

## Le dépistage sélectif des maladies métaboliques au cabinet du pédiatre

Luisa Bonafé, Diana Ballhausen,  
Division de Pédiatrie Moléculaire, CHUV, Lausanne

Les maladies métaboliques héréditaires sont très rares individuellement; leur incidence varie entre 1:8'000 et 1:100'000 (ou plus) naissances et le pédiatre généraliste ne rencontre au cours de sa vie professionnelle que quelques cas, très différents les uns des autres. Comme groupe, toutefois, ces maladies sont plus fréquentes (1: 4'000 naissances) et certaines d'entre elles sont potentiellement traitables. Le pédiatre joue un rôle très important dans la suspicion et le diagnostic précoce de ces maladies dans les premières années de vie de l'enfant.

Les maladies métaboliques s'appellent «héréditaires», et non pas «congénitales», car elles sont d'origine génétique (héritées dans la plupart des cas selon le mode autosomique récessif) mais ne se manifestent pas toujours à la naissance. Les mutations génétiques touchent des gènes codants pour des enzymes indispensables pour les réactions chimiques vitales pour les cellules. Les récentes connaissances de ces maladies et de leurs bases moléculaires montrent qu'il y a une très grande variabilité clinique dans la sévérité des symptômes et dans l'âge de présentation. Cette variabilité dépend du substrat génétique, de l'activité enzymatique résiduelle et des différents facteurs environnementaux. Les formes sévères se présentent souvent à l'hôpital, avec des tableaux cliniques graves et plus précoces, mais qui peuvent survenir pendant toute la vie de l'individu. Les formes atténuées se présentent souvent d'une façon aspécifique, avec des symptômes superposables à ceux des maladies pédiatriques plus banales et fréquentes; c'est pour cette raison qu'elles restent souvent non diagnostiquées, avec des risques significatifs pour la santé de l'enfant.

### Quelles sont les maladies métaboliques auxquelles le pédiatre doit penser?

On peut distinguer 3 groupes principaux de maladies métaboliques (>500 connues):

- les maladies avec un décours chronique, lentement progressif, souvent avec plu-

sieurs organes intéressés (maladies de stockage ou des macromolécules);

- les maladies à présentation aiguë ou à décours intermittent, déclenchées par le jeûne, les infections, les changements d'alimentation (maladies du métabolisme intermédiaire, ou des petites molécules);
- les maladies asymptomatiques ou peu symptomatiques chez l'enfant mais qui ont des conséquences à l'âge adulte (comme les hyperlipidémies).

Les maladies du premier groupe incluent par exemple les maladies lysosomiales (mucopolysaccharidoses, oligosaccharidoses, gangliosidoses) et peroxysomiales (adréno-leucodystrophie, syndrome de Zellweger, etc) qui sont souvent neurodégénératives progressives. Ces maladies sont souvent suspectées sur la base de signes cliniques spécifiques (dysmorphie, hépatosplénomégalie sans explication, atteintes squelettique, oculaire et neurologique combinées) et le diagnostic est souvent posé par les spécialistes ou par les équipes multidisciplinaires (métabolicien, neuropédiatre, hématologue, etc). Le dépistage biochimique de ces maladies, souvent compliqué, ne se fait donc pas au cabinet du pédiatre mais le pédiatre peut jouer un rôle important dans le diagnostic précoce en référant le patient aux spécialistes aussitôt qu'un problème somatique ou de développement est reconnu. Dans ce groupe de maladies, à l'heure actuelle, une très petite partie est traitable de manière spécifique. Ainsi, après un tel diagnostic, le pédiatre garde un rôle clé de coordinateur des différents intervenants dans la prise en charge multidisciplinaire de l'enfant.

Les maladies du deuxième groupe incluent les déficits enzymatiques du métabolisme des sucres, des acides aminés, des acides organiques et des acides gras, ce qu'on appelle le métabolisme intermédiaire. Le métabolisme intermédiaire permet l'utilisation de ces petites molécules pour la production d'énergie (catabolisme) et pour la transformation de ces molécules en substances né-

cessaires pour la croissance (anabolisme). Il est vrai que les formes classiques des maladies du métabolisme intermédiaire (acidurie méthylmalonique, propionique, isovalérique, etc) se manifestent typiquement chez les nouveau-nés après un bref intervalle libre pendant lequel l'enfant reçoit l'alimentation et s'«intoxique» avec les substances qu'il ne peut pas métaboliser correctement. Il y a toutefois des formes atténuées de ces maladies qui se présentent souvent plus tard, avec des symptômes superposables à ceux des maladies pédiatriques communes; ce sont surtout ces formes légères (atténuées) des maladies métaboliques qui peuvent être suspectées au cabinet du pédiatre. Une bonne partie de ces maladies peut être traitée efficacement avec un régime spécial et/ou des médicaments qui préviennent des crises métaboliques aiguës parfois dangereuses pour la vie ou qui peuvent causer un handicap permanent. C'est pour cela que le dépistage biochimique de ces formes est recommandé déjà au cabinet du pédiatre, car un diagnostic précoce a des conséquences importantes pour l'enfant et sa famille.

Les maladies du troisième groupe constituent aussi un problème important pour le pédiatre au cabinet. A cause de leur particularité et des problématiques liées à la prévention des maladies de l'adulte, ces maladies seront traitées ultérieurement dans un autre article de Paediatrica.

### Quel bilan peut-on faire au cabinet du pédiatre et avec quelles indications?

On appelle dépistage «sélectif» le bilan biochimique qu'on peut effectuer chez les enfants avec des signes et des symptômes relativement aspécifiques mais qui ne sont pas expliqués par des maladies pédiatriques fréquentes. A la différence du dépistage néonatal, qui est effectué sur toute la population des nouveau-nés et qui permet le diagnostic pré-symptomatique de quatre maladies métaboliques (phénylcétonurie, galactosémie, déficit en biotinidase et déficit en MCAD\*), le dépistage sélectif est guidé par des symptômes et peut potentiellement diagnostiquer plus de 30 maladies métaboliques. Il n'est pas nécessaire dans le diagnostic différentiel de suspecter une maladie en particulier parmi les maladies méta-

\* MCAD: medium chain acyl-CoA déshydrogénase

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| Acides aminés urinaires          | spot urinaire 3-5 ml                           |
| Acides organiques urinaires      | spot urinaire 3-5 ml                           |
| Purines et pyrimidines urinaires | spot urinaire 3-5 ml                           |
| Acylcarnitines sanguines         | 3-5 gouttes de sang sur carte buvard (Guthrie) |

Tableau 1: Analyses de dépistage métabolique sélectif possibles au cabinet du pédiatre.

**Urines:** réfrigérées, envoi immédiat au laboratoire spécialisé dans la journée ou congélation et envoi différé.

**Sang sur carte buvard:** laisser sécher sans sources de chaleur et envoyer.

**Bon de demande (à demander au laboratoire spécialisé):** spécifier l'indication à l'analyse et les conditions cliniques au moment du prélèvement (le matin à jeun, après jeûne prolongé, en cours d'hypoglycémie, pendant ou juste après un épisode aigu de symptômes neurologiques ou gastro-intestinaux, etc.); signaler le nom du spécialiste si vous avez discuté le cas avec lui.

boliques possibles ou d'en connaître tous les détails cliniques, car les analyses de dépistage sélectif font une «photographie» du métabolisme intermédiaire à un certain moment et permettent donc de relever les signes d'un dysfonctionnement du métabolisme de plusieurs molécules (sucres, acides aminés, acides gras). Comme le métabolisme intermédiaire est un processus dynamique qui change rapidement selon différentes conditions (repas, état de jeûne, maladie fébrile, activité physique, etc), le moment du prélèvement des échantillons biologiques pour le dépistage sélectif est très important et le pédiatre est souvent le mieux placé pour effectuer ces prélèvements quand l'enfant présente les symptômes aigus. Un dépistage effectué lors que l'enfant n'est pas symptomatique peu donner des résultats négatifs même en présence d'un déficit enzymatique (par exemples dans l'oxydation des acides gras).

Le *tableau 1* montre les examens de dépistage sélectif possibles au cabinet du pédiatre: ces examens se font sur des prélèvements simples d'urine ou sang sans conditions pré-analytiques particulièrement compliquées. La conservation et le transport des échantillons dépend de la vitesse avec laquelle les échantillons peuvent arriver au laboratoire spécialisé.

Les indications aux différentes analyses sont listées dans les *tableaux 2-4*. Il est clair que ces signes (cliniques et biologiques) sont très aspécifiques et que la décision d'effectuer un bilan métabolique dépend de l'évaluation rationnelle de chaque situation clinique. La présence de plusieurs de ces signes chez un enfant, sans qu'il y ait une explication claire de cette association, est une situation qui devrait faire penser à un bilan métabolique. Par exemple, une augmentation des transaminases chez un enfant qui vomit fréquemment ou un ralentissement du développement psychomoteur chez un enfant qui est souvent

très déshydraté lors de viroses intestinales. Ainsi, la présence d'un seul des signes listés comme indication au bilan métabolique, mais qui persiste ou se répète sans explication, devrait faire penser à effectuer un bilan métabolique. Un des scénarios typiques que l'on retrouve dans les antécédents des enfants avec maladies métaboliques est celui d'un enfant «trop malade» par rapport à une infection banale (baisse excessive de l'état général, nécessité d'hospitalisations fréquentes pour réhydratation, acidose trop marquée par rapport aux épisodes de diarrhée).

### Le contact avec le spécialiste en métabolisme et avec le laboratoire spécialisé

Il est souvent difficile pour le pédiatre praticien de décider quand il est vraiment indiqué d'effectuer un dépistage sélectif des maladies métaboliques. Un bref contact téléphonique avec le spécialiste en métabolisme et la discussion de la situation clinique avec lui peuvent aider à prendre cette décision. Comme la phase aiguë des symptômes est la plus informative au niveau du bilan métabolique, le pédiatre peut effectuer les prélèvements nécessaires au bilan au bon moment et décider après, selon l'évolution de l'enfant et éventuellement le conseil du spécialiste, s'il convient ou non d'envoyer les échantillons au laboratoire. La présentation du cas au spécialiste, qui peut être faite aussi sous forme de correspondance, si le contact téléphonique est parfois difficile, n'aboutit pas forcément à un excès d'analyses spéciales demandées par le pédiatre (avec une augmentation des coûts attribuables au cabinet), mais porte souvent à une clarification du risque que l'enfant en question ait effectivement une maladie métabolique. Dans certaines situations il y a déjà assez d'arguments pour suspecter une maladie métabolique et un bilan plus large est indiqué:

- Retard de développement psychomoteur
- Retard de croissance staturo-pondérale
- Vomissements à répétition
- Acidose marquée lors de gastro-entérite
- Hépatopathie, augmentation des transaminases
- Odeur particulière des urines
- Micro / macrocéphalie inexplicée
- Convulsions: récidivantes / résistantes au traitement / + retard de croissance / + retard de développement / + autres symptômes neurologiques
- Mouvements anormaux (dystonie, tremblement)
- Troubles de la marche / ataxie intermittente
- Hypotonie musculaire, crampes
- Malaises type ALTE et/ou anamnèse familiale pour mort subite du nourrisson (SIDS)
- Troubles fluctuants de l'état de conscience
- Dysmorphie cranio-faciale
- Néphrolithiase

Tableau 2: Indications au dosage des acides aminés et acides organiques urinaires.

- Calculs rénaux
- Acide urique augmenté ou diminué dans le sang
- Arthropathie (goutte)
- Surdité neurosensorielle
- Troubles du comportement (automutilation, agressivité, traits autistiques)
- Déficit immunitaire et/ou anémie mégalo-blastique associés à des troubles neurologiques
- Épilepsie associée à un retard sévère de développement et/ou à des troubles du comportement
- Crampes musculaires, fatigue excessive après l'effort
- Cristaux oranges dans les couches.

Tableau 3: Indications au dosage des purines et pyrimidines urinaires.

l'enfant est donc adressé au spécialiste pour une évaluation clinique et biochimique plus complète. Dans d'autres situations par contre, le spécialiste peut rassurer le pédiatre sur le fait que les manifestations présentées par le patient ont peu de probabilités d'être causées par un trouble métabolique.

Un autre élément important est l'interprétation des résultats du bilan métabolique. En effet, les acides organiques et les acides aminés urinaires peuvent montrer des résultats clairement normaux ou clairement patholo-

- Hypoglycémie
- Myopathie, rhabdomyolyse
- Cardiomyopathie
- Malaises type ALTE et/ou anamnèse familiale de mort subite du nourrisson (SIDS)
- Micro / macrocéphalie inexpliquée
- Mouvements anormaux (dystonie, tremblement)
- Troubles de la marche / ataxie intermittente
- Hypotonie musculaire, crampes
- Anomalies des acides organiques urinaires (ex. acidurie dicarboxylique, cétonurie inappropriée à l'état de jeûne)

Tableau 4: Indications au dosage des acylcarnitines sanguines.

giques, mais révèlent souvent des signes physiologiques d'un état clinique particulier (jeûne prolongé, état nourri, nutrition avec suppléments diététiques) ou des signes indirects d'une pathologie non métabolique (troubles rénaux et hépatiques, hypoxie, convulsions, médicaments, etc). Il est donc important que les données cliniques principales accompagnent la demande d'analyse au laboratoire, pour permettre une interprétation correcte des résultats. En l'absence de telles informations, l'interprétation des résultats sera descriptive ou partielle, ne permettant pas au pédiatre de tirer des conclusions. L'interprétation des résultats nécessite parfois un contact direct avec le laboratoire et/ou le spécialiste en métabolisme.

### Le dépistage sélectif: attentes

Quand on effectue un bilan métabolique de dépistage sélectif, il faut être conscient que la probabilité de diagnostiquer une maladie métabolique héréditaire reste faible. Les maladies métaboliques étant rares, il faut s'attendre à un grand nombre de tests négatifs, même quand les indications au dépistage sont correctes. Cela ne doit pas décourager ni affaiblir le degré d'attention à ces maladies car les conséquences d'un retard ou d'une absence de diagnostic sont très lourdes pour les enfants atteints et leurs familles. Surtout pour les maladies du métabolisme intermédiaire, un traitement précoce peut changer significativement le pronostic à long terme en prévenant des décompensations métaboliques sévères et les handicaps neurologiques permanents qui peuvent en dériver. D'autre part, une absence de diagnostic peut

avoir de graves conséquences lors d'un stress métabolique majeur, comme une intervention chirurgicale, une maladie intercurrente sévère, le post-partum, ou d'autres situations cataboliques. Les enfants atteints d'une maladie du métabolisme intermédiaire reçoivent au moment du diagnostic un certificat d'urgence qui atteste leur diagnostic, les dangers possibles pour leur santé, les mesures à prendre en cas de maladie / accident / intervention et les coordonnées du centre spécialisé où l'enfant est suivi. Seul le fait de connaître à l'avance le diagnostic et les risques possibles permet une prise en charge correcte et évite des erreurs qui peuvent être fatales. Si d'un côté, il est vrai que les formes qui se présentent au cabinet sont les plus légères, de l'autre côté, il est bien connu que ces patients sont à risque de décompensation majeure lors d'un stress métabolique particulièrement sévère.

Un autre aspect très important du résultat négatif est le fait de pouvoir exclure, avec une bonne probabilité, une partie des maladies du métabolisme potentiellement traitables. Un prélèvement effectué pendant les symptômes aigus de l'enfant et qui ne montre aucun dysfonctionnement du métabolisme intermédiaire permet donc de rassurer le pédiatre et la famille.

Une des attentes du dépistage métabolique est aussi la meilleure connaissance de certaines maladies qui sont probablement sous-diagnostiquées. C'est le cas, par exemple, de certaines aciduries organiques très rares ou des maladies des purines et pyrimidines, dont on ne connaît qu'une partie du spectre phénotypique à cause du nombre très limité de cas reconnus. Les patients connus sont en effet ceux qui ont eu une présentation sévère et constituent très probablement la «pointe de l'iceberg» du spectre clinique possible. Seul un dépistage biochimique peut permettre de suspecter le diagnostic chez les patients moins graves et donc d'en connaître les caractéristiques et d'affiner les critères diagnostiques.

### Conclusions

Le dépistage biochimique sélectif permet de suspecter ou de poser le diagnostic de plusieurs maladies métaboliques même sans les connaître en détail. Il permet le diagnostic précoce des maladies métaboliques potentiellement traitables d'une façon efficace. Le

pédiatre praticien joue un rôle central dans la suspicion de ces maladies, surtout pour les formes moins graves qui se présentent avec des signes et symptômes aspécifiques. Enfin, il faut rappeler qu'un dépistage sélectif négatif n'exclut pas toute maladie métabolique et que les patients qui présentent des signes de suspicion d'une maladie métabolique doivent être investigués d'une façon plus large par le spécialiste.

### Adresses des laboratoires universitaires suisses pour les analyses métaboliques:

#### Lausanne – LCC-CHUV:

*(acides organiques, acides aminés, purines et pyrimidines, acylcarnitines)*  
Laboratoire Central de Chimie Clinique CHUV – BH 18-Desk du laboratoire LCC  
Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne  
Tél. 021 314 41 21 (24h/24h) / 314 41 72 (jours ouvrables 8h–17h)  
Contacts: Dr. Olivier Boulat, Prof. Claude Bachmann

#### Zürich – Klinische Chemie:

*(acides organiques, acides aminés, purines et pyrimidines, acylcarnitines)*  
Abt. Klinische Chemie und Biochemie Kinderspital  
Steinwiesstrasse 75  
8032 Zürich  
Tél. 044 266 75 42 (secrétariat)  
Contacts: Prof. Nenad Blau, PD Dr. Beat Thöny

#### Bern – Klinische Chemie:

*(acides organiques, acides aminés, purines et pyrimidines)*  
Institut für Klinische Chemie, Zentrale Annahme  
Abteilung Metabolismus  
Inselsspital Bern, 3010 Berne  
Tél. 031 632 95 69 / 632 29 85  
Contacts: Dr. Jean-Marc Nuoffer, Prof. Bendicht Wermuth

#### Bâle – UKKB

*(acides organiques et acides aminés, purines et pyrimidines)*  
Universitäts-Kinderklinik Beider Basel  
Stoffwechsel-Labor  
Römergasse 8, 4058 Basel  
Tél. 061 685 62 75 (Fowler)  
Tél. 061 685 67 35 (Suormala)  
Contacts: Prof. Brian Fowler, Dr. Terttu Suormala

**Adresses des spécialistes en métabolisme pour les questions cliniques:****Lausanne:**

*PD Dr Luisa Bonafé, Dr Diana Ballhausen*

Division de Pédiatrie Moléculaire

CHUV, CI 02-35

Av. P. Decker 2

1011 Lausanne

Tél. 021 314 34 83 (Bonafé)

Tél. 021 314 34 82 (Ballhausen)

Tél. 021 314 34 80 (secrétaire)

Fax 021 314 35 46

[luisa.bonafe@chuv.ch](mailto:luisa.bonafe@chuv.ch)

[diana.ballhausen@chuv.ch](mailto:diana.ballhausen@chuv.ch)

[www.pediatrics.ch](http://www.pediatrics.ch)

**Zurich:**

*Prof. Beat Steinmann,*

*PD Dr Matthias Baumgartner*

Stoffwechselabteilung – Kinderspital

Steinwiesstrasse 75

8032 Zürich

Tél. 044 266 73 10 (secrétariat)

Fax 044 266 71 67

[matthias.baumgartner@kispi.unizh.ch](mailto:matthias.baumgartner@kispi.unizh.ch)

[beat.steinmann@kispi.unizh.ch](mailto:beat.steinmann@kispi.unizh.ch)

[www.kispi.unizh.ch/pf/Kinderspital/Medizin/Stoffwechsel\\_en.html](http://www.kispi.unizh.ch/pf/Kinderspital/Medizin/Stoffwechsel_en.html)

**Berne:**

*Dr Jean-Marc Nuoffer*

Universitätskinderklinik /

Abt. Klinische Chemie

Inselspital Bern

3010 Bern

Tél. 031 632 95 69

Fax 031 632 48 62

[jean-marc.nuoffer@insel.ch](mailto:jean-marc.nuoffer@insel.ch)

**Genève:**

*Prof. Eric Girardin, Dr Ilse Kern*

Néphrologie et Métabolisme Pédiatrique –

Unité de maladies métaboliques

Hôpital des enfants - HUG

Rue Willy Donzé 6

1211 Genève 14

Tél. 022 372 73 53 (Kern) /

022 372 46 03 (Secrétariat Prof. Girardin)

Fax 022 382 45 05

[ilse.kern@hcuge.ch](mailto:ilse.kern@hcuge.ch), [eric.girardin@hcuge.ch](mailto:eric.girardin@hcuge.ch)

**Correspondance:**

PD Dr Luisa Bonafé

Médecin Adjoint

Division de Pédiatrie Moléculaire

CHUV, 1011 Lausanne

[luisa.bonafe@chuv.ch](mailto:luisa.bonafe@chuv.ch)