
NOUVEAU-NÉ DÉPISTÉ POUR LA TYROSINÉMIE DE TYPE 1

FICHE

04

Version du 05/10/2022

contact@filie-re-g2m.fr



MISE EN GARDE

Ce guide est une aide proposée par la filière G2M pour les cliniciens qui auront la responsabilité de prendre en charge les nouveau-nés dépistés positifs dans le cadre du programme national de dépistage néonatal (DNN) de l'acidémie isovalérique (AIV).

Il n'est en aucun cas une référence opposable pour la prise en charge de ces patients.

RÉDACTION ET RELECTURE :

Dr Karine MENTION, CRMR MHM, Lille.

Groupe de travail G2M PNDS Tyrosinémie type I.
Groupe de travail G2M Dépistage.



SOMMAIRE

1. PATHOLOGIE

2. DÉPISTAGE / DIAGNOSTIC

- A. Arbre décisionnel du dépistage de la tyrosinémie de type 1
- B. Interprétation des résultats du dépistage

3. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Vue d'ensemble de la prise en charge Tyr 1

4. ANNEXES

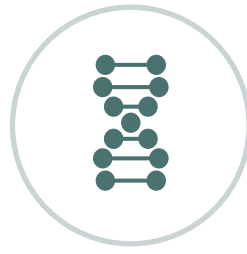
Annexe I : Tableau suivi à long terme (PNDS) annexe 8 du PNDS

Annexe II : Liste des laboratoires réalisant le dosage de SA, δ ALA u, dosage NTBC et la biologie moléculaire

Annexe III : Modalités d'envoi des prélèvements biologiques spécifiques (annexe 1 du PNDS)

Annexe IV : Exemples alimentation du Nouveau-né au dépistage, sevrage et reprise de l'alimentation avec Phe en allaitement maternel ou allaitement artificiel

Annexe V : Guide d'annonce téléphonique



PATHOLOGIE

THESAURUS

Génétique	Mutations du gène FAH.
Déficit enzymatique	Déficit en Fumarylacétoacétate hydrolase.
Prévalence estimée	Environ 1/125.000 naissances, soit 7 à 10 cas attendus au dépistage par an en France.
Symptomatologie	<p>Les nouveaux nés seront le plus souvent asymptomatiques au moment du résultat du test de J3 vers J10, car les premiers symptômes décrits peuvent apparaître :</p> <ul style="list-style-type: none">- Dès J12 pour les plus précoces (atteinte rénale) (Maroyavan 2014), et- Après J15 pour l'insuffisance hépatocellulaire (Hegarty 2015). Toutefois, tous les nouveaux nés dépistés ont lors de la confirmation une coagulopathie (Quebec, Mitchell 2017).

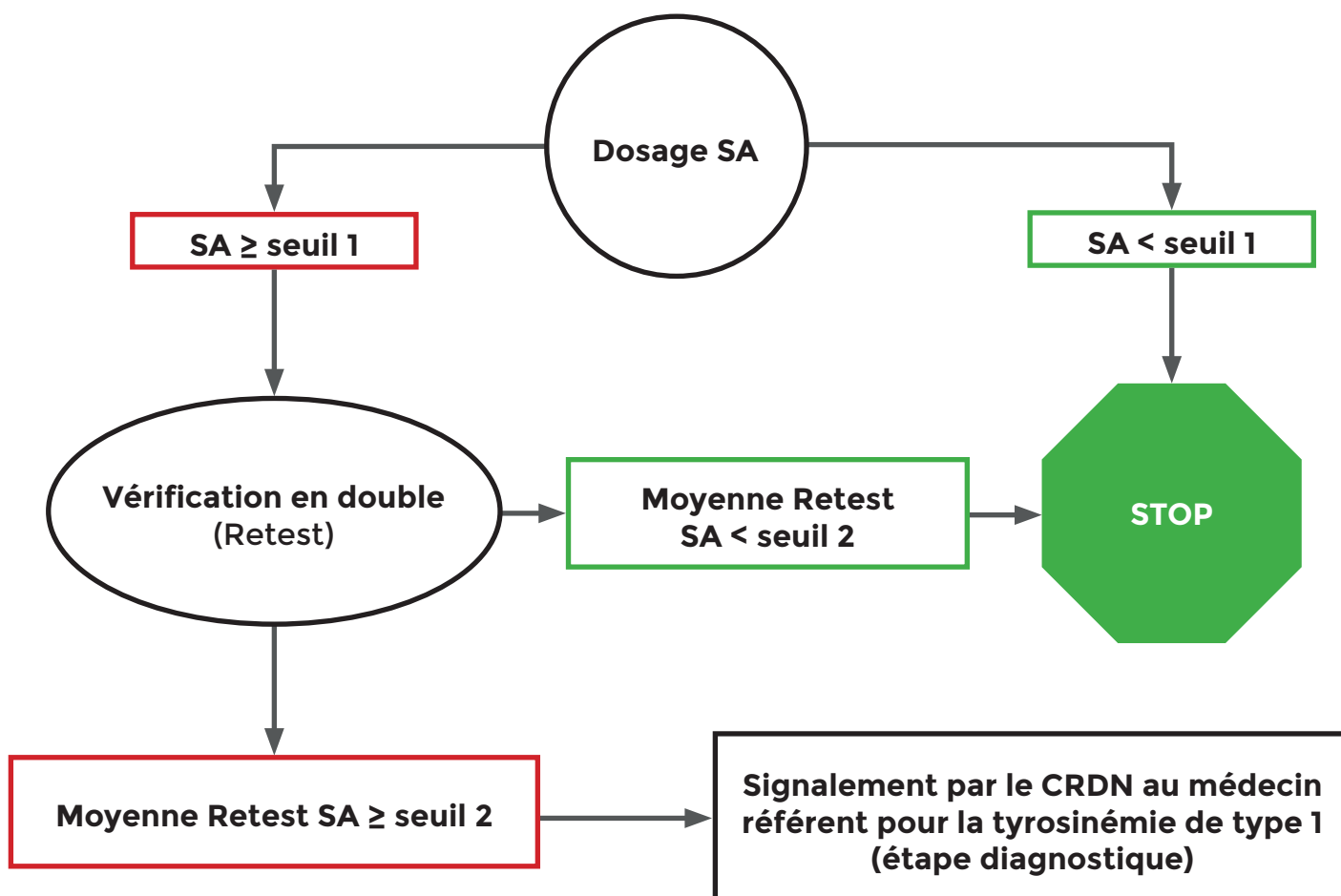


DÉPISTAGE/DIAGNOSTIC

A. Arbre décisionnel du dépistage de la tyrosinémie de type 1

Le marqueur biologique du dépistage, la succinyl acétone (SA), est un marqueur quasi pathognomonique de la tyrosinémie de type 1, permettant une VPP proche de 100 % dans les études (Stinton C 2017). La SA est dosée sur le buvard sanguin du dépistage prélevé sur le nouveau-né entre H48 et H72 de vie.

Figure 1 : Arbre décisionnel du dépistage de la tyrosinémie de type 1



L'organigramme a été élaboré par un groupe de travail transversal CNCND, G2M, SFEIM, SFDN, et validé par le comité de pilotage du dépistage néonatal du ministère de la santé.

B. Interprétation des résultats du dépistage

Le seuil 1 du dépistage concerne l'incertitude de mesure du laboratoire du CRDN : tout résultat proche mais juste au-dessous du seuil d'action (=seuil 2) est contrôlé par le CRDN. Ainsi si le dosage de la SA est :

- **< au seuil 1**, le résultat du dépistage est normal.
- **≥ au seuil 1**, le résultat du dépistage est douteux et nécessite un retest en duplicata sur le même buvard initial. Le dépistage sera définitivement classé comme suspect, si la moyenne des retests est \geq seuil d'action (= seuil 2).

Le seuil d'action, ou seuil 2, est la valeur qui permettra de classer le résultat du dosage de SA en normal ou suspect du dépistage. Au 1er février 2023, la valeur du seuil d'action est fixée à 3 $\mu\text{mol/L}$ (susceptible d'être adapté par la suite).

Si le résultat du dosage de la SA est :

- **< seuil 2**, alors le résultat du dépistage est considéré comme normal.
- **≥ au seuil 2**, alors le résultat du dépistage est suspect et nécessite des analyses supplémentaires chez l'enfant. Dans ce cas, le CRDN signale le résultat suspect au pédiatre référent de la Tyrosinémie de Type 1 et lui transmet les coordonnées de la famille et de la maternité de naissance. L'annonce téléphonique auprès des parents par le pédiatre du service spécialisé doit se faire dans un délai permettant une prise en charge médicale de l'enfant avant J15, en vérifiant l'état clinique de l'enfant.

De très rares cas de faux positifs (mild HyperSA : MHSA) pourront évoquer :

- Soit un pseudo déficit en FAAH (Yang et al. 2018) avec des taux de SAu à la confirmation très modérément élevés (0.1 $\mu\text{mol}/\text{mmol creat}$) et jusque 3 à 5 fois la normale, sans déficit de la fonction hépatique à la naissance, et nécessitant un suivi sans traitement. Ces formes pourraient ne pas être dépistées en France selon le seuil de détection.
- Soit un déficit en Maleylacetoacetate isomerase deficiency (MAAI)(Yang et al. 2017) avec un niveau de SAu au diagnostic entre 0.07 et 4 $\mu\text{mol}/\text{mmol creatinine}$, soit des taux de SA u à 10 fois la normale, mais 100 fois moins élevés qu'un patient atteint de tyrosinémie de type I. La coagulation, le taux AFP et la tyrosinémie plasmatique sont normaux, ne nécessitant pas de traitement mais une surveillance.

Ces diagnostics rares d'élimination seront confirmés par les résultats de l'étude génétique demandée dès la suspicion diagnostique. La mise en route du traitement sera à discuter selon l'ensemble des éléments biologiques, et le niveau de SAu. Une surveillance biologique régulière peut être proposée en l'absence d'anomalie biologique dans l'attente des résultats génétiques. La prise en charge sera adaptée dans un second temps.



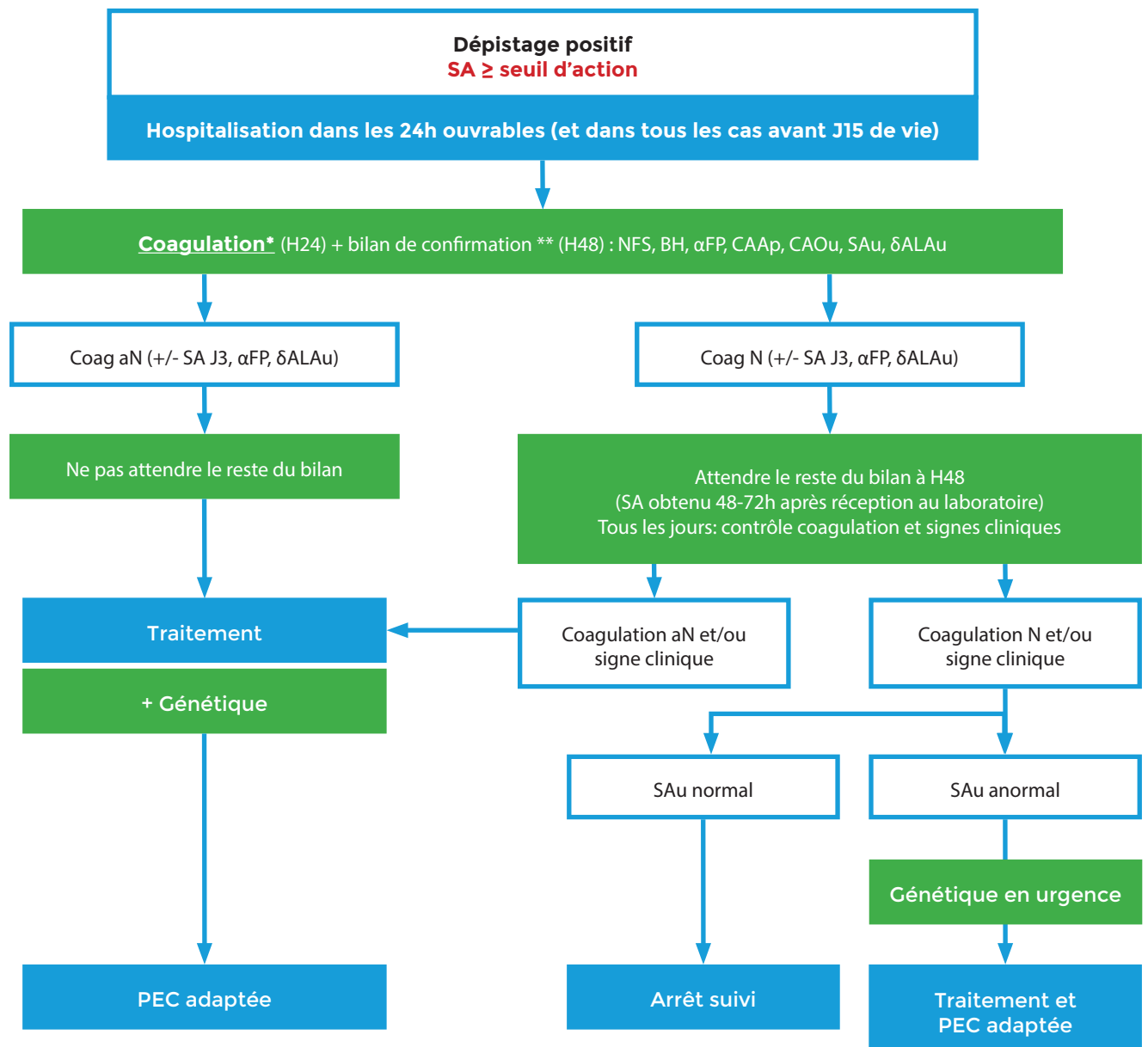


PRISE EN CHARGE

Vue d'ensemble de la prise en charge Tyr 1

L'algorithme de prise en charge clinique est résumé sur la Figure 2.

Figure 2 : Algorithme clinique du dépistage de Tyr 1



** Bilan de confirmation : cf. paragraphe ci-dessous

H0 - Le jour du résultat du CRDN :

- Le CRDN avertit l'équipe clinique d'aval.
- Le clinicien appelle les parents :
 - Si l'enfant va bien : hospitalisation le jour même ou dans les 24h maximum (< J15 de vie).
 - Si l'enfant présente des signes cliniques : Hospitalisation le jour même.
- le clinicien prévient le biologiste du laboratoire spécialisé qu'un prélèvement à traiter en priorité lui sera adressé dès l'arrivée de l'enfant suspect.

H0 - H24 - Hospitalisation conventionnelle : évaluation clinique, récupérer le bilan de coagulation, surveillance et prélèvements en vue de la Confirmation diagnostique

- Consultation d'information avec le médecin : information sur le résultat suspect du dépistage qui nécessite un contrôle du biomarqueur SA et une vérification de la biologie hépatique (coagulation) .
- Le médecin note le niveau d'élévation de la SA au dépistage à J3.
- Interrogatoire : Évaluation de l'alimentation, recherche de troubles digestifs, inconfort abdominal.
- Examen clinique : recherche d'une hépatomégalie et/ou de signes d'insuffisance hépatocellulaire (œdèmes des membres inférieurs, ascite, ictère, syndrome hémorragique, hypoglycémies).

Dès l'admission, les prélèvements pour l'évaluation du retentissement hépatorénal et pour la confirmation diagnostique seront réalisés, et envoyés en urgence, en prévenant le laboratoire spécialisé. L'équipe soignante vérifiera la bonne réception des prélèvements par le ou les laboratoire (s) spécialisé (SA et CAOU).

Ces examens comprennent :

- 1) Le bilan d'évaluation hépatorénal (A récupérer le plus rapidement possible, dans les 24h suivant le prélèvement) :
 - NFS, Plaquettes.
 - Bilan de coagulation : facteur I, II, V, VII, X, VIII, IX, XI.
 - ASAT, ALAT, Bilirubine, GT, Phosphatases alcalines.
 - Glycémie, ionogramme, urée, créatinine, Bicarbonates, Albumine, Calcémie, Phosphorémie.
 - Alpha fœtoprotéine.

2) Les examens biologiques de confirmation diagnostique (obligatoires, avant traitement) sur de nouveaux prélèvements consistent en :

- SA sur urines (miction, volume minimal 2 ml, à congeler si envoi dans un autre centre) : **les résultats doivent être obtenus au maximum 48h après l'arrivée du prélèvement au laboratoire +++**
- CAOU (miction, volume minimal 2 ml, à congeler si envoi dans un autre centre)
- +/- δ ALAU (miction, volume minimal 2 ml, à conserver au frais et **à l'abri de la lumière**)
Le dosage de δ ALAU n'a d'intérêt que dans le cas où, selon l'organisation locale, ce résultat pourrait être rendu plus rapidement que celui du SA u.
- CAAP (1 microtube hépariné, envoyer 250 μ L de plasma hépariné congelé si l'analyse est réalisée dans un autre centre).

NB : si l'ensemble des analyses urinaires est réalisé dans le même laboratoire, le volume d'urine requis peut être réduit.

Le nouveau-né poursuit son alimentation habituelle jusqu'aux résultats.

H0-H48- Rendu des résultats du bilan de coagulation à la famille – Conduite à tenir

Consultation médicale

o Situation 1 : Si le bilan de coagulation est strictement NORMAL

o En prenant en compte :

> Le niveau d'élévation de la SA sur Guthrie de J3,

> Le taux d' α FP

> et le taux de δ ALAu

(selon la disponibilité de ces analyses et leur délai de réalisation)

o Si ces résultats sont perturbés, le risque que l'enfant soit atteint est important mais il n'y a pas d'urgence à mettre en route le traitement si le bilan de coagulation est normal.

o L'enfant est gardé en surveillance et le bilan de coagulation sera répété tous les jours jusqu'aux résultats des examens de confirmation (SA u), en expliquant aux parents cette phase de surveillance. **Lors de cette surveillance si le bilan de coagulation se perturbe, le traitement sera débuté, comme décrit dans la situation 2, même si le résultat de contrôle de SAu est encore en attente.**

o Le résultat du taux de SAu de contrôle conditionnera la suite de la prise en charge :

> Si le taux est au-dessus des normes, la maladie sera confirmée chez cet enfant et le traitement spécifique de la tyrosinémie de type I sera débuté.

> Si le taux est strictement dans les valeurs normales du laboratoire : l'enfant est sain, et la suspicion est écartée.

o Situation 2 : Si le bilan de coagulation du jour est ANORMAL selon les normes pour l'âge du laboratoire même s'il ne s'agit que d'un facteur (en dehors du facteur IX)

o En prenant en compte :

> Le niveau d'élévation de la SA sur Guthrie à J3,

> Le taux d' α FP

> et le taux de δ ALAu

(selon la disponibilité de ces analyses et leur délai de réalisation)

o Le traitement médicamenteux et diététique sera débuté **sans attendre les résultats des examens spécialisés de confirmation (SAu)** (obtenus dans les 48 h suivant leur arrivée au laboratoire)

Le traitement associera **le traitement médicamenteux par nitisinone et le régime hypoprotidique (cf. protocole détaillé dans le Guide de PEC du NN dépisté)**

o **NITISINONE 1 mg/kg/j** en 2 prises /j disponible en stock dans les pharmacies centrales des hôpitaux des centres de référence et de compétence (suspension buvable 4mg/ml ou gélules de 2 mg à diluer)

o **Régime hypoprotidique** géré par les diététiciens spécialisés, qui consiste en :

o Un sevrage en Tyrosine pendant les premières 48 heures, assuré par un mélange d'acides aminés sans Phe-Tyrosine à la dose de 2g/kg/j (ex. Tyr Anamix Infant®).

o Après 48 h de sevrage, les protéines naturelles seront réintroduites dans l'alimentation, en visant des apports de 200 mg de Phe /j, toujours associées à un mélange d'acides aminés sans phénylalanine ni tyrosine. Ces protéines naturelles sont apportées par l'allaitement maternel ou par un lait maternisé 1er âge en quantité précisée par la diététicienne.

H48-H72 rendu des résultats de l'examen de confirmation : SA u, et CAT

- **Situation 1** : Si le taux de SA à J3 était peu élevé, que le bilan de coagulation reste normal, et qu'il n'est **pas mise en évidence d'augmentation de la SA u** sur le dosage de confirmation, il s'agit d'un rare faux positif et le suivi s'arrête. L'enfant peut sortir après que ses parents aient été rassurés par l'équipe médicale.
- **Situation 2** : le taux de SA u est élevé, les parents sont informés de la confirmation du diagnostic de tyrosinémie de type 1. L'enfant reste hospitalisé pour la surveillance initiale du traitement et la formation des parents.

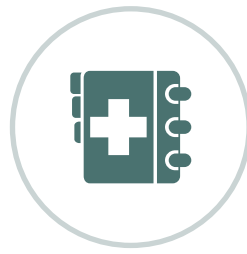
H48-H96 Pendant l'hospitalisation initiale

- Si le diagnostic est confirmé, par un taux de SA sang /urines élevé obtenu avant J15, l'hospitalisation initiale permettra en plus de la mise en route du traitement :
 1. De connaître l'équipe soignante, grâce à plusieurs visites du pédiatre, des diététiciens, des puéricultrices, coordonnateurs, psychologues, assistante sociale.
 2. La réalisation d'une échographie abdominale (recherche d'hépatomégalie, de nodules hépatiques, de néphromégalie).
 3. La réalisation du prélèvement (enfant et les deux parents) pour la Biologie Moléculaire du gène FAH avec signature des consentements, envoyé dans un des laboratoires concernés (cf liste en annexe : laboratoires).
 4. Un dépistage de la fratrie (SA u ou p)
 5. La programmation d'un examen ophtalmologique à distance à la recherche de lésions de kératite (dans le mois).
 6. Une Éducation de la famille à la prise des traitements (préparation de nitisinone, lieu d'approvisionnement), et à la réalisation du régime (diététiciens).
 7. Actions Éducatives Individuelles.
 8. La demande d'ALD 17 avec fiche de renseignements cliniques +/- MDPH et AJPP.
 9. De transmettre les coordonnées des associations de patients.
 10. Transmettre les informations générales sur le suivi : La surveillance se fera selon les recommandations établies (PNDS) lors de consultations cliniques initialement rapprochées.

M2-M3 - Rendu des résultats de génétique

2 situations possibles :

- L'étude génétique confirme le diagnostic de Tyrosinémie type 1 par la mise en évidence de variants pathogènes connus dans le gène FAH : poursuivre la prise en charge.
- L'étude génétique retrouve des variants de pathogénicité inconnue ou de très rares variants MHSA (mild Hyper SA) :
 - > Variants pseudo déficitaires FAH.
 - > Mutations dans le gène MAAH.Les dossiers de ces patients seront à rediscuter en RCP nationale pour revoir l'indication thérapeutique (en fonction des examens biologiques et radiologiques de suivi).



ANNEXES

ABRÉVIATIONS

SAu	: Succinyl Acetone urinaire
CAAp	: Chromatographie des Acides Aminés plasmatiques
CAOu	: Chromatographie des acides organiques urinaires
δALAu	: Acide delta aminolevulinique urinaire
αFP	: Alpha foeto protéine
NTBC	: Nitisinone
Phe	: Phénylalanine
Tyr	: Tyrosine
MHM	: Maladies héréditaires du métabolisme
CR	: Centre de Référence de MHM
CC	: Centre de Compétence de MHM

ANNEXE I : Tableau suivi à long terme (PNDS) annexe 8 du PNDS.

Examens	Diagnostic sur SC	Diagnostic par DNN	Premier mois	Première année	Jusque 5 ans	Jusque fin adolescence	adulte
Biologie générale : NFS Plaquettes				1/3 mois	1/an	/an	
ASAT ALAT GGT PAL Bilirubine	X	X	1	/3 mois	/an	/an	/an
TP Facteur V	X	Facteurs I, II, V, VII, VIII, X, XI	1	/3 mois	/an	/an	/an
AFP	X	X	1	/mois pdt 3 mois puis /3 mois	/3 mois	/3-6 mois	/6 mois
Biologie rénale			1 fois/an		/an	/an	/an
Gaz du sang	X	X					
Urée, créatinine, glycémie Sodium, potassium, chlorure, réserve alcaline	X	X		créatinine, glycémie Sodium, potassium, chlorure, réserve alcaline			
Acide urique	X	X		X			
Calcium, phosphore, magnésium, calcium ionisé	X	Uniquement calcium et phosphore		Uniquement calcium et phosphore			
PTH, 25 OHD, 1-25 OHD	X						
Protidémie, albuminémie	X			Protidémie			
Carnitine libre et totale	X						
Urines	X*	X		/an**	/an**	/an**	/an**
CAAp	X	X	/semaine	/mois pendant 3 mois Puis /3 mois	/3 mois	/3-6 mois	/6 mois
SAu (Plus rapproché si déséquilibre métabolique)	X	X	à 1 semaine puis à 1 mois	/mois pendant 3 mois Puis /3 mois	/3 mois	/3-6 mois	/6 mois
δALAu	X	X	à 1 mois	/3 mois	/3-6 mois	/3-6 mois	/an
Nitisonone Dosage supplémentaire si doute sur compliance et augmentation taux de SA			1 semaine après chaque changement de dose	/mois puis /3 mois ou si modification de dose	/3 mois	/3-6 mois	/6 mois
Biologie nutritionnelle ***				A 1 an	/an	/an	/an
Echo abdo (Fréquence rapprochée si anomalies à echo ou modification de AFP)		X	Initiale au diagnostic	/3 mois	/3-6 mois	/3-6 mois	/6 mois
IRM (Fréquence rapprochée si anomalies à echo ou modification de AFP)				Imagerie de départ la première année	/1 an	/an	/an

*** Biologie urinaire initiale** (sur échantillon ou urines de 24h) :

- Glycosurie et BU.
- pH, osmolarité urinaire.
- Sodium (FE sodium), potassium (GTTK), chlorure.
- Acide urique.
- Phosphaturie et taux de réabsorption du phosphate : $[1 - (\text{phosphates urinaires} \times \text{créatinine sérique}) / (\text{phosphates sériques} \times \text{créatinine urinaire})] \times 100$.
- Calciurie et ratio calciurie / créatininurie.
- Magnésium.
- Albuminurie et ratio /créatininurie, protéinurie et ratio /créatininurie, 2 micro globulinurie.
- Chromatographie des acides aminés urinaires.

**** Biologie urinaire initiale** (sur échantillon ou urines de 24h) :

- Glycosurie et BU.
- Calciurie et ratio calciurie / créatininurie.
- Albuminurie et ratio /créatininurie, protéinurie et ratio /créatininurie.

***** Un bilan nutritionnel biologique est recommandé en fin de première année de traitement puis tous les ans, la périodicité pouvant être adaptée en fonction du contexte. Il comprend :**

- Calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines, PTH.
- 25 OH vitamine D.
- Vitamine B12 sérique, si taux bas doser AMM urinaire et homocystéine totale plasmatique.
- Ferritine.
- Zinc et sélénium sériques.
- Folates intra-érythrocytaires.
- Carnitine totale et libre.

ANNEXE II : Liste des laboratoires réalisant le dosage de SA, δ ALA u, dosage NTBC et la biologie moléculaire.

	SA urinaire	Delta aminolevulinique urinaire	NTBC	Génétique FAH
Amiens	non	non		
Angers	non	non		
Besançon	non	oui		
Bordeaux	oui	oui		panel
Caen	non	non		
Clermont-Ferrand	non	non		
Colombes Louis Mourier	non	oui		
Dijon	oui	non		
Grenoble	non	non		
Lille	oui	oui		panel cholestase
Limoges	non	non		
Lyon	oui	oui		
Marseille	oui	oui		
Montpellier	non	non		
Nice	non	non		
Paris KB	oui	oui	oui	oui sanger
Paris Necker	non	non		panel métabo
Paris Pitié	non	non		
Reims	oui	non		
Rennes	non	oui		
Toulouse	non	oui		

ANNEXE III :

Modalités d'envoi des prélèvements biologiques spécifiques (annexe 1 du PNDS)

I/P/NIP : NOM : Prénom : DON : / / Sexe : H F	ETIQUETTE SERVICE Code Hôpital UH	Nom : Prénom : Fonction : Tel : /Service:	<b style="color: red;">Préleveur <b style="color: red;">A remplir obligatoirement Nom : Poste Tel :																								
SERVICE DE BIOCHIMIE - Pr P. THEROND MALADIES HEREDITAIRES DU METABOLISME Accueil: 12605 Dr P.H. BECKER (13567), Dr P. GAINARD (13585), Dr E. LEBIGOT (12929), Dr A. SPRAUL (13522).		BICETRE	12/19 - 2017																								
Date de Prélèvement : <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Heure: <input type="text"/> : <input type="text"/>																											
EXPLORATION METABOLIQUE à visée:																											
<input type="checkbox"/> Suivi thérapeutique <input type="checkbox"/> Diagnostique <input type="checkbox"/> Recherche de :																											
Cycle Points Redox (Ammoniémie, glucose, lactate, pyruvate, corps cétoniques, acides gras libres, carnitine) Transport dans la glace <30min après le prélèvement <input type="checkbox"/> A jeun 1 Macro EDTA + 1 Micro FluoOxa + 1 Macro HClO4 Dernier repas à 20h la veille ou préciser: <input type="checkbox"/> 1h après petit-déjeuner <input type="checkbox"/> 5 minutes avant repas 1 Micro EDTA + 1 Micro FluoOxa + 1 Macro HClO4 <input type="checkbox"/> 1h après repas <input type="checkbox"/> Nutrition parentérale <input type="checkbox"/> Garrot <input type="checkbox"/> Prélèvement difficile		URINES Echantillon des urines de la nuit Transport dans la glace < 30 min après le recueil <input type="checkbox"/> Succinylacétone * <input type="checkbox"/> Acide d-aminolévulinique * <input type="checkbox"/> Lactate *																									
SANG		Totalité d'une miction urinaire Transport dans la glace < 30 min après le recueil <input type="checkbox"/> Galactose avant repas lacté * <input type="checkbox"/> Galactose après repas lacté *																									
Tube EDTA VIOLET Transport dans la glace < 30 min après le prélèvement <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;"></td> <td style="text-align: center;">A Jeun</td> <td style="text-align: center;">PréP</td> <td style="text-align: center;">PostP</td> </tr> <tr> <td>Ammoniémie **</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Acides Gras Libres **</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Carnitine **</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		A Jeun	PréP	PostP	Ammoniémie **	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Acides Gras Libres **	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Carnitine **	<input type="checkbox"/>			Tube FluoOxa GRIS <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;"></td> <td style="text-align: center;">A Jeun</td> <td style="text-align: center;">PréP</td> <td style="text-align: center;">PostP</td> </tr> <tr> <td>Glucose</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table> Cycle glucose/lactate <input type="checkbox"/> 5 min avant repas <input type="checkbox"/> après repas 30 min / 60 min avec Maïzena <input type="radio"/> / sans Maïzena <input type="radio"/>		A Jeun	PréP	PostP	Glucose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	BILE Transport dans la glace * < 30 min après le prélèvement <input type="checkbox"/> Acides Biliaires Phospholipides Cholestérol	
	A Jeun	PréP	PostP																								
Ammoniémie **	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																								
Acides Gras Libres **	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																								
Carnitine **	<input type="checkbox"/>																										
	A Jeun	PréP	PostP																								
Glucose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																								
Papier Buvard <input type="checkbox"/> Recherche Galactosémie Spot-test Uridyltransférase Si patient transfusé contacter le laboratoire	Tube avec HClO4 +4°C Remplir jusqu'au trait Transport dans la glace	LCR Tube avec HClO4 +4°C Remplir jusqu'au trait Transport dans la glace <input type="checkbox"/> Lactate - Pyruvate LCR																									
Tube HepLi VERT <input type="checkbox"/> Recherche galactosémie Spot-test Uridyltransférase Si patient transfusé contacter le laboratoire <input type="checkbox"/> Galactose-1-phosphate <input type="checkbox"/> Phenylbutyrate (Ammonaps) ** <input type="checkbox"/> NTBC (Orfadin) ** Posologie : Poids :	ETIQUETTE LABORATOIRE Hôpitaux extérieurs : * transport des urines/biles congelées ** transport du plasma congelé																										
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%; border: 1px solid green; text-align: center;">Vert</td> <td style="width: 15%; border: 1px solid purple; text-align: center;">Violet</td> <td style="width: 15%; border: 1px solid gray; text-align: center;">Gris</td> <td style="width: 15%; border: 1px solid orange; text-align: center;">Sang HClO4</td> <td style="width: 15%; border: 1px solid orange; text-align: center;">LCR HClO4</td> <td style="width: 15%; border: 1px solid yellow; text-align: center;">Urine</td> <td style="width: 15%; border: 1px solid black; text-align: center;">Bile</td> </tr> </table>				Vert	Violet	Gris	Sang HClO4	LCR HClO4	Urine	Bile																	
Vert	Violet	Gris	Sang HClO4	LCR HClO4	Urine	Bile																					
<input type="checkbox"/> Erreur volume remplissage HClO4 <input type="checkbox"/> Prélèvement arrivé dans la glace CADRE RESERVE AU LABORATOIRE																											

Si non congelé, acheminement de tous les prélèvements <6h.

Pour les hôpitaux extérieurs (si délai >6h) : acheminement des prélèvements congelés.

Si les prélèvements sont congelés ils peuvent attendre plus de 24h avant d'être acheminés.

Pour les hôpitaux extérieurs à Bicêtre :

- Prélèvement sanguin pour dosage de la nitisinone :
 - > Tube héparinate de lithium (vert) 3ml. Centrifuger, aliquoter le plasma dans 2 tubes puis congeler à -20°C. Acheminement du plasma congelé au laboratoire.
 - > Préciser avec la demande l'heure de prise du traitement par Orfadin, la posologie et l'heure de prélèvement.
- Prélèvement urinaire pour succinylacétone et D-ALA:
 - > Urines de 12h si possible, ou échantillon 10 ml. Congeler à -20°C. Acheminement des urines congelées au laboratoire.

Coordonnées du laboratoire :

Laboratoire de Biochimie niveau 3
Hôpital Bicêtre - APHP-Université Paris Saclay
78 rue du général Leclerc
94275 Le Kremlin Bicêtre
Tél : 01 45 21 26 05 / Fax : 01 45 21 35 74

ANNEXE IV : Exemples alimentation du Nouveau-né au dépistage, sevrage et reprise de l'alimentation avec Phe en allaitement maternel ou allaitement artificiel.

AU DEPISTAGE : reprise d'apports en protéine après les 48h de sevrage

Nourrisson ayant 10 jours de vie

Poids : 3kg 500 - Taille 50 cm

Régime sans protéines naturelles (0 mg de Phe) et avec 8 g d'EP / jour.

Préparation globale des biberons pour la journée :

- o 60 g de lait infantile spécifique sans Phe et Tyr (8 g équivalent protidique soit **2.3g/kg/j**).
- o 360 ml d'eau mesurée (soit 400ml volume fini).

A répartir en 10 biberons de 40 ml soit 115 ml/kg/j et 275 kCal soit 78.6 kCal/kgKcal.

NB : Si la prise orale et pondérale est insuffisante, il faudra penser à majorer l'apport calorique via un rajout glucido-lipidique.

AU DEPISTAGE : reprise d'apports en protéine après les 48h de sevrage.

Poids : 3kg 500 - Taille 50 cm

Régime à 4.3 g de protéines naturelles (200 mg de Phe) et avec 4.2 g d'EP / jour.

- o **Si reprise des protéines naturelles (ou phénylalanine) avec lait artificiel :**

Préparation globale des biberons pour la journée :

- o 32 g de lait infantile spécifique sans Phe et Tyr (4.2 g équivalent protidique soit 1.2g/kg/j).
- o 45 g de lait artificiel (4.3 g de protéines naturelles dont 200 mg phe soit 1.2g/kg/j).
- o 430 ml d'eau mesurée (soit 480 ml volume fini).

A répartir en 8 biberons de 60 ml apportant 372 kCal soit 106 kCal/kgKcal - 8.5 g Protéines totales soit 2.41 g/kg/jour.

○ **Si reprise des protéines naturelles (ou phénylalanine) avec allaitement maternel :**

Estimation préalable du volume bu par 24 h = 8 tétées d'environ 45-50 ml de lait maternel.

Avant chaque tétée pour réguler la prise de lait maternel au sein de la mère, le nouveau-né devra boire 15 ml de biberon contenant lait infantile spécifique dépourvu de Phe et Tyr.

Préparation globale des biberons pour la journée :

- 27 g de lait infantile spécifique sans Phe et Tyr (3.5 g équivalent protidique).
- 110 ml d'eau mesurée (soit 120 ml volume fini).

A répartir en 8 biberons de 15 ml - 124Kcal (35.4kcal/kg/j).

On estimera ainsi que la prise moyenne est de 385 ml de lait maternel en 8 tétées /24 h soit 4.3 g de protéines totale dont 200 mg de Phe.

L'apport TOTAL estimé sera de 390 Kcal kCal soit 11.4 kCal/kg/jour - 8 g Protéines totales (2.2 3 g/kg/j) dont 200 mg de Phe et 3.5 g équivalent protidiques (1g/kg/jour).

ANNEXE V : Guide d'annonce téléphonique

Idéalement le clinicien en charge de l'annonce téléphonique sera aussi celui qui prendra en charge l'enfant et sa famille en hospitalisation (cf. chapitre 3)

Lorsque le prélèvement du dépistage retrouve une valeur de la SA supérieure ou égale au seuil d'action, le CRDN transmet au clinicien référent les coordonnées de la famille et de la maternité.

Dans le cadre d'un programme de dépistage néonatal systématique, l'appel téléphonique d'annonce doit prendre en compte l'état émotionnel fragile des parents au cours des premiers jours de vie, d'autant plus que les résultats du dépistage surviennent pendant les quelques jours de « blues » du post partum. L'appel téléphonique puis l'accueil du patient en consultation ou dans l'unité d'hospitalisation doit faire l'objet d'un protocole organisé.

Cette annonce téléphonique nécessite de la souplesse et de l'adaptation. Le ton employé doit être bienveillant, chaleureux, disponible et empathique sans excès, et il est important pour l'appelant de se mettre au rythme des parents et de prendre son temps. L'objectif est d'informer tout en essayant de limiter l'impact émotionnel sur les parents, mais aussi d'instaurer un lien de confiance soignant/parents.

Contact téléphonique

Appel des parents dès réception du formulaire de convocation du CRDN.

Si les parents ne répondent pas au téléphone :

- Rappeler 5 à 10 minutes plus tard.
- En l'absence de réponse aux deux appels : laisser un court message sur le répondeur (point 1 ci-dessous seulement), en précisant que vous appellerez dans les 30 minutes.
- Si les parents ne répondent pas à l'appel suivant (dans les 30 minutes), retenter d'appeler 2h plus tard et contacter la maternité de naissance pour être au courant d'un éventuel problème périnatal. Vérifier les coordonnées transmises sur le buvard, et prévenir le médecin traitant.

Entretien téléphonique

Lorsque le contact téléphonique avec les parents est obtenu, selon le protocole spécifique à chaque service, l'entretien téléphonique pourrait ainsi suivre le déroulé suivant :

1. Mot accueil permettant de se situer en tant que locuteur (par exemple « Bonjour, je travaille en lien avec votre maternité et le centre de dépistage. »).

2. Prendre des nouvelles de l'enfant avec des mots neutres (« Vous venez d'avoir un bébé, né dans la maternité W. Comment allez-vous et comment va le bébé ? Il est là avec vous à la maison ? »). **Le but vise à rechercher des symptômes de la maladie ou à risque** (troubles digestifs, vomissements, œdèmes, pleurs excessifs, inconfort...), vérifier comment se passe l'alimentation, si l'enfant est hospitalisé ou non, **sans angoisser les parents avec des questions alarmantes** (éviter les questions du type : « votre enfant est-il dans le coma ? Est-il déjà hospitalisé en réanimation ? »).

3. Proposer au conjoint de se joindre à l'appel, afin que les deux parents entendent en même temps l'annonce.

Rassurer en cas d'émotion exprimée par les parents. **Le but du dépistage est de faire de la PREVENTION pour donner à l'enfant toutes les chances d'être en pleine santé.**

4. Nécessité de contrôler les résultats du dépistage.

Annoncer que les résultats préliminaires du dépistage méritent d'être contrôlés, pour confirmer ou écarter une suspicion de maladie.

Idéalement, ne pas donner le nom de la maladie, en expliquant que sur internet, ce qui est lu ne reflète pas toute la réalité : cela mérite d'en parler face à face.

- Si les parents insistent pour avoir le nom de la maladie : le leur donner, mais avec toutes les explications qui relèveraient de la consultation initiale (à moins qu'on puisse les recevoir le jour même en consultation). **Utiliser des termes très simples et clairs.** Ceci doit cependant être évité autant que possible car une annonce diagnostique par téléphone, même quand elle est sollicitée par la famille, est toujours mal vécue.

5. Répondre aux questions et fournir des explications, des informations clés, en étant aussi bref et simple que possible. **Ne pas éviter les questions, mais signaler celles qui ne peuvent trouver leur réponse tout de suite et expliquer pourquoi** (par exemple nécessité d'obtenir des résultats biologiques complémentaires pour répondre à la question).

6. Organiser l'hospitalisation le jour même ou le lendemain.

Proposer aux parents de se voir rapidement, le jour même chaque fois que possible, ou au plus tard le lendemain matin (ne pas dire « en urgence », précision inutile puisque les parents sont déjà très anxieux), pour en parler et effectuer un contrôle du résultat sur une prise de sang et une analyse d'urine.

! si le nouveau-né est manifestement symptomatique, hospitaliser le nouveau-né en urgence dans le CR ou CC de proximité.

- Donner les détails du rendez-vous :
 - Donnez à nouveau votre nom et numéro de tel où vous serez joignable (en cas de questions, orientation) en leur demandant de noter.
 - L'heure et le lieu du rendez-vous.
 - Le numéro de téléphone du service (s'ils rencontraient des difficultés pour s'orienter sur l'hôpital jusqu'au bon service).
 - Le « programme » de ce rendez-vous (hospitalisation, bilan sanguin et d'urine...).
 - Si possible envoyer toutes ces informations par mail au décours de l'appel.
- Transmettre les **consignes d'ici ce rendez-vous**.
 - « Dans le cas improbable où le bébé aurait de la fièvre ou des vomissements entre le moment de l'annonce téléphonique et celui de la première consultation, il faudrait - comme pour tout nouveau-né - se rendre aux urgences pédiatriques de l'hôpital le plus proche, et que le médecin nous contacte ».