

«... UN PIC AU TALON POUR TROIS GOUTTES DE SANG»

LE DÉPISTAGE NÉONATAL EN SUISSE (1965-2020) RÉTROSPECTIVE ET PERSPECTIVE



BEAT STEINMANN & MATTHIAS R. BAUMGARTNER

«... UN PIC AU TALON POUR TROIS GOUTTES DE SANG»

LE DÉPISTAGE NÉONATAL EN SUISSE (1965-2020)

RÉTROSPECTIVE ET PERSPECTIVE

BEAT STEINMANN & MATTHIAS R. BAUMGARTNER

Prof. ém. Dr Beat Steinmann

Département du métabolisme et
de pédiatrie moléculaire

Clinique pédiatrique universitaire Zurich – Eleonorenstiftung
Steinwiesstrasse 75
CH-8032 Zurich
Tél. +41 79 662 76 10
Beat.Steinmann@kispi.uzh.ch
Kispi-Website: www.kispi.uzh.ch/
Profil: scholar.google.ch/citations?hl=de&user=aNjT7xUAAAAJ

Prof. Dr Matthias Baumgartner

Prof. ordinaire pour les maladies métaboliques, Université Zurich
Directeur du Département des maladies métaboliques

Clinique pédiatrique universitaire Zurich – Eleonorenstiftung
Steinwiesstrasse 75
CH-8032 Zurich
Tél. +41 44 266 77 22
Matthias.Baumgartner@kispi.uzh.ch
Kispi-Website: www.kispi.uzh.ch

«... UN PIC AU TALON POUR TROIS GOUTTES DE SANG»

LE DÉPISTAGE NÉONATAL EN SUISSE (1965-2020) RÉTROSPECTIVE ET PERSPECTIVE ¹

Beat Steinmann ² & Matthias R. Baumgartner

Cette chronique présente l'historique du développement du dépistage néonatal (DN) en Suisse, depuis l'étude pilote à Zurich en novembre 1965 à son établissement dans toute la Suisse en 1975 et ses développements ultérieurs jusqu'à nos jours. Nous y décrivons dans quel ordre les différents paramètres ont été introduits, parfois aussi abandonnés ou remplacés par d'autres, comment les méthodes ont changé et comment les coûts ont évolué, en comparaison aussi avec ceux de la santé. Sont également décrites les décisions peu bureaucratiques concernant les offres de dépistage prises, pendant une trentaine d'années, par un petit groupe de spécialistes autoproclamés, les demandes administratives depuis 2005 complexes pour la validation de nouveaux paramètres par l'OFSP ³ ainsi que les minutieux rapports d'évaluation - et last but not least le nombre impressionnant d'enfants dépistés et pris en charge à temps, jusqu'en 2020 compris.

Ne sont par contre pas discutés ici la clinique, la génétique et le traitement des maladies congénitales et des troubles hormonaux dépistés ; nous renvoyons pour cela à d'autres sources, pour les professionnels aux références (1-5), pour les parents à la brochure d'information (www.neoscreening.ch/de/krankheiten/).

La documentation pour cette chronique se trouve dans dix épais classeurs fédéraux d'un poids de 24,5 kg et des données e-mail et se base sur les récits et anecdotes de collègues de la période 1965-1970, sur les expériences personnelles du chroniqueur (*1943) ⁴ et ses notes écrites ainsi que sa participation aux événements autour du dépistage depuis août 1970 jusqu'à sa retraite en août 2008, lorsque son successeur, le Prof. Dr Matthias Baumgartner (*1966), a été nommé directeur du Département des maladies métaboliques et directeur médical du Centre suisse de dépistage néonatal. Le chroniqueur reste néanmoins actif en tant qu'observateur intéressé. Il faut néanmoins souligner que cette chronique contient certains biais, le chroniqueur étant moins familier du fonctionnement de l'ancien centre de dépistage bernois.

1 Publié dans: Hansjakob Müller, Hans-Beat Hadorn (Ed.): Humangenetik und Anthropologie heute. Ein Zeitdokument.

Schwabe Verlag Basel 2022, ISBN 978-3-7965-4346-3.

2 Dans le texte l'auteur est nommé le chroniqueur.

3 Office fédéral de la santé publique.

4 Les dates de naissance et décès sont indiquées lors de la première mention d'un nom, si connues et autorisées.

Définition et objectif du dépistage néonatal

L'idée fondamentale du dépistage est de procurer à l'enfant, par l'identification de maladies à la naissance, un bénéfice qui soit en relation raisonnable à la somme de tous les désavantages, comme e.a. les effets indésirables du diagnostic, les effets négatifs de résultats faux-positifs, les coûts entre autres. Wilson et Jungner (6) ont formulé à l'intention de l'OMS pour la première fois de tels critères pour des programmes de dépistage, modifiés plusieurs fois depuis (7) :

1. La maladie doit être cliniquement significative et son évolution spontanée bien connue
2. doit être suffisamment fréquente dans la population
3. devrait avoir un intervalle asymptomatique après la naissance et ne pas être diagnosticable sur la base de symptômes cliniques
4. le traitement présymptomatique doit apporter un bénéfice prouvé en termes de morbidité et mortalité, et enfin
5. la méthode d'analyse doit être simple et économique pour un grand nombre d'échantillons et avoir une sensibilité et spécificité élevées.

Le diagnostic néonatal permet un traitement précoce, est la meilleure prophylaxie et évite les odyssées diagnostiques. Il permet de corriger à temps voire d'éviter des complications prévisibles et sert de base à un plan et mode de vie adapté, par exemple concernant la scolarisation ou un éventuel placement, les activités quotidiennes et les loisirs. Finalement le diagnostic précoce libère les parents de sentiments de culpabilité injustifiés et permet des conseils génétiques fondés.

Le DN des maladies métaboliques et hormonales a été une étape majeure et un précurseur pour le diagnostic néonatal de maladies du nourrisson en général. Concernant la précision de la méthode, la rapidité de la détection des paramètres dépistés, la saisie de la population entière et l'utilité biologique, le DN est le standard or de tout programme de dépistage. Des programmes de dépistage comparables ont été introduits plus tard pour la dysplasie de la hanche (échographie), la surdité (dépistage auditif), les malformations cardiaques cyanogènes (oxymétrie), clairement inférieurs au DN concernant la sensibilité et la spécificité mais toujours nettement supérieurs à la précision de la mammographie ou du dépistage du carcinome de la prostate par le dosage du taux de PSA.

Le but uniquement thérapeutique du concept initial du DN, p.ex. pour les nouveau-nés avec une phénylcétonurie, une hypothyroïdie ou une galactosémie, s'élargit de plus en plus par des mesures prophylactiques. On conseille p.ex. aux personnes atteintes d'un déficit en acyl-CoA-déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (déficit en MCAD) asymptomatique, de consommer des petits repas fréquents riches en hydrates de carbone afin d'éviter des hypoglycémies potentiellement létales, et d'éviter des jeûnes prolongés surtout lors de situations cataboliques comme un état fébrile ou une diarrhée. Le développement depuis les objectifs purement thérapeutiques à des objectifs préventifs ne représente pourtant pas un changement de paradigme, la limite entre prévention et thérapie étant floue. Les mêmes réflexions sont valables pour la mucoviscidose, l'acidurie glutarique type 1 (AG-1), le déficit immunitaire combiné sévère (SCID) et la lymphopénie à cellules T sévère.

Figure 1. Horst Bickel dans l'auditoire de la Clinique pédiatrique Zurich, 1948, deuxième depuis la droite ; à gauche, de profil, Ettore Rossi (1915-1998).

Après l'invitation à une conférence du chroniqueur sur les « Maladies héréditaires du tissu conjonctif », le jeudi 19 juin 1986 à Heidelberg, Horst Bickel lui raconta le soir, autour d'une bière, qu'à la visite du médecin-chef il avait présenté un enfant sévèrement retardé. Le professeur Fanconi lui posa la question : « Cher collègue, avez-vous effectué le test au chlorure de fer ? » - « Chloru ... comment, monsieur le professeur ? » demanda Bickel surpris, sur quoi on lui colla la corvée d'effectuer ce test dans l'urine de tous les enfants avec un retard du développement. Bickel raconta qu'après une année d'analyses sans succès, il ne partit pas pour Birmingham frustré mais inspiré par son séjour à Zurich. Bickel en était entre temps à sa troisième bière, alors que le chroniqueur sirotait encore sa première pour surtout ne rien manquer du récit. Plus tard à Birmingham, continua à raconter Bickel, lors de la présentation d'un enfant retardé il demanda à son tour : « Did you do the ferric chloride test? » - « Ferric..., what, please? » rétorqua le collègue étonné. Ce test urinaire fut par la suite introduit de routine aussi à Birmingham chez tous les enfants retardés – et après peu de tests on découvrit Sheila Jones, une fillette de 26 mois avec une PCU. Sa maman ne voulait se satisfaire d'un diagnostic et réclamait un traitement, ce qui mit Bickel en grande difficulté. Avec l'aide de chimistes il réalisa un hydrolysate de protéines exempt de phénylalanine à partir de sérum de bœuf et traita, avec succès, la petite Sheila avec ce mélange d'acides aminés.^{4a} Amusé, Bickel termina son récit avec la remarque que le lève-tôt Fanconi avait certainement lu par hasard et pour la première fois dans un vieux numéro de la « SchwiWo »^{4b}, dans la bibliothèque de la clinique le matin même juste avant la visite, un article sur le test au chlorure de fer.



Jalons du dépistage néonatal

Le dépistage de la phénylcétonurie (PCU) est le cas d'école par excellence du développement du DN. Cette histoire à succès repose sur trois découvertes fondamentales. Le point de départ a été la première description de l'origine chimique de la PCU par Ivar Asbjørn Følling (chimiste et médecin, 1888–1973) : il constata en 1934 dans l'urine des frère et sœur Dag et Liv Degeland d'importantes quantités de phénylpyruvate, un métabolite de la phénylalanine, et nomma la maladie « Imbecillitas phenylpyruvica » (8,9⁵) que Penrose et Quastel (10) modifièrent en « phénylcétonurie », terme moins dévalorisant. Le deuxième jalon de la success story a été l'amélioration clinique d'une fillette souffrant de PCU et d'un retard du développement sévère par un régime pauvre en phénylalanine, prescrit en 1953 par le Dr Horst Bickel (pédiatre, 1918-2000 ; comment cela s'est passé, raconte la légende de la figure 1, [11]). La troisième étape importante enfin était le dé-

pistage des nouveau-nés asymptomatiques rapidement après la naissance, ce qui a été possible grâce au « test de Guthrie », nommé d'après le microbiologiste Robert Guthrie (1916-1995, figure 2) qui l'a développé en 1961⁶. La publication relative n'a été publiée dans *Pediatrics* qu'en 1963, après plusieurs refus (12,13⁷). Le test fut introduit dans un premier temps dans quelques états des USA en 1963 et prescrit par la loi dès 1967 dans 47 des 50 états américains. Grâce au fait qu'il connaissait Guthrie, Bickel a pu introduire le DN en 1964 déjà à Marburg, premier centre en Europe.

Le principe du test par inhibition bactérienne a permis de l'élargir ensuite à d'autres métabolites, comme la leucine, le galactose et la méthionine (figure 3).

4a Réf. 11 et vidéo du succès clinique chez Sheila Jones : <https://www.youtube.com/watch?v=-rsoiZWolBo>.

4b On nommait «SchwiWo» dans le jargon médical la Schweizerische Medizinische Wochenschrift, devenue Swiss Medical Weekly et enfin Swiss Medical Forum.

5 Un hommage humain et scientifique de Følling est présenté dans ce travail (13).

6 Des essais antérieurs de détecter la PCU chez le nouveau-né par du chlorure de fer avaient échoué, à cet âge l'enzyme responsable de la transformation de la phénylalanine en phénylpyruvate n'étant pas pleinement actif ; c'est la raison pour laquelle le « diapertest » n'a pas fonctionné en Californie.



Figure 2. Robert Guthrie, Zurich 1970 (en coulisse la Kreuzkirche).

Étapes historiques en Suisse

Le chapitre qui suit illustre les étapes mentionnées et qui ont conduit au DN actuel en Suisse.

À l'occasion de la réunion annuelle de la Société suisse de médecine génétique au début de l'été 1965 à Bâle, a été lancée l'idée du DN pour la PCU, possiblement par le Prof. Gerhard Stalder (1923–2013), professeur titulaire de pédiatrie à Bâle dès 1968 et intéressé par les maladies héréditaires du métabolisme. Le Prof. Andrea Prader (1919–2001), intéressé lui-aussi par la génétique, avait anticipé l'importance du dépistage. Il était dans les starting blocks et négociait déjà avec la Direction de la santé du canton Zurich l'introduction de ce dépistage dans sa clinique.

Début à Zurich

Le projet a été soutenu par la Direction de la santé du canton de Zurich avec une somme annuelle de Fr. 20'000 (les documents relatifs à la demande n'existent malheureusement plus). Fin 1965 Prader chargea le médecin assistant Dr Rainer Poley (*1931) de mettre sur pied et gérer ce laboratoire de dépistage.

Le 1er novembre 1965 le Prof. Andrea Prader (Clinique pédiatrique Zurich) a adressé un courrier, cosigné par le Dr F[elix] Fierz (Président de la Société médicale du canton Zurich, 1913–1991) à toutes les maternités – dans le canton Zurich 97% des naissances ont lieu dans une clinique – demandant de

prélever chez tous les nouveau-nés par un pic au talon, entre le cinquième et septième jour de vie, trois gouttes de sang sur un papier buvard à envoyer au « Laboratoire PCU » de la Clinique pédiatrique pour analyse. Il mentionne que l'assurance invalidité assumait les frais du régime nécessaire et précise : « *La réalisation du test de Guthrie chez tous les nouveau-nés doit donc être considérée une obligation morale.* »

Pendant les derniers mois 1965 Poley pratiqua 4721 analyses provenant de nouveau-nés du canton de Zurich pour la PCU et 4387 pour la maladie du sirop d'érable (MSUD⁸, leucinosé). L'année suivante 18'206 nouveau-nés du canton de Zurich et 5899 d'autres cantons ont bénéficié du dépistage PCU (d'après le rapport annuel 1967 de Poley pour les années 1965 et 1966, cf. aussi le tableau 1). Au rapport était attachée l'instruction pour le test : les nouveau-nés devaient être testés le sixième, le cas échéant déjà le cinquième jour de vie, environ une à une heure et demie après le deuxième ou troisième repas. Pour les enfants hors canton on facturait Fr. 3.00 par test, afin de cofinancer le projet pilote de la Direction de la santé Zurich.

Les dossiers personnels des collaborateurs, écrits à la main⁹, d'une simplicité enviable, et le courrier de Prader adressé au Dr P[eter] Steiner (1907–1980 ; directeur du Service de la santé Bâle-Ville) avec copie au Prof. A[dolf] Hottinger (1897–1975, professeur titulaire de la Clinique pédiatrique Bâle) et au Prof.

7 Guthrie décrit dans cet article impressionnant comment il a développé le test en 1961, quels ont été les nombreux obstacles et comment il s'est battu sans relâche pour sa propagation dans le monde entier.

8 Les acides cétoniques ramifiés éliminés dans l'urine rappellent l'odeur du sirop d'érable canadien, d'où le terme anglais «Maple Syrup Urine Disease» (MSUD).

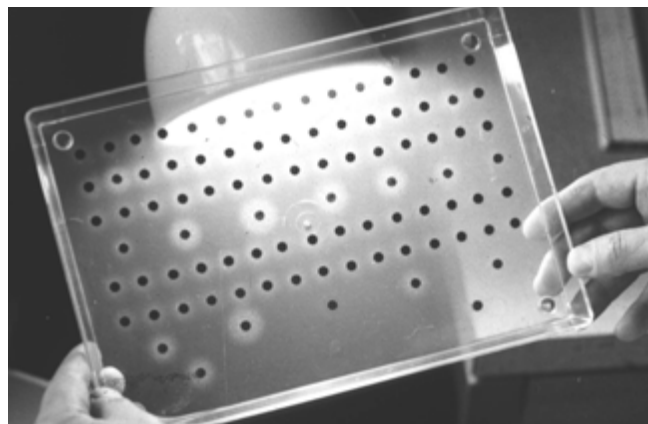
9 Il n'appartient pas au chroniqueur de commenter la grande fluctuation de laborantines à partir de 1967.

10 Plus tard gastroentérologue à Norfolk (Virginie), d'après une communication orale du Prof. émérite Dr Beat Hadorn (*1933), Munich.

11 « Aveu » oral de Gitzelmann fait au chroniqueur à l'occasion de son 65ème anniversaire le 23 février 1995.

12 Cette fillette suivait un régime parfaitement adapté, était intelligente et la star parmi les patients avec une PCU ; elle fut souvent présentée aux parents d'un nouveau-né avec une PCU, pour leur montrer qu'avec le régime une vie normale était possible. Mais plus tard non seulement les médecins, y compris le chroniqueur et la conseillère en nutrition perdirent de vue l'adolescente, mais la jeune femme échappa aussi aux parents, jusqu'à une grossesse découverte tardivement : le nouveau-né était sévèrement infirme et présentait les signes typiques de l'embryopathie PCU. Cet événement a incité dès 2004 le chroniqueur et son équipe à signaler tous les patients dès l'âge de 18 ans avec une maladie métabolique au Département d'endocrinologie, diabétologie et nutrition de la Clinique universitaire Zurich (USZ) pour en garantir le suivi. Préalablement les cadres du Département des maladies métaboliques transmettaient aux collègues de l'USZ les informations nécessaires sur les maladies inconnues et leur évolution. Le chroniqueur a d'excellents souvenirs des discussions intéressantes et stimulantes avec les médecins d'adultes Profs. Marc Donath (*1963), Christoph Schmid (*1953) et Giatgen Spinaz (*1951) ainsi que les chefs de clinique de l'USZ.

Figure 3. Le test d'inhibition bactérienne de Guthrie : au talon du nouveau-né sont prélevées quelques gouttes de sang sur un petit carton en papier filtre. Une fois séché, il est envoyé au laboratoire de dépistage néonatal où sont découpés des petits ronds de taille définie, placés ensuite sur une gélose d'agar-agar imprégnée de *Bacillus subtilis*. L'effet de la substance inhibitrice (beta-2-thiénylalanine) présente dans la gélose est supprimée par la présence de phénylalanine. L'étendue de la croissance bactérienne autour des ronds de sang permet ainsi une estimation semi-quantitative du taux de phénylalanine dans le sang séché. La modification des inhibiteurs dans la gélose d'agar-agar permet de dépister d'autres substances comme le galactose, la leucine, la méthionine. Le test n'est pas utilisé que pour le dépistage néonatal mais aussi pour le suivi des régimes alimentaires.



T. Koller (Clinique de gynécologie et obstétrique Bâle) du 11 novembre 1966 révèlent que le gastroentérologue Rainer J. Polley¹⁰ occuperait un poste scientifique à Oklahoma City, USA et que le Dr Richard Gitzelmann (pédiatre, 1930-2013) prendrait la direction du laboratoire PCU dès le 1. décembre 1966 à temps partiel (avec un défrayement annuel de Fr. 4500). Ce poste fut confié à Gitzelmann parce qu'il était intéressé par le métabolisme du galactose – en effet c'est lui qui venait de décrire pour la première fois le déficit en galactokinase (14). Mais Gitzelmann était tout sauf intéressé par la direction à temps partiel d'un laboratoire de routine, préférant se vouer entièrement à son activité de recherche. Il fut pourtant poussé à accepter cette mission par le Dr Guido Dumermuth (1930-1992, directeur du Département EEG de la clinique pédiatrique), argumentant que seulement le poste de chef d'un laboratoire de dépistage pouvait garantir sa raison d'être à la Clinique pédiatrique¹¹.

Pas plus tard que le 25 mars 1966 parut dans l'édition matinale de la NZZ un article concernant la « Prévention avec succès de la débilité mentale – tous les nouveau-nés du canton Zurich analysés » : « [...] Le test de Guthrie a été introduit à titre d'essai l'année passée par la Direction cantonale de la santé et la Clinique pédiatrique, et élargi à tous les hôpitaux [du canton] en début d'année. Chaque année sont ainsi testés environ 19'000 nourrissons. [...] fin février déjà, après 7002 tests négatifs, a été repéré un nourrisson atteint [de PCU] qui pourra maintenant, grâce au traitement précoce, se développer normalement. »¹²

Extension à toute la Suisse

Dans le rapport d'activité de l'année 1966, Prader écrit le 26 janvier 1967 à l'adresse du canton : « La nécessité d'effectuer ces analyses prophylactiques dans toute la Suisse est de plus en plus reconnue. La Commission de la Société suisse de génétique médicale, la Commission suisse pour l'étude et la prévention de la déficience mentale, l'Académie Suisse des Sciences Médicales et la Conférence suisse des directeurs de la santé [...] ont salué notre initiative. On nous encourage donc à réaliser [...] ces analyses aussi pour d'autres cantons. [...] Entre temps un deuxième laboratoire est installé au Laboratoire central de la Croix Rouge Suisse à Berne [...]. Simultanément le Laboratoire d'enzymologie Dr H. Weber à l'Hôpital cantonal St Gall [...] a installé son propre centre d'analyses (pour PCU exclusivement) qui, vu le nombre limité, ne pourra jamais travailler de façon économique. [...] Les recettes [dans le canton de Zurich] se composent d'une contribution annuelle fixe de la Direction cantonale de la santé (Fr. 20'000) et des rentrées pour les analyses extra-cantonales [Fr. 3.00 par test] [...] ».

Stimulé par son mentor Dumermuth, Gitzelmann s'engage alors de toutes ses forces. Des courriers sont adressés à toutes les maternités et sage-femmes indépendantes afin que tous les nouveau-nés soient examinés. Toutes les personnes transmettant des tests ont reçu un tiré à part de l'article paru dans le *Bulletin des médecins suisses* du 22 avril 1970 (15). Dans ce vibrant appel est mentionnée aussi la première analyse coût-bénéfice¹³. Gitzelmann fit de la publicité aussi dans la presse, notamment dans des revues ou magazines comme *An-nabelle* (16) ou *Leben und Glauben*, exactement dans l'édition du 8 mai, Fête des mères (17) !

13 Un cas de PCU détecté coûte Fr. 60'000 pour le dépistage de routine [dans l'hypothèse initiale d'une PCU pour 20'000 nouveau-nés à Fr. 3.00/test], Fr. 50'000 pour 10 ans de régime et frais médicaux et Fr. 20'000 pour le suivi, donc un total de Fr. 130'000. Un cas non détecté occasionne des coûts de Fr. 625'000 pour la prise en charge à vie d'une personne handicapée mentale, plus la perte du produit social (revenu par vie) de Fr. 510'000, donc un total de Fr. 1'135'000. Ce qui signifie que le dépistage d'un patient avec PCU évite à l'état Fr. 1'005'000 de frais – sans compter la détresse humaine. Ces chiffres valent pour l'année 1968 et ont été calculés et publiés par U. Scheidt dans son mémoire de diplôme « Bemühungen um die berufliche Eingliederung des imbezillen Geistesschwachen im Kanton Bern » (Haute école pour le travail social, Berne, octobre 1967). Déjà à l'époque le chroniqueur avait de la peine avec le terme « perte du produit social », une notion qui lors de l'introduction d'ultérieurs paramètres de dépistage, comme la mucoviscidose ou le SCID, n'a par ailleurs jamais été prise en compte dans le calcul coût-bénéfice.

14 Parfois le nombre de nouveau-nés testés dépassait le nombre de nouveau-nés enregistrés officiellement en Suisse, parce que des femmes venaient accoucher en Suisse depuis l'étranger, notamment de France ou d'Italie.

Dans leur courrier du 1er novembre 1967 à la Commission de la Société suisse de génétique humaine, Prader et Gitzelmann dénoncent le taux de tests très bas (~1%) des cantons Argovie et Bâle-Ville, contrairement aux autres cantons. Apparemment le canton d'Argovie ne voulait pas assumer les coûts. Les efforts entrepris pour obtenir la réalisation des tests ont échoué parce qu'on attendait de Zurich que les tests soient facturés individuellement aux parents, ce qui aurait été beaucoup trop compliqué et coûteux sur le plan administratif, alors qu'une facturation aux parturientes par les maternités, comme dans les autres cantons, aurait été une solution très simple. Le canton Bâle-Ville de son côté constituait une curiosité : bien que le Service cantonal de la santé prônât le dépistage, à la maternité on n'avait pas débuté le test parce que le personnel soignant, craignant des « problèmes de responsabilité civile », ne voulait pas faire les prises de sang au talon (renseignement par le Prof. Berger, Clinique de gynécologie et obstétrique Bâle). Les deux obstacles dans les cantons Argovie et Bâle-Ville furent levés grâce à des adaptations administratives et une instruction minutieuse concernant la prise de sang.

Les efforts publicitaires de Gitzelmann furent couronnés de succès : le nombre de nouveau-nés inclus dans le dépistage en Suisse augmenta régulièrement : 4% (1965), 26% (1966), 47% (1967), 71% (1968), 87% (1969), 95% (1970), 97% (1971), 98% (1972), 99% (1973), 99% (1974) et 100% dès 1975 ¹⁴ (cf. aussi tableau 1).

Malgré des courriers répétés aux maternités et sage-femmes dont le laboratoire PCU ne recevait pas de tests, l'hôpital de Poschiavo resta un des derniers bastions résistants. Précisément Poschiavo, ville natale du Prof. Dr Guido Fanconi (1892–1979). Gitzelmann sollicite l'aide de Fanconi, qui le 13 février 1973 écrit une lettre au Dott. Hassler, medico, et à Suor Veronica, Ospedale San Sisto, 7742 Poschiavo : « *Caro Collega Hassler, Cara Suor Veronica // il prof. Gitzelmann mi dice che da un po' di tempo no riceve le analisi del sangue dei neonati di Poschiavo [...] cordialmente saluta, Prof. Fanconi* ». ¹⁵ L'intervention a porté des fruits, comme on avait l'habitude de la part du maître.

L'introduction du dépistage néonatal s'est faite sans base légale, mais était soutenue dans sa phase pionnière par le canton de Zurich. Jusqu'en 2005 l'information aux parents sur le test n'était pas réglementée (cf. p. 12) et était faite par les infirmières ou les sage-femmes, éventuellement par les gynécologues ou pédiatres. Sans vraiment informer sur le test – mais aussi sans inquiéter les parents – les soignants disaient sou-

vent : « *Voilà, on vérifie encore si tout va bien* », et piquaient dare-dare le talon. Nota bene : c'est souvent encore le cas de nos jours, comme le chroniqueur a dû l'apprendre par des mams de sa famille ou des amies, et cela malgré la brochure rédigée en 2005 dans les quatre langues nationales, censée être distribuée à toutes les parturientes (cf. p. 12).

Contrôle qualité

Dès le début le « Laboratoire PCU » participait à un essai inter-laboratoires européen basé en Allemagne (PD Dr, Dr rer. nat. D. Mathias, 21494 Geesthacht), ce qui rendait superflue l'adhésion au contrat de base d'assurance et contrôle qualité (VESKA ¹⁶).¹⁷ Le chroniqueur ne connaît pas les modalités du contrôle qualité du laboratoire bernois.

Avant les coûts étaient assumés soit par les hôpitaux, soit par les parents eux-mêmes. Avec l'introduction de la LAMal le 18 mars 1995 et selon l'Ordonnance du DFI du 29 septembre 1995 sur les prestations dans l'assurance obligatoire des soins en cas de maladie, le test est mentionné dans le catalogue des prestations obligatoires sous la désignation « Test de Guthrie » et indemnisé avec Fr. 30.

Réduction de quatre à deux centres

À l'origine existaient quatre laboratoires : outre les centres de Zurich (Laboratoire PCU de la Clinique pédiatrique, Gitzelmann) et Berne (Laboratoire central de la Croix-Rouge Suisse [CRS], Drs J. Burckhardt et R. Scherz), pendant une courte période aussi deux laboratoires privés, le Laboratoire d'enzymologie à l'Hôpital cantonal St Gall (Dr H. Weber) et le laboratoire du Dr Marc-André Viollier à Bâle. Le laboratoire à St Gall se retira déjà en 1966 pour des raisons économiques, comme Prader l'avait prédit (cf. p. 7). Il s'est avéré que le laboratoire à Bâle releva (dès 1968) plusieurs résultats effectivement pathologiques qui, sans supervision médicale, ne furent transmis que tardivement. C'est ainsi que sont survenus des décès évitables et que des nourrissons furent sévèrement atteints, comme le chroniqueur l'a vécu lorsqu'ils furent hospitalisés à la Clinique pédiatrique. Le 1er juillet 1977 ce laboratoire privé a également interrompu son activité.¹⁸

Depuis cette date et jusqu'en 2005 les deux laboratoires (Croix-Rouge Berne et Clinique pédiatrique Zurich) se sont partagé le dépistage, Berne pour la Suisse sud-ouest, Zurich pour la partie nord-est. Les deux centres utilisaient dans une large mesure les mêmes méthodes.

15 On retrouve dans les écrits de Fanconi souvent Prof. ou prof. en majuscule ou minuscule.

16 Association suisse des établissements hospitaliers

17 Chaque fois que l'enveloppe avec les échantillons de contrôle arrivait depuis l'Allemagne au « Laboratoire Guthrie », se produisait une certaine agitation. Les laborantines dosaient plusieurs fois les échantillons, écartaient les éventuels résultats aberrants pour ensuite établir les moyennes. Le chroniqueur n'a pas réussi à les convaincre que cette façon de faire ne correspondait pas à un contrôle qualité sérieux. Elles essayaient donc de cacher l'arrivée de l'enveloppe depuis l'Allemagne et ne présentaient au chroniqueur que le résultat final pour signature, pour ensuite le retourner au centre de contrôle. On peut toutefois relever qu'elles étaient plus que contentes lorsque les résultats se trouvaient dans ou près de la cible.

18 Auparavant avaient eu lieu des échanges téléphoniques indignés et accusateurs, suivis d'excuses.

Développement de l'offre de dépistage

La phénylalanine et la leucine sont détectées depuis 1965 (test de Guthrie), le galactose (test de Guthrie) dès mi-juillet 1966, la transférase (test de Beutler [18]) et la méthionine (test de Guthrie) dès 1968, la TSH dès le 1er Janvier 1977, la biotinidase dès 1987 en remplacement de la méthionine et la 17-OHP dès 1993 (cf. tableau 1). Il s'est avéré que l'offre n'est pas fixe mais variable. Ainsi certains tests ont été abandonnés à la faveur d'autres. La méthionine pour le dépistage de l'homocystinurie p.ex. a été abandonnée en 1980, après qu'aucun cas n'ait été détecté parmi un million d'échantillons. classique est très rare et d'autre part sa détection basait sur un paramètre indirect, secondaire, c'est à dire l'augmentation de la méthionine, qui dépend de l'apport en protéines. Depuis l'époque pionnière du dépistage l'apport en protéines, qui à l'ère pré-allaitement était de 3-4 g/kg sous forme de préparations à base de lait de vache, a diminué à env. 1.2-2 g/kg grâce aux campagnes en faveur de l'allaitement et à l'introduction de laits adaptés pour nourrissons. Bien que ce n'ait pas été le but de l'opération, par l'augmentation non spécifique de la méthionine ont néanmoins été diagnostiqués à temps cinq enfants avec une intolérance héréditaire au fructose¹⁹, trop tard un enfant avec une tyrosinémie, ainsi que quatre nourrissons avec des hyperméthioninémies idiopathiques et plusieurs nouveau-nés avec différentes formes de troubles hépatiques. Conclusion : l'offre en dépistages doit être constamment vérifiée et adaptée aux conditions existantes. En ce qui concerne l'homocystinurie, la rareté de la maladie et les conditions alimentaires changées – mais aussi le résultat incertain du traitement – justifiaient le fait de ne plus dépister cette maladie. De plus le taux de rappel à cause de troubles hépatiques non-spécifiques était inacceptable. Aujourd'hui la maladie se trouve, grâce aux meilleurs moyens thérapeutiques et à la possibilité de doser l'homocystéine directement, de nouveau sur la liste des favoris à inclure dans le DN (cf. p. 23).

Hypothyroïdie

Le 1er janvier 1977 la PD Dr Ruth Illig (1924-2017) introduisit le dépistage de l'hypothyroïdie ; les Bernois dans son sillage le 1er avril 1977. Auparavant Illig réalisa une étude de faisabilité, soutenue par le Fonds National Suisse, démontrant qu'il est possible de mettre en évidence la thyroestimuline (TSH) par radio-immunologie dans du sang séché sur un papier filtre. Contrairement à de nombreux autres centres, surtout aux USA, Illig ne chercha pas la diminution de la thyroxine mais l'augmentation secondaire de la TSH, l'indicateur le plus sensible d'un trouble de la fonction thyroïdienne (19).²⁰ La fréquence de l'hypothyroïdie primaire en Suisse, environ 1 : 3600 nouveau-nés, et son traitement simple avec un comprimé de thyroxine par jour, en font un cas d'école d'une maladie mondialement dépistée et traitée avec succès.

Déficit en biotinidase

Lors de la séance du 7 mars 1986 les experts du dépistage néonatal²¹ ont décidé à l'unanimité de renoncer au dépistage de la leucinose (MSUD), la maladie étant rare et ses formes sévères généralement symptomatiques dès les premiers jours de vie ; par ailleurs tous les onze nouveau-nés atteints avaient été suspectés voire diagnostiqués cliniquement et chimiquement avant l'obtention du test de Guthrie positif. De plus le traitement de cette maladie insidieuse s'est avéré tout sauf satisfaisant, plusieurs parmi les enfants diagnostiqués décédèrent plus tard lors d'une crise métabolique ou sont sévèrement retardés (cf. la réintroduction de la leucine par SM/SM dès 2014, p. 15). Sur initiative de la Dre Regula Baumgartner²² (*1936, pédiatre à Bâle) a été introduit, à la place de la leucinose, le dépistage du déficit en biotinidase. En outre le prélèvement sanguin de routine fut avancé du cinquième au quatrième jour. Le courrier mentionnat les trois changements décidés le 7 mars 1986 fut adressé le 13 mars 1986 aux professeurs P.E. Ferrier (1928-2014, Genève), E. Gautier (1923-2006, Lausanne), E. Gugler (1930-2022, Berne), A. Prader (Zurich) et G. Stalder (Bâle) ; ces changements entrèrent en vigueur le 1er janvier 1987.

19 À la fin des années 1960 et au début des années 1970 ces nouveau-nés tombaient malades parce qu'ils étaient nourris, dès les premiers jours de vie, avec des laits non-adaptés, contenant du saccharose et/ou du fructose.

20 Ne sont pas décelés par le dépistage avec la TSH les enfants avec les formes beaucoup plus rares d'hypothyroïdie, occasionnées par un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire ainsi que le déficit en TBG et les troubles de la synthèse hormonale associés.

21 PD Dr C. Bachmann (1942-2022), Berne; Dr R. Baumgartner, Bâle; Prof. R. Bütler, Berne; Prof. J. P. Colombo (*1932), Berne; Prof. R. Gitzelmann, Zurich; Prof. N. Herschkowitz, Berne; M. R. Scherz, Berne; PD Dr B. Steinmann, Zurich; Prof. U. Wiesmann (*1935), Berne; Prof. K. Zuppinger (1934-1994), Berne.

22 Mère de Matthias Baumgartner.

Syndrome adrénogénital (SAG)

De grands débats a suscité l'introduction du dépistage du SAG, le chroniqueur s'en rappelle très clairement. Déjà lors de la conférence ad hoc du 7 mars 1986 à Berne – juste après la réunion d'experts (cf. p 9) – la grande majorité des 16 participants ²³ décida que le dépistage du SAG en Suisse n'était actuellement pas opportun mais que l'étude de terrain du Prof. Dr Milo Zachmann devait être poursuivie, en suggérant que les pédiatres et médecins de famille intègrent le SAG dans leur diagnostic différentiel et le diagnostiquent précocement d'après les symptômes cliniques.²⁴ Cette décision est précisée dans l'article paru dans *Paediatrica* (20).

Partisans et adversaires se sont battus violemment. Des objections puristes de la part des adversaires (mots-clés : « clinical awareness », logistique, analyse coût-bénéfice) et arguments quelque peu émotifs des partisans se tenaient la balance. Lors de la conférence de consensus du 11 février 1992 la requête Zachmann/Torresani a été reportée avec dix voix contre deux. Le 21 janvier 1993 Zachmann adressa au groupe d'experts la description d'un travail à publier. Dans le cadre de cette étude pilote ont été décelés à Zurich et Berne de mars 1990 à mars 1992 neuf cas de SAG sur 100'000 tests effectués, avec un taux de rappel de 0.2%, très bas parce-que les valeurs normales tenaient compte de l'âge gestationnel (21). Cette étude convainquit aussi deux éminents sceptiques parmi les endocrinologues (Pierre Claude Sizonenko et Eric Girardin, *1949) ainsi qu'Andrea Prader, qui écrivit le 29 janvier 1993 : « *Cher Milo [Zachmann], ... [...] Comme tu te souviens, initialement je considérais ce dépistage superflu. Les expériences et vos progrès de ces dernières trois années, ainsi que des discussions [...] m'ont entre-temps persuadé de l'utilité de ce dépistage. J'ai donc passé de Saül à Paul [...].* »

D'après la lettre du 7 juin 1993 adressée à tous les membres du comité d'experts avec les documents de Zachmann, l'introduction du dépistage SAG exigerait une adaptation, nécessaire depuis longtemps, du prix de Fr. 19.50 à Fr. 25.00, avec le risque de provoquer une réaction négative. D'après le conseiller national Dr Hugo Wick (pédiatre à Bâle, CN PDC 1983-1987 et 1991-1995) « *La prise en charge par la Confédération n'aurait actuellement que peu de chances, les raisons étant bien connues : menace de*

faillite des finances fédérales – à moins de créer les bases légales pour la mise en œuvre ; d'autre part l'élaboration d'une loi nécessiterait des années. » Lors du vote de la commission d'experts le 8 juin 1993 le dépistage du SAG fut enfin accepté, de justesse avec un nombre considérable de votes opposés ²⁵ et d'importantes réserves concernant la logistique et l'analyse coût-bénéfice d'une partie des membres ayant voté oui. Les membres du comité de la SSP et les directeurs des Cliniques pédiatriques A de Suisse ont accepté le dépistage du SAG lors de la réunion du 14 juin 1993, en exigeant également une analyse coût-bénéfice. Une telle analyse n'a jamais été réalisée, l'augmentation nécessaire de la rémunération de Fr. 19.50 à Fr. 25.00 entra quand-même en vigueur le 1er septembre 1993 et le dépistage du SAG fut implémenté (cf. tableau 1).

Screening-Authority

Le dépistage néonatal a été introduit et mis en œuvre par des médecins et scientifiques pendant exactement 30 ans sans lois, ordonnances ou mesures de coordination entre les cantons et la Confédération. Les experts du dépistage néonatal, les spécialistes du métabolisme et les endocrinologues ²⁶ étaient autonomes et coordonnés par Gitzelmann.

Afin d'éviter des querelles au sein du groupe de spécialistes mais aussi pour mettre un terme à l'utilisation abusive de tests de Guthrie pour des études locales (parfois avec des idées abstruses, «autistiques et indisciplinées»), Gitzelmann écrivit, au nom du groupe d'experts, le 6 juillet 1995 aux 5 directeurs médicaux des cliniques universitaires André Calame (1939–2004), Andreas Fanconi (1928-2022), Eduard Gugler, Urs Schaad (*1945), Susanne Suter (*1943), avec copie au président de la Société suisse de pédiatrie (SSP) Luc Paunier (*1931). Dans ce courrier il propose que les cinq directeurs médicaux soient préalablement informés en tant que Screening-Authority et décident d'éventuels changements du programme. Le comité de la SSP salua ce transfert des compétences concernant l'introduction de nouveaux paramètres de dépistage de la conférence de consensus aux directeurs médicaux des cliniques universitaires ; Bachmann fut ensuite nommé intermédiaire entre ces derniers et les experts.

23 Claude Bachmann, J. J. Burckhardt, Jean-Paul Colombo, Gabriel Duc (1932–2021), J. Girard (*1935), Norbert Herschkowitz (1929–2019), Jean-Marie Matthieu (*1940), Richard Gitzelmann, R. Scherz, Pierre C. Sizonenko (*1932), Beat Steinmann, Toni Torresani (*1948), Hugo Wick (*1935), Ulrich Wiesmann, Milo Zachmann (1936–2002), Klaus Zuppinger.

24 Le diagnostic clinique du SAG chez les garçons sans syndrome de perte de sel n'est par contre guère possible.

25 D'après un sceptique le taux de rappel de 0.20% à partir d'un petit nombre d'échantillons aurait une dispersion large avec un intervalle de confiance (IC 95%) de 0.17% à 0.23%.

26 Claude Bachmann, Kurt Baerlocher (*1935), Regula Baumgartner, J. J. Burckhardt, Jean-Paul Colombo, Gabriel Duc, Jean-Marie Matthieu, Norbert Herschkowitz (1929–2019), Pierre C. Sizonenko, Beat Steinmann, Toni Torresani, Hugo Wick, Ulrich Wiesmann, Milo Zachmann.

Figure 4. Orateurs du
« Symposium dépistage
néonatal – options – stra-
tégie – éthique », dans
l'auditoire de la Clinique
pédiatrique universitaire
Zurich le 8 février 2001.



Du test de Guthrie à la spectrométrie de masse en tandem – un changement de paradigme analytique

Tout diagnostic présumé par le DN classique doit être analysé dans un autre laboratoire avec une méthode diagnostique indépendante. Les toutes nouvelles techniques d'analyse, comme la spectrométrie de masse en tandem (SM/SM), ont apporté une amélioration significative du diagnostic post-symptomatique, avec une grande sensibilité, spécificité et économie. Il s'est avéré que cette technique est adaptée aussi au diagnostic présymptomatique du DN. Le grand avantage de la SM/SM dans le DN est de pouvoir saisir plusieurs paramètres comme la phénylalanine, la méthionine, la leucine etc. en un seul cycle d'analyse, alors qu'avant pour chaque élément à analyser était nécessaire un test d'inhibition microbiologique spécifique (cf. légende de la figure 3) – d'où le terme « changement de paradigme ».

Afin de discuter l'introduction de la SM/SM en tant que méthode de dépistage, le 8 février 2001 le PD Dr Andrea Superti-Furga (*1959) et le chroniqueur organisèrent à la Clinique pédiatrique universitaire Zurich un symposium « *Dépistage néonatal – possibilités – stratégie – éthique* » (figure 4) : en résumé on peut dire que les critères pour les nouvelles maladies à dépister restent les mêmes (cf. p. 4). Notamment l'évolution spontanée de la maladie doit être bien connue et le traitement doit avoir un effet clinique prouvé (diminution de la morbidité et mortalité), surtout s'il débute pendant la phase préclinique. L'introduction de nouvelles maladies dans le programme de dépistage doit répondre à des règles strictes, avec une évaluation minutieuse du bénéfice et du coût au sens le plus large ; en outre l'introduction d'un nouveau paramètre ne doit en aucun cas compromettre le dépistage établi.

Avec l'établissement de la SM/SM et en raison des nouvelles bases légales (OFSP, ASSM ²⁷, CCE ²⁸), l'introduction de nouveaux paramètres de dépistage devenait de plus en plus contraignante – contrairement à la période pionnière de 1965 à 1995. En substance la demande de Bachmann et Brian Fowler (*1946) au Dr Michel Vallotton (*1933, président de la CCE) était donc formulée ainsi : Le groupe des « Swiss Centers for Inborn Errors of Metabolism » et le Collège des médecins chefs des Cliniques pédiatriques A seraient d'accord sur le fait qu'on devrait introduire en Suisse le dépistage de la PCU et du déficit en MCAD ²⁹ par SM/SM, en le limitant néanmoins, pour des considérations éthiques, à ces deux paramètres. Pour éviter que d'autres maladies, ne correspondant pas aux critères de dépistage, soient diagnostiquées par SM/SM, toutes les données brutes seront conservées en respectant strictement la politique de confidentialité et cachées par une sorte de « rideau ». Si plus tard un enfant devait souffrir ou décéder d'une maladie inexpliquée, le rideau pourrait être levé et les données dévoilées (cf. aussi p. 19).

Le 22 octobre 2004 ce point a été mis à l'ordre du jour d'un comité restreint du CCE ³⁰. Ce groupe de travail a décidé qu'après une phase pilote prometteuse :

1. le dépistage de phénylalanine et MCAD était souhaitable,
2. qu'il était permis de masquer, selon les principes éthiques et le droit de ne pas savoir, les données de métabolites dont les maladies ne satisfont pas les critères de dépistage
3. une brochure d'information devait être rédigée en allemand, français, italien et romanche (figure 5).³¹ (Depuis 2011 une nouvelle brochure est disponible en 13 langues sur le site <https://www.neoscreening.ch/de/downloads/>.)

Fin 2004 Matthias Baumgartner et Toni Torresani adressèrent une demande à l'OFSP afin que le déficit en MCAD soit intégré dans la liste des maladies détectées par le DN (article 12, lettre b OPAS, entrée en vigueur 1er janvier 2005). Deux ans plus tard ont été soumises les bases de calcul des coûts pour toutes les analyses, avec la demande d'augmenter au 1er janvier 2007 de CHF 30 à CHF 40 le prix du DN, inchangé depuis 1996 (selon la Liste des analyses, cf. aussi tableau 1).

27 Académie Suisse des Sciences Médicales

28 Commission Centrale d'Éthique de l'ASSM

29 En plus de la phénylalanine on dosait la tyrosine afin d'obtenir le quotient phe/tyr, un indicateur supplémentaire qui améliorait le diagnostic de la PCU, sans que la tyrosine elle-même n'apparaisse.

30 Composé des Prof. Christian Kind (*1949, président), Dr Nicole Bürki (gynécologue), Dr Margrit Leuthold (secrétaire générale ISFM) et lic. iur. Michelle Salathé (collaboratrice scientifique au secrétariat général ASSM, Bâle).

31 Le Dr W. Pletscher (*1945), membre de la Commission cantonale d'éthique, écrit le 23 novembre 2006 au chroniqueur : « Mes compliments pour les brochures d'information très réussies! Elles sont si bien faites, du point de vue texte et visuel, qu'on les lit avec plaisir. »

Figure 5. Couverture de la brochure pour parents dans les quatre langues nationales, années 2006-2011. ^{31a} On peut télécharger la nouvelle brochure sous <https://www.neoscreening.ch/de/downloads/>.



Le dépistage néonatal en Suisse

Déjà pendant l'été 2004 à Zurich et dès le 1er janvier 2005 au laboratoire à Berne, le DN a été élargi à la détection par SM/SM du trouble de l'oxydation des acides gras à chaîne moyenne dû au déficit en MCAD (medium chain acyl-CoA dehydrogenase) et de la phénylalanine à la place du vénérable test de Guthrie. Pendant cette phase existaient à la Clinique pédiatrique Zurich d'une part le laboratoire hightech de Torresani pour les acides aminés, l'acylcarnitine, la TSH et la 17-OHP, et d'autre part le « Laboratoire PCU » traditionnel situé dans l'ancien bâtiment en briques (figure 6) du Département du métabolisme, à l'activité plutôt bon enfant, pour la détection du galactose et des deux enzymes transférase et biotinidase.³²

Après de longues tractations à nouveau très émotionnelles, le 1er décembre 2005 le dépistage pour toute la Suisse a été centralisé à Zurich. Dans une lettre adressée à toutes et tous les expéditeurs de tests de Guthrie, les présidents de plusieurs sociétés professionnelles avaient préalablement donné un avis favorable sur la centralisation à Zurich.³³ Ce courrier, accompagné d'une lettre du 15 mars 2005 signée par T. Torresani (directeur technique du laboratoire de dépistage) et le chroniqueur (directeur médical du laboratoire de dépistage), fut republié dans *Paediatrica* (22,23) et fit grand bruit à Berne. Suivit une réplique très émotive de la part du Service de transfusion CRS Berne en août 2005, signée par Fritz Stettler (président du conseil d'administration), Peter Pfäffli (président de la direction) et le Dr Christoph Niederhauser (directeur du laboratoire diagnostique, membre de la direction) (24). Du côté de « Zurich » on renonça à une duplique.

31a Photo de Christoph Steinmann (*1975, lic. phil., fils cadet du chroniqueur), faite le 25 mars 2005 : Zoé (*1998), ses enfants Lou (*2003) et Gioia (*2005, à tout juste 16 jours) ; avec l'autorisation des trois enfants et des parents.

32 En Mai 2007 les deux laboratoires du dépistage néonatal ont été réunis dans le laboratoire des hormones protéiques de Torresani.

33 Les signataires étaient les Prof. Dr Wolfgang Holzgreve (*1955, président de la Société suisse de gynécologie et obstétrique), Prof. Dr Hans-Ulrich Bucher (*1948, président de la Société suisse de néonatalogie), Dr Pierre Klauser (*1952, président de la Société suisse de pédiatrie), Prof. Dr Eugen Schönle (*1950, président de la Société suisse d'endocrinologie et diabétologie pédiatriques) et Prof. Dr B. Fowler (président du Swiss Group for Inborn Errors of Metabolism).



Figure 6. Richard Gitzelmann, Victor A. McKusick ^{33a} (1921–2008) et le chroniqueur devant le bâtiment en brique (anciennement la lingerie) où se trouvait le « Laboratoire PCU » et le Département du métabolisme, le 27 avril 1990, à la veille de la remise du doctorat honorifique de l'Université Zurich à McKusick.

La concentration des deux laboratoires se fit par étapes dès le 1er avril 2005 et sans incidents au niveau organisationnel. La plupart des appareils d'analyse du laboratoire de Berne ont été repris, s'agissant du même type que ceux utilisés à Zurich. Pour la centralisation a été décisif le fait que

1. le centre de Zurich était équipé de deux SM/SM (un appareil de routine et un appareil back-up pour la maintenance),
2. les spécialistes avec expérience clinique se trouvaient dans le même établissement et pouvaient intervenir rapidement en cas de besoin ³⁴, enfin
3. le nombre de plus de 50'000 échantillons par année était considéré optimal au niveau international.

Par sa compétence et son sens diplomatique Bachmann a su convaincre la SSP de cette solution. La variante d'un centre à Berne a été écartée, celui-ci n'étant pas rattaché à une clinique et le concept de deux centres n'était tout simplement pas défendable financièrement. Ainsi fut créé le « Centre suisse de dépistage néonatal » avec Toni Torresani en tant que directeur technique ³⁵ et le chroniqueur ³⁶ en tant que directeur médical.

33a Prof. Dr, généticien au Johns Hopkins Hospital, Baltimore, USA, et auteur du catalogue génétique « Mendelian Inheritance in Man » (3). Le chroniqueur a passé deux années stimulantes en tant que Clinical Fellow in Medical Genetics dans la Moore Clinic chez VAM, notre sobriquet pour McKusick.

34 Pour être justes, il faut préciser que depuis l'Hôpital de l'Île Jean-Marc Nuoffer a encadré le laboratoire de dépistage néonatal CRS en tant que conseiller médical de 2002 jusqu'à sa dissolution en 2005.

35 Jusqu'en 2013, suivi du PD Dr sc. nat. Ralph Fingerhut jusqu'en 2020 et depuis de la Dsre sc. nat. Susanna Sluka (*1984).

36 Le Prof. Dr Matthias Baumgartner sera son successeur dès le 1er septembre 2008.

Élargissement de l'offre des dépistages

En tant que commission nationale non officielle pour le dépistage des maladies métaboliques,³⁷ les membres du SGIEM (Swiss Group for Inborn Errors of Metabolism) étaient de l'avis qu'un élargissement du programme de dépistage était en principe possible. Du point de vue logistique on envisage les possibilités suivantes : inclusion par étapes de métabolites à dépister, exclusion ou réintroduction de métabolites, et cela selon la méthodologie la plus récente. À condition cependant que l'élargissement du dépistage ne compromette le DN traditionnel. D'après les expériences de centres à l'étranger, le nombre prévisible de nouveau-nés avec d'autres maladies métaboliques doublerait, le nombre de nouveau-nés avec une maladie endocrinologique resterait cependant constant (cf. aussi tableau 1).

Mucoviscidose

Bien que l'intégration de la mucoviscidose dans le programme de dépistage ait été un sujet récurrent, jusqu'à il y a 15 ans n'existait aucune étude contrôlée démontrant une évolution favorable de la maladie chez les patients dépistés précocement par DN comparé aux patients dont la mucoviscidose a été diagnostiquée suite à des symptômes. Cela a changé ces dernières années : plusieurs études montrent que suite à un diagnostic précoce l'alimentation, la croissance et le développement cérébral s'améliorent, que les maladies et les séjours hospitaliers sont moins fréquents et que le temps de souffrance jusqu'au diagnostic est raccourci, ce qui permet aussi une planification adéquate de la vie de famille. On reconnut aussi les avantages économiques. Vu la plus longue espérance de vie et la meilleure qualité de vie des nourrissons dépistés ainsi que la fréquence de la mucoviscidose (~ 1 : 3000), l'inclusion de tous les nouveau-nés dans le programme de dépistage apparaît souhaitable. (Lien pour information : <https://www.neoscreening.ch/de/downloads/>)

Après une phase de planification de quatre ans, le projet pilote « Dépistage néonatal de la mucoviscidose en Suisse » a été accepté le 1er novembre 2010 par l'OFSP, a débuté le 1er janvier 2011 ; le dépistage est financé depuis le 1er janvier 2013 par la LAMal (augmentation de CHF 40 à CHF 45) et « toléré » à durée déterminée jusqu'au 31 décembre 2018. Cette période de tolérance a été levée le 1er janvier 2019 et la mucoviscidose fait depuis partie intégrante du programme de dépistage de routine. Lors de cette demande a dû être prise en considération pour la

première fois la Loi fédérale sur l'analyse génétique humaine adoptée en 2007 (LAHG ; <https://www.fedlex.admin.ch/eli/fga/2018/1351/de>). La LAHG règle aussi les dépistages (LAHG, chapitre 12), dont le représentant le plus éminent et le DN. La LAHG prévoit en outre qu'avant une autorisation, l'OFSP doit consulter la GFAGH³⁸ et la CNE³⁹ (LAHG, art.12 al.3). En tant que membre de la GFAGH depuis 2007, Matthias Baumgartner a contribué à l'élaboration des critères d'évaluation des concepts de dépistage, appliqués par la suite pour la première fois lors de la demande pour la mucoviscidose⁴⁰ (cf. Rapport d'évaluation « 5 ans de dépistage néonatal de la mucoviscidose – rapport 2017 (en allemand) » [25]).

Acidurie glutarique type 1

Le DN pour l'acidurie glutarique type 1 (GA-1) est l'outil adéquat permettant d'offrir à un très petit nombre de patients une nette amélioration du pronostic neurologique, sans encourir des effets indésirables significatifs. Le traitement réduit ou évite aux patients diagnostiqués avant l'apparition de symptômes ou à un stade précoce, les lésions des ganglions basaux entraînant des troubles moteurs dystoniques ; il abaisse aussi la morbidité et la mortalité (<https://www.neoscreening.ch/de/downloads/>). Le test utilisé pour le diagnostic de la GA-1 consiste à mettre en évidence une concentration élevée de glutarylcarnitine. La glutarylcarnitine est dépistée dans le même cycle d'analyse par SM/SM que le déficit en MCAD, sans investissement supplémentaire. Depuis le 1er novembre 2014 et pendant deux ans était en cours le projet pilote ; l'analyse fait maintenant partie du DN de routine⁴¹ (cf. rapport d'évaluation 2020 « 5 ans de dépistage néonatal de l'acidurie glutarique type 1 et de la maladie des urines à odeur de sirop d'érable (MSUD) – rapport 2020 (en allemand) » [25]).

Maladie du sirop d'érable (MSUD)

Le dépistage de nourrissons avec une MSUD par le test de Guthrie se faisait déjà dans les années 1965 à 1986. Pendant cette période n'ont été détecté que onze nourrissons avec une MSUD sur 1 569 456 tests, le diagnostic étant suspecté cliniquement voire même prouvé pour tous avant la réception du test de Guthrie, prélevé à cette époque le 6ème ou 7ème jour (cf. p. 9). Cela correspondait à une fréquence de 1 : 143 000 de la cohorte relative en Suisse.

37 D'après le procès-verbal du 5 janvier 2007 : K. Baerlocher, M. Baumgartner (procès-verbal), B. Fiege (*1973), N. Blau, L. Bonafé, O. Boulat, B. Fowler (présidence), L. Kern, J.M. Nuoffer (*1964), P. Paesold (*1968), B. Steinmann, B. Thöny (*1958), B. Wermuth (*1945), L. Kasyan (*1975, médecin invitée d'Arménie).

38 Commission fédérale extraparlamentaire pour l'analyse génétique humaine (CFAGH)

39 Commission nationale d'éthique dans le domaine de la médecine humaine

40 Responsables étaient les PD Dr Jürg Barben (*1960, président du Swiss Working Group for Cystic Fibrosis, St Gall), Dr phil. Toni Torresani, Prof. Dr Martin H. Schöni (1949–2019), Prof. Dr phil. Sabina Gallati (*1952) et Prof. Dr Matthias Baumgartner ainsi que la Taskforce dépistage néonatal de la mucoviscidose en Suisse.

41 Responsables pour la demande et les formalités étaient Matthias R. Baumgartner, Johannes Häberle, Toni Torresani, Ralph Fingerhut et le Swiss Group of Inborn Errors of Metabolism (PD Dr Luisa Bonafé (*1970) et PD Dr Diana Ballhausen (*1972), CHUV, Lausanne, Dr Ilse Kern, HUG, Genève, Dr Jean-Marc Nuoffer et Dr Matthias Gautschi (*1970), Hôpital de l'Île Berne, PD Dr Martina Huemer (*1963) et Prof. Brian Fowler (président), UKBB, Bâle.)

Le test diagnostique pour la MSUD consiste à mettre en évidence une concentration élevée de leucine ainsi que l'*al-lo-isoleucine*, normalement absente ; il est effectué par SM/SM sans investissement supplémentaire dans le même cycle d'analyse que la phénylalanine. Depuis le 1er novembre 2014 était en cours le projet pilote, l'analyse étant maintenant intégrée au DN de routine ⁴² (<https://www.neoscreening.ch/de/downloads/>) (cf. Rapport d'évaluation 2020 « 5 ans de dépistage néonatal de la glutaracidurie du type 1 et de la maladie du sirop d'érable (MSUD) – rapport 2020 »[25]).

DICS (déficits immunitaires combinés sévères) et agammaglobulinémie (lymphopénie T sévère)

Les experts ⁴³ ont soumis la demande pour le DN de ce groupe de maladies le 11 décembre 2015 ; elle a été acceptée après plusieurs révisions trois ans plus tard.

Depuis le 1er janvier 2019 les deux groupes de maladies génétiques hétérogènes sont inclus dans le programme de DN et remboursés par la LAMal (augmentation de CHF 45 à CHF 54), avec pour objectif le dépistage précoce, par un test simple et rapide, de maladies congénitales (primaires) du système immunitaire potentiellement mortelles et de permettre un traitement curatif par transplantation de cellules souches. La réponse de l'OFSP du 7 janvier 2019 stipule que le DN pour les DICS est limité dans le temps et doit être réévalué au terme de cinq ans (lien pour information : <https://www.neoscreening.ch/de/downloads/>).

Prélèvement du test de Guthrie

Pendant les années 1965 à 1986 le test de Guthrie était effectué le 6ème jour de vie, éventuellement déjà le 5ème, environ une à une heure et demie après la deuxième ou troisième tétée. Dès 1986 le prélèvement a été avancé du 5ème au 4ème et dès 2006 au 3ème jour de vie, c.à.d. plus âgé que 72 heures et moins que 96 heures. En raison des rentrées à domicile précoces, dues aux DRG ⁴⁴, depuis 2014 doivent être indiquées aussi l'heure de naissance et l'heure à laquelle le test a été effectué (<https://www.neoscreening.ch/de/screening-information/>).

Instructions pour le prélèvement du test de Guthrie

Après désinfection avec de l'alcool pur, la première goutte de sang est nettoyée avec une compresse sans désinfectant et les cercles sur le papier-filtre remplis avec les gouttes de sang suivantes. Il faut éviter les désinfectants à base d'iode (cave : dépistage de l'hypothyroïdie) et le pansement EMLA préalable (génère des artefacts au SM/SM). On veille également à ce que la carte ne soit pas contaminée par du lait ou de la

poudre contenant du lactose, utilisée pour les soins du nombril. Les enzymes gal-1-P-uridylyltransférase et biotinidase étant facilement inactivés par la chaleur, surtout en été avec un taux d'humidité élevé de l'air, les cartes doivent être séchées à température ambiante et pas sur le chauffage ou à l'aide d'un sèche-cheveux – une fausse alerte est sinon programmée. On ne doit pas non plus utiliser des anticoagulants comme l'ED-TA, l'héparine etc. (cf. lien : <https://www.neoscreening.ch/fr/screening-information/>).

Ne sont analysées que les cartes intactes, avec les données personnelles du nouveau-né et autres indications démographiques ainsi que son sang séché, n'ayant pas été séparées et recollées avec un ruban adhésif. ⁴⁵

Envoi et analyse des tests de Guthrie

Les expéditeurs des tests de Guthrie sont encouragés à nous les envoyer le plus rapidement possible. Le centre de dépistage travaille tous les jours où le courrier est distribué. Des 16 laboratoires (techniciennes en analyses biomédicales) avec un total de 1090 équivalents temps plein (ETP), six ou sept sont responsables du DN (600-700 ETP) et une ou deux du laboratoire d'endocrinologie et du métabolisme, en se relayant dans leurs tâches. Les samedis normaux elles sont généralement deux, les samedis fériés, p.ex. après le Vendredi saint, elles sont trois à temps plein.

Méthodologie et confirmation du diagnostic actuelles

Toutes les analyses immunologiques pour TSH, 17-OHP et TIR ainsi que les analyses enzymatiques pour biotinidase, galactose et GALT sont actuellement effectués selon Diagnostics (Trivitron's Labsystems Diagnostics Oy) (<https://www.labsystemsdx.com/products/newborn-screening>) sur des appareils *Newborn Screening Automate NS2400* (<https://www.labsystemsdx.com/products/newborn-screening/instrument/newborn-screening-automate-ns2400>) ; les acides aminés et les acylcarnitines sont dosés avec les deux appareils SM/SM *Shimadzu 8050* (<https://www.shimadzu.de/lcms-8050-triple-quadrupole-ms>) et *Shimadzu 8060* (<https://www.shimadzu.de/lcms-8060-triple-quadrupole-ms>) alors que les TREC et KREC pour le dépistage du DICS sont analysés par génétique moléculaire sur un appareil *QuantStudio-Realtime-PCR*. La confirmation du diagnostic est faite par analyse mutationnelle des gènes concernés à l'aide de la plateforme de séquençage custom-made *MiSeq Sequencer* (Illumina, https://www.kispi.uzh.ch/de/zuweiser/labormedizin-zpl/stoffwechsel/Documents/Stoffwechsel_Genetik.pdf), suivie du séquençage de Sanger (26).

⁴² Responsables pour la demande et les formalités étaient Johannes Häberle, Matthias R. Baumgartner, Toni Torresani, Ralph Fingerhut et le Swiss Group of Inborn Errors of Metabolism (PD Dr Luisa Bonafé et PD Dr Diana Ballhausen, CHUV, Lausanne, Dr Ilse Kern, HUG, Genève, Dr Jean-Marc Nuoffer et Dr Matthias Gautschi, Hôpital de l'Île Berne, PD Dr Martina Huemer et Prof. Brian Fowler (président), UKBB, Bâle.)

⁴³ Janine Reichenbach (*1971), Matthias R. Baumgartner, Hulya Ozsahin (*1961), Susanna Sluka, Ralph Fingerhut.

⁴⁴ « Diagnosis Related Groups » est le système de rémunération forfaitaire des prestations hospitalières.

⁴⁵ Dans un cas avec deux cartes de Guthrie « réparées » a été diagnostiquée une hypothyroïdie ; la répétition du test avec deux cartes intactes montra que le trouble endocrinologique concernait l'autre nouveau-né.

En présence d'un test positif sont avertis les centres du métabolisme, d'endocrinologie, de la mucoviscidose et d'immunologie concernés, le cas échéant aussi les centres de conseil génétique (cf. annexe).

Phénylcétonurie

L'augmentation de la phénylalanine, dosée avant par le test de Guthrie et maintenant par SM/SM, indique une PCU. La confirmation se fait par l'analyse des acides aminés plasmatiques. Pour différencier la PCU des hyperphénylalaninémies atypiques, depuis 1980 sont dosés les cofacteurs (biopéridine, BH₄) de la phénylalanine hydroxylase (PAH) ; depuis 2000 on procède en plus, pour différencier aussi de la variante rare DNAJC12-HPA, à l'analyse des mutations du gène *PAH* (3).

Maladie du sirop d'érable (MSUD, leucinoase)

Lorsqu'on détecte par SM/SM un taux élevé des acides aminés à chaîne ramifiée leucine/isoleucine et valine ainsi que l'*allo*-isoleucine en tant qu'analyse de deuxième niveau, le diagnostic présumé est validé par l'analyse des acides aminés (leucine, isoleucine, valine et le marqueur spécifique *allo*-isoleucine) plasmatiques et la mise en évidence des acides organiques spécifiques dans l'urine. Le diagnostic est définitivement confirmé par l'analyse des mutations dans les gènes *BCKDHA*, *BCKDHB* ou *DBT* (pour le taux de rappels, la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives négatives et positives cf. [25]).

Galactosémie

L'absence de réaction au test enzymatique de Beutler-Baluda associée à un taux de galactose élevé indique une galactosémie. Si le test est faussement négatif, p.ex. parce que mal emballé, surtout pendant la saison chaude et humide, s'avère utile le Clinitest qui prouve l'absence de galactose dans l'urine.⁴⁶ Le diagnostic doit être confirmé par la preuve enzymatique de l'absence de galactose-1-phosphate uridylyltransférase et l'augmentation de galactose-1-phosphate dans les érythrocytes. Chez les nourrissons avec une combinaison de la variante Duarte avec la mutation classique (D/G) l'activité est de 25%. On examine de routine également les parents porteurs, par test enzymatique et depuis peu aussi par la recherche de mutations du gène *GALT*.

Lors d'un déficit en galactose-kinase le galactose est nettement augmenté (en fonction de l'alimentation), le test de Beutler normal et le gal-1-phosphate érythrocytaire à peine mesurable ; la confirmation se fait par l'absence d'activité de la galactokinase dans les érythrocytes et la mise en évidence de la mutation du gène *GALK*.

Le déficit en UDP-gal-4-épimérase se caractérise par une augmentation modérée du galactose, le test de Beutler et le Clinitest étant négatifs. Le diagnostic est confirmé par l'activité

enzymatique absente/diminuée et l'augmentation de gal-1-P érythrocytaire. La confirmation définitive est apportée par l'examen génétique moléculaire du gène *GALE*.

Homocystinurie

Le taux élevé (non spécifique) de la méthionine au test de Guthrie peut indiquer une homocystinurie ; le test a été abandonnée en 1986 (cf. p. 9) mais est de nouveau sur la liste des tests souhaités (cf. p. 23).

Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie dépistée par une TSH élevée est confirmée par l'augmentation de la TSH et la diminution de la thyroxine 4 (FT₄) et la tri-jodothyronine 3 (FT₃) libres dans le plasma.

Biotinidase

Un test de dépistage positif doit être confirmé par un dosage enzymatique quantitatif dans le plasma ou par l'analyse de mutation du gène *BTBD*.

Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD)

Le déficit en MCAD est évoqué suite à l'augmentation de C8-carnitine au SM/SM et corroboré par une augmentation moindre en C6-carnitine, C10-carnitine et C10:1-carnitine. Le diagnostic est confirmé par des taux élevés d'acylcarnitines à chaîne moyenne et de leurs métabolites (acides organiques urinaires) et prouvé par l'analyse de mutation du gène *ACADM*.

Syndrome adrénogénital

En présence de 17-OHP augmentée le diagnostic est précisé en dosant les stéroïdes spécifiques par SM/SM. Dans plus de 90% des cas il s'agit d'un déficit en 21-hydroxylase, confirmé par l'analyse génétique moléculaire des 10 mutations les plus fréquentes du gène *CYP21A2*.

Mucoviscidose

Cette maladie est évoquée lorsque le taux de trypsinogène immunoréactif (IRT) est élevé, par la mise en évidence de mutations dans les 18 gènes les plus fréquents chez les enfants nés en Suisse, et définitivement prouvée par le test de la sueur à l'âge de trois mois, plus complexe, qui est le standard or. Si ce dernier s'avère négatif, les parents sont informés de la possibilité d'être porteurs⁴⁷ (pour le taux de rappel, la sensibilité, spécificité et valeur prédictive négative et positive cf. [25]).

46 Depuis que les personnes diabétiques ne vérifient plus leur dosage d'insuline à l'aide du Clinitest (Ames) urinaire, on ne l'obtient plus dans les pharmacies. Il est par contre utilisé par les marchands de fruits et les vigneron et se trouve sur internet.

47 Cela peut occasionnellement se heurter à des résistances en raison de la protection de la personnalité, du rejet de culpabilité et du droit de ne pas savoir.

Acidurie glutarique type 1

L'acidurie glutarique type 1 est détectée par la mise en évidence de glutarylcarnitine (C5DC, ou C5DC/Cx) par SM/SM, confirmée par un taux urinaire élevé d'acide 3-hydroxyglutarique (et acide glutarique) et prouvée par l'analyse génétique moléculaire du gène *GCDH* (pour le taux de rappel, la sensibilité, spécificité et valeur prédictive négative et positive cf. [25]).

DICS (déficits immunitaires combinés sévères) et agammaglobulinémie (lymphopénie T sévère)

Les nouveau-nés atteints sont dépistés par un taux réduit de TREC (T-cell Receptor Excision Circles) et KREC (Kappa-deleting Recombination Excision Circles) dans l'analyse PCR quantitative combinée TREC/KREC, qui a une sensibilité >95% et une spécificité >99%, avec un taux de rappel de 0.14%. La confirmation se fait au moyen de différents marqueurs immunologiques. En cas de résultat positif le Centre d'immunologie pédiatrique de la Clinique pédiatrique universitaire Zurich est informé et l'enfant et ses parents sont immédiatement convoqués pour un examen clinique et pour préciser le diagnostic.

« Rester attentifs à la clinique ! »

Si malgré un test de dépistage négatif le tableau clinique d'un nourrisson ou petit enfant évoque une des maladies dépistées, l'analyse doit être répétée.

Le cas d'un enfant de huit mois, survenu en 1982, était exemplaire. Lorsqu'il fut hospitalisé pour une tonsillectomie à l'Hôpital Triemli, le Prof. Sergio Rampini (1925-2005), médecin-chef du service de pédiatrie, remarqua un léger retard du développement. Le test de Guthrie fut répété et s'avéra positif pour la PCU. Les investigations pour savoir comment ce test avait été raté ne donnèrent aucun éclairage : le taux de phénylalanine dans le sang séché sur la carte originale archivée, envoyée avec le prélèvement fait le 5ème jour de vie, s'est avéré normal à plusieurs reprises. L'explication biologique d'une phénylalanine normale à la naissance et qui n'aurait augmenté que plus tard, est improbable ; la possibilité que le sang d'un seul enfant ait été apposé sur deux cartes Guthrie avec un nom différent ne se laisse pas vérifier.

Un deuxième cas soi-disant « raté » est celui d'un nourrisson avec une acidurie glutarique type 1, au développement normal jusqu'à ce qu'à l'âge de 9 mois il fut admis à l'hôpital avec une crise d'encéphalopathie sévère, déclenchée par une gastroentérite à rotavirus. L'explication est biologique : cet enfant *low-excreter* – les cellules avec ces mutations particulières ne sécrètent que très peu de métabolites de l'acide glutarique, qui ne sont donc pas décelés par SM/SM – aurait pu être dépisté pendant la période néonatale par le séquençage de l'exome entier (WES) en tant qu'analyse de deuxième niveau. D'autres cas ratés ne sont pas venus à notre connaissance. Malgré sa rareté, un résultat de dépistage négatif ne dispense pas de chercher les maladies dépistées lorsque des symptômes cliniques les évoquent.

Rappels

Résultat normal : pas de retour lorsque le résultat est normal.

Résultat suspect : lorsqu'il s'agit d'une anomalie discrète, ne nécessitant qu'un simple contrôle et que le nouveau-né est cliniquement normal et encore à la maternité, les laborantines du centre du dépistage demandent aux soignants un deuxième test. Si l'enfant est déjà à domicile, le médecin du centre de dépistage contacte sans délai le futur médecin traitant pour qu'il procède au test de contrôle, si nécessaire avec les explications utiles à l'intention des parents.

Résultat pathologique : le médecin du centre de dépistage (de permanence 24 heures sur 24) informe sans délai le médecin responsable du service de néonatalogie ou le médecin traitant, transmet les instructions pour la confirmation du diagnostic ou recommande l'hospitalisation urgente dans un centre pédiatrique pour les investigations spécifiques et la mise en place du traitement. Dans le cas où le nouveau-né est à domicile et n'a pas encore de médecin traitant ou que celui-ci n'est pas atteignable, l'information des parents est faite par le médecin du centre de dépistage, qui ne doit pas seulement avoir les compétences de spécialiste mais aussi l'expérience de la situation psychologiquement délicate.

L'accompagnement des parents entre rappel et diagnostic définitif ou exclusion d'une maladie congénitale peut s'avérer, selon le trouble suspecté, extrêmement délicat. Même si la transmission des données entre centre de dépistage, personnel de la maternité, pédiatre assurant le suivi et clinique pédiatrique ou centre pédiatrique tertiaire est optimal, on doit veiller à ce que les premiers entretiens aient lieu en présence d'une collègue qui dispose de toutes les informations nécessaires et entretient une relation de confiance avec les parents. Le médecin de permanence (24 heures sur 24) appelle donc les parents directement ou adresse l'enfant et ses parents au référent local du réseau des centres métaboliques, qui est en mesure de répondre aux questions des parents et de réduire ainsi autant que possible leurs angoisses.

Contrôle qualité

Un contrôle qualité interne a lieu quotidiennement pour chaque série d'analyses. De plus le laboratoire participe régulièrement à des contrôles qualité externes (Autorité sanitaire américaine CDC ⁴⁸; quatre fois par année) (27), incluant tous les paramètres du DN.

L'inspection par Swissmedic du 25 mai 2018 (no de référence 2018-124) n'a constaté que des défauts mineurs, formulés à l'adresse de la direction du laboratoire de dépistage le 19 juin 2018 et qui ont été corrigés le 31 juillet 2018.

Problèmes éthiques

Consentement éclairé

La décision d'inclure leur enfant dans le dépistage néonatal appartient à la mère ou aux parents. Ils décident de l'exécution du dépistage avec l'entier des paramètres, donc d'un paquet global sans la possibilité d'exclure certains paramètres. Un tel choix « à la carte » nécessiterait une logistique considérable et occasionnerait des coûts inacceptables.

L'article 5 al. 1 LAGH exige le consentement éclairé pour toutes les analyses génétiques, y compris les dépistages de masse. Ce consentement ne doit pas, selon l'article 18 al. 3, être donné nécessairement par écrit lorsqu'il s'agit d'un dépistage. Afin de ne pas compromettre l'acceptation très élevée des dépistages (càd. du DN) et la saisie de 100% des nouveau-nés en Suisse, la brochure « Dépistage Néonatal Suisse » de la Clinique pédiatrique universitaire Zurich, adressée à toutes les maternités et sage-femmes et distribuée aux parturientes/accouchées, informe sur le dépistage. On peut télécharger cette brochure dans 13 langues (www.neoscreening.ch).

Acceptation et refus du test

Le test est facultatif, personne ne peut y être obligé – par respect du droit de ne pas savoir. L'expérience de longues années du chroniqueur et de son successeur Matthias Baumgartner montre qu'en Suisse le test est refusé environ cinq à dix fois par année. Les sage-femmes adressent la carte vide, signée par les parents et munie de leur adresse et numéro de téléphone, au centre de dépistage. Les réponses aux questions du directeur médical du Centre de dépistage néonatal suisse concernant les raisons du refus sont toujours les mêmes : « *Ces maladies sont tellement rares !* » Le chroniqueur avait l'habitude de demander, si les parents jouent au loto – la chance d'y gagner est moindre que le risque d'avoir un enfant atteint. Une autre objection : « *Personne dans la famille n'a une maladie héréditaire !* » La réponse : toute maladie autosomique récessive repose sur une hérédité cachée. Ou bien : « *Nous ne voulons pas faire mal à notre enfant !* » – Il vaut mieux ne devoir piquer qu'une fois ! Très fréquente est aussi l'objection : « *Nous en assumons la responsabilité !* » – On pourrait argumenter que plus tard l'enfant retardé pourrait faire des reproches à ses parents, à condition qu'il en soit encore capable. Le chroniqueur ne s'est jamais laissé aller à une réponse aussi drastique. Une autre fois un père a refusé de signer la carte Guthrie en arguant qu'il n'existait pas de loi relative – ce en quoi le juriste qu'il était avait raison. Certains éthiciens considèrent néanmoins que le fait de ne pas tester le nouveau-né est une négligence voire un mauvais traitement et sont de l'avis qu'il faut le signaler. On peut néanmoins mentionner qu'il est possible de faire changer d'avis à environ la moitié des « objecteurs » ; le chroniqueur adressait les parents ayant souvent des convictions homéopathiques à une pédiatre formée en médecine classique et en homéopathie – presque toujours avec succès !

Suspicion de maladie congénitale après le dépistage

Lorsque le tableau clinique d'un nourrisson ou petit enfant suggère une des maladies dépistées malgré le résultat négatif du DN, le test doit être répété. Si une maladie au diagnostic incertain se manifestant plus tard ou la mort subite d'un enfant évoquent à la pédiatre ou au médecin de famille une maladie métabolique, il est possible, en contactant l'expert de service au centre de dépistage, de lever le rideau mentionné.⁴⁹ Les données brutes existantes mais voilées pendant le processus de dépistage peuvent ainsi être consultées ; elles se transforment donc en une intervention diagnostique déjà réalisée (cf. aussi p. 12), rapidement disponible sans entraves bureaucratiques par courriel, facturée en tant qu'analyse SM/SM⁵⁰. Depuis 2007 on estime qu'on recourt à 200 à 400 levées de l'insu par année, permettant chaque année d'identifier deux ou trois enfants atteints d'une maladie métabolique : à ce jour, entre autres, quatre enfants avec un déficit en cobalamine-C, un avec une acidémie isovalérique, un avec un déficit en VLCAD et un avec un déficit en LCHAD.⁵¹

Conservation des cartes de test

Après la retraite de Gitzelmann, le chroniqueur a décidé de conserver, à partir du 1er avril 1997, durablement tous les tests reçus. Les cartons pour le DN comprennent deux parties, une en papier filtre avec le sang séché, l'autre avec les données démographiques du nouveau-né. Les deux parties sont séparées par une perforation et chacune est munie d'un numéro de laboratoire. À la fin du processus de dépistage les deux parties sont coupées et conservées séparément : la moitié biologique avec le sang séché est conservée pour au moins dix ans dans un local spécial, sécurisé, sec et frais, en dehors de la Clinique pédiatrique ; la moitié démographique est détruite après 5 ans.

Réutilisation du matériel biologique

La pédiatre ou le médecin traitant peuvent à tout moment demander des analyses complémentaires à partir du sang séché, p.ex. pour confirmer une infection intra-utérine à CMV ou VIH. Cela implique l'autorisation des parents, qui reste chez le médecin traitant ou peut être demandée, en cas de doute, par le laboratoire de dépistage.

Les échantillons de sang restants peuvent être utilisés sans restriction pour valider une nouvelle méthode de mesure d'un paramètre déjà inclus dans le dépistage de routine ; ceci à la condition que le résultat de l'analyse ne puisse en aucun cas être attribué à un nouveau-né donné (28).

48 Centers for Disease Control and Prevention ; <https://www.cdc.gov>

49 À la clinique pédiatrique Zurich on parle de «Entblindung», levée de l'aveugle.

50 Selon le tarif CHF 200.-.

51 Malgré des demandes répétées le directeur technique retraité Ralph Fingerhut n'a malheureusement pas transmis au centre de dépistage la liste complète des levées de l'insu.

Conservation à long terme

Des projets pilote où l'anonymisation complète des échantillons n'est pas possible ou ne peut pas être garantie pour une raison ou une autre, doivent être préalablement soumis à la Commission d'éthique. Les demandes pour l'utilisation des échantillons de sang restants venant de l'extérieur doivent être adressées par écrit, avec une description détaillée de l'étude, au directeur médical du Dépistage néonatal suisse. Cette demande est ensuite soumise à la Commission d'éthique et la décision est prise en fonction de son évaluation (28).

Rapports annuels de Dépistage Néonatal Suisse

Les rapports annuels en allemand, français et italien sont adressés à toutes les maternités et sage-femmes et publiés dans *Paediatrica*, *Soins infirmiers* et *Obstetrica*. Les rapports annuels dès 2011 peuvent également être consultés sur le site <https://www.neoscreening.ch/de/downloads/>.

Évolution des coûts

Les bases légales pour la rémunération du DN sont établies dans l'article 26 LAMal (prestation obligatoire dans le cadre de mesures préventives communément recommandées, comparables aux vaccinations de routine pendant l'enfance) et les ordonnances OAMal relatives, article 33, let. d et articles 53 et 54 ainsi qu'OPAS article 12, let. e.

Le tableau 1 montre dans quelles années (colonne 1) quels paramètres de dépistage (colonne 2) ont été introduits (+) ou abandonnés (-), les coûts nominaux (colonne 3) et les coûts indexés (colonne 4) par test : malgré un élargissement conséquent de l'offre, les coûts des tests ont bien quintuplé entre 1965 et 2020, mais n'ont que doublé depuis 1989. La colonne 5 montre le développement des coûts totaux de la santé par personne et année et la colonne 6 le rapport entre les coûts du dépistage et les coûts totaux de la santé par personne et année : la part des coûts de dépistage ne change que très peu d'une année à l'autre et représente environ 0.5%. La part des coûts de dépistage en % des coûts globaux du système de santé publique (colonne 9) se situe entre 0.0050% et 0.0065%. Le dépistage est donc tout sauf un générateur de coûts !⁵²

Tableau 1. Développement de l'offre du dépistage néonatal comparé aux coûts de la santé : 1965 à 2020.

Année	Offre de dépistage [+ introduction – abandon]	Coûts nominaux par test en CHF	Coûts indexés Par test en CHF (§)	Coûts de la santé par personne et année en CHF (§§)	Coûts du dépistage par test en % des coûts de la santé par personne et année (§§)	Nombre de nouveau-nés testés depuis 1975: 100 % recensés	Coût nominal du dépistage CHF	Coûts du dépistage en % des coûts de la santé globaux
1965	+ Phe + Leu	3.00	11.00	516	0.58	(4721)	(14'163)	
1966	+ Gal	3.00	10.00	588	0.51	(28'704)	(86'112)	
1968	+ Met + Transférase	3.00	9.00	720	0.42	(72'368)	(217'104)	
1972		5.00	13.00	1140	0.44	(89'356)	(446'780)	
1975		6.00	12.00	1680	0.36	78'724	472'344	0.0044
1977	+ Hypothyroïdie	11.00	22.00	1824	0.60	73'691	810'601	0.0070
1981	– Met	11.00	18.00	2484	0.44	76'594	842'534	0.0052
1987	+ Biotinidase – Leu	16.50	24.80	2916	0.57	77'910	1'285'515	0.0068
1989		19.50	26.80	3720	0.52	82'498	1'608'711	0.0064
1993	+ SAG	25.00	29.00	4788	0.52	85'439	2'135'975	0.0064
1996		30.00	33.00	5316	0.56	83'957	2'518'710	0.0067
2005	+ MCAD	30.00	31.00	6984	0.42	76'129	2'283'870	0.0043
2007		40.00	41.00	7284	0.55	77'259	3'090'360	0.0056
2011	+ Mucoviscidose	40.00	39.00	8124	0.49	83'198	3'327'920	0.0052
2013		45.00	45.00	8544	0.52	85'527	3'848'715	0.0056
2015	+ GA-1 + Leu	45.00	45.00	8976	0.50	88'333	3'974'985	0.0053
2018		45.50	45.50	9420	0.48	88'549	4'028'980	0.0050
2019	+ SCID	54.00	54.00	9576	0.56	88'774	4'793'796	0.0058
2020		54.00	54.00	N/A	N/A	88'717	4'790'718	N/A

§ Renchérissment selon le prix à la consommation pour l'année 2020: <https://lik-app.bfs.admin.ch/de/lik/rechner?periodType=Jahresdurchschnitt&start=01.1965&ende=01.2020&basis=AUTO&betrag=3>

§§ Nouveau calcul depuis 2010. Rétropolation sur la base du taux de croissance pour les années 1960-2009, d'après: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/querschnittsthemem/wohlfahrtsmessung/alle-indikatoren/gesellschaft/gesundheitsausgaben.assetdetail.14840802.html>

État des données: 31.3.2021; les données des années antérieures peuvent être modifiées, en raison d'un retard dans la disponibilité des données ou de l'amélioration des rétropolations. Source: OFS – Coûts et financement de la santé publique © BFS 2020. Renseignements: Office fédéral de la statistique (OFS), Section Service de santé, santé@ofs.admin.ch, Tél. 058 46 3 67 00

Résultats en Suisse – 1965 à 2020

Le nombre d'enfants malades identifiés grâce au dépistage néonatal depuis 1965 jusqu'à 2020 compris est résumé dans le tableau 2.

Quelques remarques à propos des différentes maladies dépistées :

Phénylcétonurie (PCU) et autres hyperphénylalaninémies (HPA). Le groupe des HPA est hétérogène et comprend d'une part les enfants avec une PCU classique, donc un taux élevé de phénylalanine, nécessitant une réduction stricte des protéines naturelles et leur substitution avec un mélange d'acides aminés exempt de phénylalanine. D'autre part sont incluses dans ce groupe des formes plus bénignes (HPA) qui n'exigent qu'une restriction modérée des protéines naturelles pour obtenir le taux sanguin de phénylalanine souhaité. Les enfants avec une augmentation discrète du taux de phénylalanine, situé encore dans la limite thérapeutique, sont actuellement inclus dans la statistique ; il n'est par contre pas clair si par le passé cela a été le cas de manière conséquente tant à Zurich qu'à Berne. Font également partie des HPA des troubles rares du métabolisme de la biotéridine, au traitement complexe.

Galactosémie, déficit en galactokinase et déficit en UDP-gal-4-épipimérase. La galactosémie est rare et exige l'exclusion stricte de tout aliment contenant du galactose ; la variante mixte Duarte de la transférase et le déficit en UDP-gal-4-épipimérase ne nécessitent, selon l'activité résiduelle ou l'augmentation du galactose-1-phosphate érythrocytaire, aucune ou qu'une restriction modérée des produits laitiers. Le déficit en galactokinase est une rareté absolue (cf. note en bas du tableau 2).

Hypothyroïdie primaire. Chez les enfants avec une hypothyroïdie primaire on suspend, à l'âge de deux ans à titre d'essai, la substitution de la thyroxine pendant quatre semaines. Si la TSH reste normale, il s'agit d'une forme passagère de l'hypothyroïdie, dont la fréquence est d'environ 20%.⁵³

Déficit en biotinidase (complet ou partiel). Si l'activité résiduelle est en dessous de 10%, on parle de déficit complet, si elle se situe entre 10% et 30% de déficit partiel. Le rapport entre déficit complet et partiel est d'environ 1 : 2. Aux nourrissons avec un déficit complet on administre un comprimé de 10 mg de biotine par jour, alors qu'aux nourrissons avec un déficit partiel on prescrit par mesure de sécurité la demi-dose.

Syndrome adrénogénital (SAG). La forme la plus fréquente de SAG est due à une activité réduite de la 21-hydroxylase. Ce n'est que cette forme de SAG qui est détectée par le dépistage néonatal. L'activité résiduelle dans la forme classique est de 10%, pour la forme non classique elle se situe, selon la variante, entre 20% et 50%. Cette dernière n'est que partiellement détectée par le DN. Les enfants avec la forme classique nécessitent une dose quotidienne d'hydrocortisone (substitution du cortisol ; 12-15 mg/m²/jour en trois doses) et de fludrocortisone (substitution de l'aldostérone ; 0.1-0.2 mg/jour), alors que les enfants avec la forme non classique ne nécessitent que la substitution par hydrocortisone (en général 10-12 mg/m²/jour en trois doses).

Déficit en MCAD. Le déficit en MCAD est relativement fréquent et est généralement diagnostiqué avant l'apparition des premiers symptômes. Rarement peuvent néanmoins survenir des décès néonataux, avant l'obtention du résultat du dépistage. Le traitement consiste essentiellement à éviter des périodes de jeûne prolongé dans le contexte de maladies banales comme une gastroentérite ou une virose respiratoire. On remet un carnet d'urgence et les parents sont invités à consulter, lors d'une maladie infectieuse intercurrente, sans tarder le centre métabolique le plus proche. En outre les enfants reçoivent une substitution en carnitine.

52 Le chroniqueur doit ces chiffres à son fils Dr oec. publ. Lukas Steinmann (*1971).

53 La part élevée d'hypothyroïdie transitoire dans le canton de Zurich a plusieurs raisons et dépend du seuil bas de la TSH (>15 mU/l) et du petit poids de naissance (29).

Tableau 2. Nombre d'enfants malades détectés par le dépistage néonatal de 1965 à 2020.

Maladies	Nombre d'analyses	Nombre d'enfants identifiés	Incidence : moyenne et (CI 95 %)
Phénylcétonurie (PCU) & autres hyperphénylalaninémies (HPA) ¹	4 408 126	559	~ 1 : 7900 (1 : 7260–8570)
Galactosémie / déficit en galactokinase / déficit en UDP-gal-4-épimérase ²	4 239 493	100	~ 1 : 42 400 (1 : 34 860–51 660)
Hypothyroïdie primaire	3 554 821	1001	~ 1 : 3600 (1 : 3340–3780)
Déficit en biotinidase (total & partiel)	2 819 457	146	~ 1 : 19 300 (1 : 16 420–22 710)
Syndrome adrénogénital (SAG)	2 395 794	227	~ 1 : 10 600 (1 : 9270–12 020)
Déficit en MCAD	1 337 881	111	~ 1 : 12 100 (1 : 10 010–14 530)
Mucoviscidose	873 273	284	~ 1 : 3100 (1 : 2740–3450)
Maladie du sirop d'érable (MSUD)	2 115 499	12	~ 1 : 176 300 (1 : 100 850–308 170)
Acidurie glutarique type 1 (AG-1)	546 019	4	~ 1 : 136 500 (1 : 53 080–351 030)
DICS (lymphopénie B sévère) & agammaglobulinémie	177 491	9	~ 1 : 19 700 (1 : 10 380–37 480)
Total des maladies		2 453	~ 1 : 960 (1 : 170–5440)

¹ Dues à des mutations du gène PHA et à différents défauts du métabolisme de la biophtérine.

² Dans les rapports annuels 1965 à 2008 ces trois maladies sont mentionnées séparément. Parmi les 3 062 349 nouveau-nés dépistés pour le galactose ont été détectés 55 avec une galactosémie (fréquence 1 : 55 679), 21 avec un déficit en UDP-gal-4-épimérase (1 : 145 826) et 3 avec un déficit en galactokinase (1 : 1 020 783).

Mucoviscidose. En Suisse existent huit centres pédiatriques pour la mucoviscidose (cf. annexe) ainsi qu'un centre de prise en charge régional au Tessin. Les directeurs sont informés personnellement des résultats de dépistage positifs dans leur région. Ils contactent ensuite les parents en les convoquant pour des investigations plus approfondies. Si le test à la sueur est positif, on analyse le gène *CFTR* par génétique moléculaire, la famille reçoit toutes les informations utiles sur la mucoviscidose et l'enfant est pris en charge selon les recommandations.

Maladie du sirop d'érable (MSUD). Lorsque sont détectés un taux élevé de leucine et la présence d'*allo*-isoleucine, l'institution où se trouve l'enfant et les parents sont immédiatement contactés afin de le transférer aussi rapidement que possible dans un des trois Centres de coordination du réseau métabolique suisse (Berne, Lausanne, Zurich). On y débute immédiatement le traitement spécifique, en confirmant ou infirmant en parallèle le diagnostic supposé. Le traitement consiste en un régime pauvre en protéines et ses précurseurs leucine, isoleucine et valine, supplémentation avec des acides aminés essentiels ainsi que des mesures d'urgence (notamment en présence d'un état catabolique). On établit en outre un carnet d'urgence et les parents sont invités à consulter, lors d'une maladie infectieuse intercurrente, sans tarder le centre métabolique le plus proche. Les patients qui bénéficient d'un traitement d'urgence et à long terme adéquats, peuvent actuellement se développer normalement.

Acidurie glutarique type 1. La prise en charge consiste en un régime pauvre en lysine avec supplémentation en carnitine et traitement d'urgence, notamment lors de maladies infectieuses. On établit un carnet d'urgence et les parents sont invités à consulter, même lors d'une maladie infectieuse intercurrente bénigne, sans tarder le centre métabolique le plus proche. Les patients bénéficiant de traitements de base et d'urgence adéquats ne développent que rarement (5%) une dystonie. Par contre des écarts du traitement de base mènent chez 44% des patients et des écarts du traitement d'urgence chez 100% des patients à une dystonie (30).

DICS (déficits immunitaires combinés sévères) et agammaglobulinémie (lymphopénie B sévère). Dès qu'un résultat TREC en dessous de la limite (TREC <10) est connu, on procède à une isolation protectrice. On vérifie le statut CMV et VIH de la mère (IgG et IgM au cours du dernier trimestre) ou l'on procède à des analyses sérologiques en urgence. Jusqu'à l'obtention du résultat définitif des analyses de la part du laboratoire d'immunologie ainsi que des résultats sérologiques, le bébé ne sera pas allaité afin d'éviter une éventuelle transmission du CMV. Les nourrissons avec un DICS confirmé ne seront pas allaités.

Si les cellules T sont indétectables ou leur nombre diminué, l'Institut de médecine génétique effectue un whole exome sequencing (WES) afin d'identifier la mutation sous-jacente. Pour l'analyse initiale on se base sur un panel de mutations de DICS ainsi que de lymphopénies T et B connues dans la littérature actuelle. Les résultats sont disponibles dans les deux à trois semaines. Si le DICS se confirme, on procède aussi rapidement que possible à une transplantation de cellules souches à la Clinique pédiatrique Zurich.

Comparaison avec d'autres pays

Globalement on peut affirmer qu'il y a autant de programmes de dépistage qu'il y a de pays – parfois avec des différences même à l'intérieur d'un pays. En Suisse l'offre est actuellement limitée aux maladies mentionnées dans la liste. Les progrès thérapeutiques font que les demandes de diagnostic précoce augmentent aussi pour la tyrosinémie, l'homocystinurie, l'amyotrophie spinale (AMS)⁵⁴, les maladies lysosomales etc. Pour certaines maladies pouvant être saisies déjà actuellement avec le dépistage élargi par SM/SM ou pour de nombreuses maladies lysosomales, la fiabilité et l'objectif du dépistage ne sont pas suffisamment éclaircis. Il faut également obtenir une meilleure différenciation des variantes bénignes, ne nécessitant pas de traitement (31).

Les pays voisins dépistent en outre, selon le pays en question, les défauts du métabolisme de la carnitine (CPT-I, CPT-II, CACT), la citrullinémie type I, l'acidurie argininosuccinique, différentes formes d'homocystinurie, l'acidémie isovalérique, l'acidurie méthylmalonique et propionique ainsi que le déficit en ICHAD et VLCAD. Des renseignements sur l'offre de dépistage en Allemagne, Autriche, Italie, France, Espagne, Royaume Uni, Brésil se trouvent sur le site <https://www.neoscreening.ch/fr/links/>.

Les USA recommandent actuellement le dépistage néonatal pour 34 maladies héréditaires (« core disorders ») ; le nombre est néanmoins très variable d'un état à l'autre, allant jusqu'à 61 maladies avec 26 « secondary disorders » (cf. <https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/index.html>) (32,33).

54 Les demandes pour ces trois maladies sont en préparation.

Avenir du dépistage néonatal

55 ans se sont écoulés depuis l'introduction en 1965 du vénérable « Test de Guthrie » à Zurich, relayé 40 ans plus tard (2005) par la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) – un énorme progrès ! Mais quelle sera la suite ? Est-ce que le dépistage par l'analyse de routine du génome de tous les nouveau-nés nous fera progresser ?

Grâce à la meilleure qualité de la SM/SM on obtient une sensibilité de 99.0% et une spécificité de 99.8% (34), ce qui minimise sensiblement les problèmes psychologiques dus aux résultats faux positifs. Cette étude montre par contre aussi que la sensibilité et la spécificité du dépistage néonatal par WES (whole exome sequencing) voire WGS (whole genome sequencing) sont nettement moindres. Ce n'est pas surprenant, puisque l'analyse biochimique par SM/SM de métabolites augmentés base sur un défaut fonctionnel à l'intérieur d'une cascade métabolique, indépendamment d'éventuelles mutations dans différents gènes (35). En tant que deuxième tri le WES augmente par contre nettement la sensibilité et la spécificité. Sont également en développement des méthodes chromatographiques pour différencier des métabolites et des substances contaminantes ne pouvant être séparées par SM/SM, comme c'était p.ex. le cas pour les antibiotiques contenant l'acide pivalique et pour l'isovalérylcarnitine (36).

Mais aussi réjouissants que soient ces résultats – le succès d'un programme de dépistage néonatal n'est démontré que lorsque des études de suivi pédiatriques minutieuses, tenant compte des réalités sociales, culturelles et éthiques, démontrent une qualité de vie réellement améliorée des patients dépistés. Un accompagnement scientifique des programmes et l'adaptation des procédés aux résultats observés sont donc indispensables (31). Cela exige un travail d'équipe sans faille depuis le diagnostic jusqu'au suivi de l'évolution à long terme. Essentielles sont une bonne communication et la volonté de partager les connaissances et les expériences entre chercheurs, collaborateurs des laboratoires, sage-femmes, pédiatres et médecins de famille se trouvant en première ligne ainsi que responsables cliniques et de la santé publique au second plan.

Il en va de même de la prise en charge des patients suite au diagnostic, qui ne réussit qu'en équipe. Que la conduite soit assumée par un cabinet médical ou une clinique dépend des conditions locales. Essentiel est l'engagement et la disponibilité, pendant des années, de tous les professionnels impliqués, le diagnostic étant posé à un moment psychologiquement critique pour le développement de l'enfant. Outre des connaissances médicales cela exige du doigté psychologique et surtout la volonté de l'équipe interdisciplinaire de rester dans le coup – pour le bien de l'enfant et de sa famille !

Remerciements

Le chroniqueur remercie toutes les personnes mentionnées pour leur contribution à la mise en place, à la gestion actuelle et au développement futur du Dépistage néonatal suisse, Toni Torresani pour la lecture critique des détails techniques et logistiques, son collègue Rudolf Schlaepfer pour la traduction minutieuse et élégante, son ami et collègue pédiatre Arnold Bächler pour les discussions stimulantes et bien sûr sa femme Lydia Zeller Steinmann pour la relecture attentive et son vif intérêt à l'élaboration de la chronique, de janvier à mai 2021, pendant le confinement dû à la pandémie Sars-CoV-2.

Références

- Hoffmann G et al. (hg.) Pädiatrie. Springer Reference Medizin. Springer Berlin, Heidelberg (2020).
- Saudubray J-M et al. (hg). Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment, 7th ed., Springer Berlin, 2021.
- Online Mendelian Inheritance in Man: <https://www.omim.org/>.
- PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.
- GeneReviews at GeneTests: www.genetests.org.
- Wilson JMG, Jungner G: Principles and Practice of Screening for Disease. WHO papers No 34. 1968. Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37650>.
- Dobrow MJ et al. Consolidated principles for screening based on a systematic review and consensus process. CMAJ 2018; 190: E422–E429.
- Følling A. Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure im Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezillität. Hoppe-Seylers Zeitschr. für Phys Chemie 1934; 227: 169–176.
- Centerwall SA, Centerwall WR. The discovery of phenylketonuria: The story of a young couple, two retarded children, and a scientist. Pediatrics 2000; 105: 89–103.
- Penrose L, Quastel JH. Metabolic studies in phenylketonuria. Biochem J 31; 266–274.
- Bickel H et al. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. Lancet 1953; 265: 812–813.
- Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. Pediatrics 1963; 32: 338–343.
- Guthrie R. The origin of newborn screening. Screening 1992; 1: 5–15.
- Gitzelmann R. Hereditary galactokinase deficiency, a newly recognized cause of juvenile cataracts. Pediat. Res. 1967; 1: 14–23.
- Büttler R et al. Der Kampf gegen den metabolischen Schwachsinn – Ergebnisse und Kosten-Nutzenanalyse. Schweizerische Ärztezeitung 1970; 51: 460–463.
- Gitzelmann R. Vermeidbarer Schwachsinn. Annabelle 1972; 32: 59–62.
- Gitzelmann R. Reihenuntersuchungen an Neugeborenen zur Auffindung vererbter Stoffwechselkrankheiten. Leben und Glauben 1966; 51: 22–23.
- Beutler E, Baluda MC. A simple spot screening test for galactosemia. J Lab Clin Med. 1966; 68:137–141.
- Illig R et al. Early detection of neonatal hypothyroidism by serial TSH determination in dried blood. Six months experience with a reliable, efficient, and inexpensive method. Helv Paediatr Acta 1977; 32: 289–297.
- Gitzelmann R. Neugeborenen-Screening in der Schweiz: Soll das Adrenogenitale Syndrom miteinbezogen werden? Paediatrica 1991; 2: 17–18.
- Torresani T et al. Improving the efficacy of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia by adjusting the cut-off level of 17 -hydroxyprogesterone to gestational age. Screening 1994; 3: 77–84.
- Holzgreve W et al. Konzentration des Neugeborenen-Screenings in der Schweiz auf ein Zentrum. Paediatrica 2005; 16: 49–50.
- Torresani T, Steinmann B. Konzentration des Neugeborenen-Screenings in Zürich. Paediatrica 2005;16: 51.
- Stettler F et al. Stellungnahme zur beabsichtigten Konzentration des Neugeborenen-Screenings in Zürich. Paediatrica 2005; 16: 60.
- Bundesamt für Gesundheit BAG. Genetische Reihenuntersuchungen. Berichte Reihenuntersuchungen: «5 Jahre Neugeborenen-Screening Zystische Fibrose – Bericht 2017» und «5 Jahre Neugeborenen-Screening Glutarazidurie Typ-I und Ahornsirupkrankheit – Bericht 2020» <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesetze-und-bewilligungen/gesuche-bewilligungen/gesuche-bewilligungen-bereich-genetische-untersuchungen/genetische-reihenuntersuchungen.html>.
- Gramer G et al. Leitlinie 027-021. Konfirmationsdiagnostik bei Verdacht auf angeborene Stoffwechselkrankheiten aus dem Neugeborenen-Screening. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-021_S1_Konfirmationsdiagnostik-Stoffwechselkrankheiten-Neugeborenen-Screening_2020-05.pdf.
- U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Environmental Health, Division of Laboratory Sciences: «Newborn Screening Quality Assurance Program 2019 Annual Summary Report», Volume 37. https://www.cdc.gov/labstandards/pdf/nsqap/NSQAP_Annual_Summary_2019-508.pdf.
- Rittmann V, Salathé M: Biobanken: Richtlinien zum Schutz der Spender und der Forscher/Übergangsregelungen für Biobanken bis zum Inkrafttreten des neuen Humanforschungsgesetzes / Biobanken: Gewinn, Aufbewahrung und Nutzung von menschlichem biologischem Material. Schweizerische Ärztezeitung 2006; 87:1021–1029.
- Gmür S, Konrad D, Fingerhut R. Prevalence of transient hypothyroidism in children diagnosed with congenital hypothyroidism between 2000 and 2016, in Bearbeitung.
- Heringer J et al. Use of guidelines improves the neurological outcome in glutaric aciduria type I. Ann Neurol 2010; 68: 743–752.
- Santer R et al. Neugeborenen-Screening. In: Pädiatrie, Hoffmann G et al (hg). Springer Reference Medizin. Springer Berlin, Heidelberg 2020, 125–134.
- Burke W et al. Genetic Screening. Epidemiol Rev 2011; 33:148–164.
- Sun A et al. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism: overview and outcomes. Adv Pediatr 2012; 59: 209–245.
- Adhikari AN et al. The role of exome sequencing in newborn screening for inborn errors of metabolism, Nature Medicine 2020; 26:1392–1397.
- Morava E et al. Newborn screening: To WES or not to WES, that is the question. J Inherit Metab Dis 2020; 4: 904–905.
- Deutsches Ärzteblatt: Falsch-positives Neugeborenen-Screening auf Isovalerialanazidämie nach Anwendung von Pivmecillinam in der Schwangerschaft. 2019; 116: A440–441.

Appendice

Réseau maladies métaboliques nord-est

Centre coordinateur : Clinique pédiatrique universitaire

Zurich, et les cliniques pédiatriques associées :

- Clinique pédiatrique universitaire des deux Bâle (UKBB)
- Hôpital pédiatrique de Suisse orientale St Gall
- Clinique pédiatrique Lucerne
- Clinique pédiatrique Aarau
- Clinique pédiatrique Coire
- Clinique pédiatrique Münsterlingen
- Clinique pédiatrique Winterthur
- EOC, Ospedale San Giovanni, Bellinzona

Réseau maladies métaboliques sud-ouest

Centres coordinateurs : Cliniques pédiatriques universitaires

Hôpital de l'Île **Berne** et CHUV **Lausanne**, et les cliniques pédiatriques associées :

- Clinique pédiatrique universitaire HUG Genève
- Clinique pédiatrique Sion
- Hôpital Pourtalès, Neuchâtel
- Clinique pédiatrique Wildermeth, Bienne
- Clinique pédiatrique Fribourg
- Clinique pédiatrique Morges

Liste des centres pour la mucoviscidose (CF)

- Centre CF Hôpital cantonal Aarau
- Centre CF Clinique pédiatrique universitaire des deux Bâle
- Centre CF Hôpital de l'Île Berne
- Unité de pneumologie pédiatrique, Hôpital Universitaire Genève
- Consultation de mucoviscidose pédiatrique, CHUV Lausanne
- Centre CF Hôpital cantonal Lucerne
- Centre CF Lugano
- Centre CF Hôpital pédiatrique de Suisse orientale St Gall
- Centre CF Clinique pédiatrique universitaire Zurich

Centres d'endocrinologie

- Clinique pédiatrique Aarau
- Clinique pédiatrique universitaire des deux Bâle
- Clinique pédiatrique Bellinzona
- Clinique pédiatrique universitaire Berne
- Clinique pédiatrique Coire
- Hôpital universitaire Genève
- CHUV Lausanne
- Clinique pédiatrique Lucerne
- Hôpital des enfants St Gall
- Clinique pédiatrique universitaire Zurich

Impressum

© pédiatrie suisse
Beat Steinmann & Matthias R. Baumgartner

1ère Édition 2022

Texte Beat Steinmann, Matthias R. Baumgartner

Mise en page,
impression et
reliure Mobus AG, Zumsteg Druck, 5070 Frick

Papier Profibulk 135 g/m²

Cette chronique présente l'historique du développement du dépistage néonatal en Suisse, depuis l'étude pilote à Zurich en novembre 1965 à son établissement dans toute la Suisse en 1975 ainsi que son évolution ultérieure jusqu'à dans les années 2020. Nous y décrivons dans quel ordre les différents paramètres ont été introduits, parfois abandonnés ou remplacés par d'autres, comment les méthodes ont changé et comment les coûts ont évolué, en comparaison aussi avec ceux de la santé. Sont également décrites les décisions peu bureaucratiques concernant les offres de dépistage prises, pendant une trentaine d'années, par un petit groupe de spécialistes autoproclamé, les demandes administratives depuis 2005 complexes pour la validation de nouveaux paramètres par l'Office fédéral de la santé publique ainsi que les minutieux rapports d'évaluation – et last but not least le nombre impressionnant d'enfants dépistés et pris en charge à temps de 1965 à 2020.