d'information, les parents à qui le programme est proposé doivent être informés de la réalisation d'un prélèvement sanguin sur leur nouveau-né et de l'objectif du programme avant le prélèvement. Un consentement oral doit être recueilli et écrit pour les tests de biologie moléculaire qui seraient éventuellement pratiqués pour la recherche de mutation génétique dans le cadre du dépistage de la mucoviscidose.

Le déficit en MCAD est une maladie métabolique héréditaire rare caractérisée par une incapacité de l'organisme à assimiler les graisses. Bien que les enfants qui présentent un déficit en MCAD n'aient pas de symptômes à la naissance, ils peuvent développer une crise métabolique en période de jeûne (lors d'une infection banale par exemple). Cette dernière peut rapidement entraîner un coma ou le décès. La prise en charge à long terme consiste en un traitement préventif sous forme de mesures diététiques visant à éviter les périodes de jeûne et à augmenter l'apport en hydrates de carbone lorsque l'enfant se trouve en situation où ses besoins énergétiques sont augmentés. Lorsqu'il est instauré précocement, ce traitement préventif réduit la morbidité et la mortalité à des niveaux quasiment nuls (HAS 2011).

La HAS a élaboré des recommandations pour l'extension du dépistage néonatal au déficit en MCAD issues d'une évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technologie de spectrométrie de masse en tandem (MS/MS)³ en 2011. En matière d'information, ces recommandations ont souligné que soit développé du matériel d'information adapté aux différents publics notamment aux parents et aux futurs parents, et aux professionnels de santé impliqués dans le dépistage néonatal.

Le déploiement du dépistage du déficit en MCAD par spectrométrie de masse est prévu fin 2019 début 2020 à l'écriture de cette note.

² Dernières données disponibles de l'AFDPHE

³ En réponse à une demande de la DGS, de plusieurs sociétés savantes et de l'AFDPHE.

En matière d'information, le CNCDN a pour mission la « préparation des documents d'information à destination des familles », à l'échelon national avec comme enjeux des documents de qualité homogène, la reprographie et la diffusion vers les maternités étant assurées par les CRDN.

Dans le cadre d'une recentralisation du programme national de dépistage néonatal⁴ (DNN), la HAS a des missions renforcées notamment en matière d'évaluation et de recommandations sur les maladies à intégrer dans le programme national de dépistage néonatal, et les éventuelles évolutions à mettre en œuvre dans les dépistages en cours, de veille scientifique et de fiches d'information à destination des familles/ patients (cf programme de travail 2019). La DGS et le Centre National de Coordination du Dépistage Néonatal (CNCDN) ont souhaité disposer de documents d'information validés par la HAS.

Une convention de partenariat a été signée entre le CNCDN et la HAS sur le thème de la production de documents d'information sur le DNN à destination des familles et des professionnels de santé en commençant par l'ajout du dépistage du déficit en MCAD en 2019 puis celui du dépistage d'autres erreurs innées du métabolisme au cours de l'année 2020 à l'occasion duquel le document « 3 jours, l'âge du dépistage » fera l'objet d'une actualisation.

Le coordonnateur du CNCDN a sollicité la HAS sur le besoin pour 2019, dans un premier temps, d'un feuillet sur le dépistage du déficit en MCAD, complémentaire à un dépliant remis aux familles « 3 jours, l'âge du dépistage » ainsi que d'une information pour les professionnels de santé sur le dépistage du déficit en MCAD, maladie rare très peu connue du métabolisme des graisses.

Une feuille de route HAS a été validée en ce sens par la CEESP (11/06/2019) et le Collège de la HAS (20/06/2019).

⁴ Historiquement géré par l'association loi 1901 Association Française pour le Dépistage et la Prévention et du Handicap de l'Enfant AFDPE

2. Objectif et périmètre de l'information à délivrer

Dans le contexte de l'ajout du dépistage du déficit en MCAD au programme national de dépistage néonatal par examens biologiques, l'objectif est de proposer :

► **1) le texte d'un feuillet d'information à destination des familles, en complément du document « 3 jours l'âge du dépistage » remis par les professionnels de santé.**

Ces textes visent à présenter une synthèse accessible au grand public sur la nature de la maladie, le test de dépistage réalisé, les traitements, en cohérence avec le descriptif des maladies déjà dépistées :

- pour aider à la compréhension de quelques éléments clés sur le déficit en MCAD en limitant l'éventuelle anxiété/ inquiétude liée au dépistage ;
- pour appuyer ou compléter les informations apportées par les professionnels de santé qui accompagnent les parents, dans les premiers jours de la naissance.

La forme du document est contrainte par le format existant.

► **2) une fiche d'information à destination principale des professionnels de santé accompagnant la naissance.**

La finalité est d'informer les professionnels non spécialistes de la maladie à travers une question/réponse autour de la nature de la maladie, sa gravité et ses symptômes, le test de dépistage et les types de résultats, son traitement, ses causes, ses modalités de transmission.

Le document vise à pouvoir être consulté directement par les professionnels de santé impliqués dans la naissance et plus largement par les personnes en recherche d'information sur le sujet. Il s'agit d'un document complémentaire à la recommandation en santé publique de la HAS " Evaluation 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 ; 1er volet : dépistage du déficit en MCAD.

3. Méthode et étapes du travail

► 1) Elaboration du projet des textes des supports d'information par la HAS en lien avec le CNCDN

- Revue des documents d'information aux familles sur le dépistage des erreurs innées du métabolisme en particulier sur le déficit en MCAD en langue française (INESSS Québec, expérimentation France), et en langue anglaise (NHS, Royaume Uni).
- Première rédaction des textes par le Service d'Evaluation Economique et de Santé Public en lien avec le Service d'Engagement des Usagers et le Centre National de Coordination du Dépistage Néonatal

► 2) Consultation d'experts réunis par la HAS

- Cette première rédaction a été soumise pour relecture au groupe d'experts du groupe de travail sur les EIM constitué par ailleurs pour l'évaluation du dépistage néonatal d'erreurs innées du métabolisme. Une relecture a également été réalisée par le bureau santé des populations de la Direction générale de la santé. Les relecteurs se sont prononcés sur la justesse, la compréhension et la lisibilité des textes et ont proposé des compléments et reformulations prises en compte dans la version finale.

► 3) Mise en forme des documents

- Le CNCDN a la responsabilité de la mise en forme du feuillet à destination des familles et du question/réponse à destination des professionnels de santé ;

► Validation et diffusion

- Le rapport d'élaboration a été présenté à la CEESP du 15/10/2019 et validée par le Collège de la HAS du 22/01/2020.

Il est prévu qu'il soit présenté au Comité National de Pilotage du Dépistage Néonatal.

- Le CNCDN a la charge de diffuser le feuillet complémentaire au " dépliant 3 jours l'âge du dépistage" aux CRDN ;
- La fiche à destination des professionnels sera disponible sur le site de la HAS

4. Présentation des documents

► 1) Feuillelet complémentaire au dépliant "3 jours l'âge du dépistage" à destination des familles sur le dépistage du déficit en MCAD

Texte^{5, 6, 7} :

" Trouble du métabolisme : le déficit en MCAD

Le déficit en MCAD (Medium-Chain-Acyl- CoA-Deshydrogenase) entraîne une difficulté de l'organisme à utiliser les graisses comme source d'énergie. Les conséquences pour l'enfant peuvent être très graves lorsque les besoins en énergie de l'enfant dépassent ce que son corps réussit à produire, notamment en cas d'infections, de vomissements ou de périodes pendant lesquelles il ne s'alimente pas assez.

Cette maladie peut être dépistée grâce à une analyse sur une goutte de sang du nouveau-né recueillie sur un carton buvard.

Des conseils sur l'alimentation et des mesures médicales préviennent les manifestations graves de la maladie. Ils visent à éviter les périodes de jeûne et à assurer des apports en sucres suffisants en toute circonstance.

Ces mesures permettent aux enfants diagnostiqués de se développer normalement.

Le dépistage du déficit en MCAD est mis en place à partir de 2020 en France.

Fréquence estimée environ 1 à 5 / 100 000 bébés⁸ "

La forme est contrainte par le format du dépliant existant "3 jours, l'âge du dépistage" (cf. annexe).

► 2) Fiche d'information sur le dépistage du déficit en MCAD à destination des professionnels de santé

Le dépistage du déficit en MCAD devrait être prochainement ajouté au programme national de dépistage néonatal par examens biologiques. Le question/réponse ci-joint^{9,10,11,12,13} est plus particulièrement destinés aux professionnels de santé entourant la naissance (sage femmes, puéricultrices, pédiatres, médecins généralistes). Il vise à apporter des précisions sur le dépistage du déficit en MCAD, afin notamment de répondre aux éventuelles interrogations des parents.

► Qu'est-ce que le déficit en MCAD ?

Le déficit en Medium-Chain-Acyl- CoA-Deshydrogenase (MCAD) est un déficit en déshydrogénase des acyl CoA des acides gras à chaîne moyenne.

⁵ HAS Recommandation en santé publique « Evaluation 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 – 1^{er} volet : dépistage du déficit en MCAD juin 2011

⁶ Newborn blood spot test <https://www.nhs.uk/conditions/pregnancy-and-baby/newborn-blood-spot-test/> NHS, février 2018

⁷ Groupe d'experts HAS EIM pédiatres, biologistes, sage-femme association de patients

⁸ Estimation du nombre de cas attendu en France moins de 60 nouveaux nés par an

⁹ HAS Recommandation en santé publique « Evaluation 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 – 1^{er} volet : dépistage du déficit en MCAD juin 2011

¹⁰ Orphanet Le déficit en MCAD –Encyclopédie Orphanet du Handicap janvier 2015, consulté le 06/05/2019

¹¹ Newborn blood spot test <https://www.nhs.uk/conditions/pregnancy-and-baby/newborn-blood-spot-test/> NHS, février 2018

¹² Groupe d'experts pédiatres, biologistes, sage-femme, association de patients

¹³ Orphanet Le déficit en MCAD –Encyclopédie Orphanet du Handicap janvier 2015, consulté le 06/05/2019

Le déficit en MCAD est une maladie héréditaire rare qui entraîne chez la personne atteinte des troubles de l'utilisation des acides gras comme source d'énergie.

Cela signifie qu'une personne atteinte de déficit en MCAD peut présenter une hypoglycémie, des troubles du rythme cardiaque ou une atteinte neurologique aiguë si ses besoins énergétiques dépassent ses apports, lors d'épisode de catabolisme (infections intercurrentes, vomissements, jeûne, ...). Ces problèmes surviennent parce que les acides gras ne sont que partiellement utilisés, ce qui entraîne un déficit énergétique au niveau de certains organes.

Le déficit en MCAD est une maladie chronique qui débute à la naissance. Elle peut être détectée en même temps que les autres maladies déjà dépistées à partir du dépôt de gouttes de sang du nouveau-né sur un carton buvard prélevé au troisième jour après la naissance. On estime sa fréquence à 1 à 5 nouveau-nés sur 100 000 environ¹⁴.

► Le déficit en MCAD est-il grave ? Quels en sont les symptômes ?

Le déficit en MCAD est une maladie potentiellement grave qui peut mettre la vie en danger si elle n'est pas rapidement reconnue et prise en charge de manière appropriée.

Les nouveau-nés atteints de déficit en MCAD risquent de développer les symptômes suivants quand ils sont en situation de catabolisme : des hypoglycémies sévères, des troubles du rythme avec arrêt cardiaque, ou un épisode neurologique aigu (troubles de la conscience, convulsions, léthargies) avec des séquelles neurologiques graves.

Grace au dépistage, la plupart des cas peuvent être détecté peu après la naissance et les enfants atteints peuvent mener une vie normale avec des mesures appropriées.

► Quelles sont les causes du déficit en MCAD ?

Le déficit en MCAD est causé par une anomalie du gène qui permet de produire une enzyme appelée déshydrogénase des acyl-CoA.

Cette anomalie génétique entraîne un déficit enzymatique, ce qui signifie que l'organisme ne peut pas entièrement utiliser les graisses pour libérer de l'énergie.

Si l'organisme a besoin d'énergie, celle-ci ne peut pas être produite assez rapidement pour répondre aux besoins et les substances générées par la dégradation partielle des acides gras s'accumulent et peuvent être toxiques pour le cœur, le foie et le cerveau ce qui peut entraîner de graves problèmes en l'absence de traitement rapide.

► Comment le déficit en MCAD est-il transmis ?

Il s'agit d'une maladie à transmission autosomique récessive. Cette maladie touche indifféremment les filles et les garçons.

Un enfant naît avec un déficit en MCAD s'il hérite d'une copie de la mutation du gène en cause dans le déficit en MCAD de chacun de ses deux parents.

Les parents ne sont pas eux-mêmes atteints de la maladie, car ils n'ont qu'une copie de cette mutation. On dit qu'ils sont "porteurs".

Si chacun des deux parents est porteur de la mutation du gène en cause dans le déficit en MCAD, il existe à chaque grossesse :

- *une probabilité de 25% que l'enfant n'hérite d'aucune mutation.*

¹⁴ Estimation du nombre de cas attendu en France moins de 60 nouveaux nés par an

- *une probabilité de 50% que l'enfant hérite simplement d'une mutation et soit « porteur » comme chacun de ses deux parents.*
- *Une probabilité de 25% que l'enfant hérite des deux copies de la mutation et soit atteint d'un déficit en MCAD.*

► **Quels tests sont réalisés ?**

Les analyses sont effectuées à partir du prélèvement sanguin pratiqué dans le cadre du programme national de dépistage néonatal. L'analyse biochimique est réalisée par spectrométrie de masse en tandem.

► **Comment les résultats seront disponibles ?**

Comme pour les autres maladies dépistées, si le test est normal, le résultat ne sera pas rendu directement aux parents mais sera à leur disposition auprès du Centre Régional de Dépistage Néonatal.

Si le test est anormal, les parents seront immédiatement contactés afin que le nouveau-né soit pris en charge rapidement.

► **Que se passera-t-il si le test de dépistage est anormal ?**

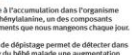
Si le test de dépistage est anormal, un médecin prendra rapidement contact avec les parents et proposera une consultation le plus vite possible. Lors de cette consultation, l'enfant bénéficiera d'examens complémentaires. Ces analyses permettront de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de déficit en MCAD.

Si un déficit en MCAD est confirmé, l'enfant sera suivi médicalement et bénéficiera d'un traitement adapté reposant essentiellement sur des mesures diététiques.

► **Quel est le principal traitement du déficit en MCAD ?**

Eviter le jeûne reste l'objectif premier. L'enfant atteint doit prendre tous ses repas afin d'éviter un jeûne prolongé. En cas de difficultés d'alimentation, une boisson spéciale riche en glucide (sucres) sera prescrite. Dans des cas très rares, si l'enfant ne peut s'alimenter seul (vomissements...) une perfusion de glucose sera mise en place, le temps que l'appétit revienne.

La phénylcétonurie (PCU)



est due à l'accumulation dans l'organisme de la phénylalanine, un des composants des aliments que nous mangeons chaque jour.

Le test de dépistage permet de détecter dans le sang du bébé malade une augmentation de la phénylalanine. Sans prise en charge, cet excès de phénylalanine entraînerait une déficience intellectuelle.

Un régime pauvre en aliments naturellement riches en phénylalanine (viandes, poissons, lait, œufs...) commandé dans les premières semaines de vie et poursuivi tout au long de la vie, permet un bon développement et une croissance normale des enfants atteints.

Le dépistage de cette maladie est fait systématiquement à la naissance jusqu'en 1972. Les malades dépistés et pris en charge, soit depuis des adultes normaux.

Leur scolarité et leur intégration sociale ont été celles des autres enfants.

Adaptation : Catherine C. Joye - Modifié

L'hyperplasie congénitale des surrénales



est liée à une production anormale des hormones produites par les glandes surrénales.

Cela a pour conséquence un défaut de sécrétion de cortisol, accompagné d'une sécrétion excessive d'hormones virilisantes, et parfois d'un défaut de sécrétion des hormones qui régulent le sel et l'eau dans l'organisme.

Ces dérèglements peuvent provoquer des accidents graves de déshydratation, des anomalies de la croissance staturo-pondérale.

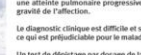
Le test de dépistage repose sur le dosage de la 17 OH progestérone, marqueur de ces dérèglements.

Il a été mis en place depuis 1975.

Le traitement de substitution des hormones surrénales permet une bonne croissance et un développement normal des enfants atteints. Ils doivent être poursuivis à vie.

Adaptation : Catherine C. Joye - Modifié

La mucoviscidose



engendre des troubles nutritionnels et surtout une atteinte pulmonaire progressive qui fait la gravité de l'affection.

Le diagnostic clinique est difficile et souvent tardif, ce qui est préjudiciable pour le malade.

Un test de dépistage par dosage de la trypsine permet de repérer les nouveaux suspects.

Son interprétation peut nécessiter une étude du gène de la mucoviscidose par biologie moléculaire.

Une prise en charge précoce des malades permet de réduire la fréquence des manifestations cliniques et d'assurer une meilleure qualité de vie.

Adaptation : Catherine C. Joye - Modifié

Annexe 2. Participants

► Groupe de lecture

Dr Jean-Baptiste Arnoux,
pédiatre, hôpital Necker Enfants
Malades, Paris

Pr François Labarthe, pédiatre,
CHRU Tours

Mme Marie Balanca,
"association les feux follets"

Dr Thierry Levade, biologiste,
CHU Toulouse

Pr Pierre Broue, pédiatre, hôpital
des Enfants, CHU de Toulouse,

Dr Karine Mention, pédiatre,
CHRU Lille

Dr Christelle Corne, pharmacien
biologiste, CHU de Grenoble

Christine Morin, sage-femme
Paris

Dr François Feillet, pédiatre,
CHRU Nancy

Dr Odile Rigal, biologiste, Hopital
Robert Debré, Paris

► Equipe HAS

Michèle Morin-Surroca, Service Evaluation Economique et Santé Publique

Agnès Dessaigue, Service Evaluation Economique et Santé Publique

Andréa Lasserre, Service Evaluation Economique et Santé Publique

Emmanuelle Bara, Direction de la communication et de l'information des usagers

Joëlle André-Vert, Service Engagement des Usagers

► Centre National de Coordination du Dépistage Néonatal (CNCDN)

Pr Emmanuel Rusch, coordonnateur CNCDN, CHU de Tours



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr