

VOL 30 - N°3

JUIN - JUILLET 2025

Percentile

LA REVUE DES PÉDIATRES



www.percentile.be

- **Dépistage néonatal génomique: vers une identification précoce et ciblée des maladies rares**
Tamara Dangouloff, et al. (CHU de Liège, Université de Liège)
- **Dépistage des porteurs d'anomalies génétiques en cas de désir de grossesse: l'impact du test BeGECS sur la prise de décisions en matière de procréation**
Ariane Van Tongerloo, et al. (UZ Gent)
- **Des soins pédiatriques aux soins adultes: la transition des patients souffrant de symptômes du bas appareil urinaire non syndromiques persistants**
Mauro Van den Ende, et al. (UZ Gent)



Retrouvez
Percentile
sur internet
www.percentile.be

BIMESTRIEL
BUREAU DE DÉPÔT
CHARLEROI X

P301160

ISSN 1372-4916



Dépistage néonatal génomique: vers une identification précoce et ciblée des maladies rares

**Tamara Dangouloff¹, Kristine Hovhannesyan¹, Valérie Jacquemin², Davood Mashhadizadeh¹,
Myriam Mni², Charlotte Flohimont², Laura Helou², Leonor Palmeira², Catherine Pieltain³,
Sébastien Grandfils⁴, Vincent Rigo⁵, Nadège Hennuy⁵, François Boemer², Laurent Servais^{1,6}**

1. Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires, Département de Pédiatrie, CHU de Liège & Université de Liège / 2. Laboratoire de Biochimie Génétique, Département de Génétique humaine, CHU de Liège, Université de Liège / 3. Département de Pédiatrie, CHU de Liège / 4. Département de Gynécologie-Obstétrique, CHU de Liège / 5. Département de Néonatalogie, CHU de Liège, Hôpital de la Citadelle & Université de Liège / 6. MDUK Oxford Neuromuscular Centre, Department of Paediatrics, University of Oxford, UK

Le dépistage néonatal est à l'orée d'une profonde mutation grâce aux avancées en génomique, offrant une opportunité unique d'identifier précocement des maladies rares et traitables.

L'étude BabyDetect avait pour objet d'étudier l'acceptabilité, la faisabilité et la fiabilité d'une approche du dépistage néonatal par une technique génomique. Après consultation de la communauté pédiatrique liégeoise, nous avons élaboré une liste de 405 gènes causant 165 maladies traitables de l'enfant. Le dépistage des mutations pathogènes dans cette liste a été proposé aux parents accouchant dans la maternité universitaire sur le site de la Citadelle du 1^{er} septembre 2022 au 31 mai 2025 et celle du site des Bruyères du 1^{er} juillet 2024 au 31 mai 2025.

L'étude BabyDetect, menée sur plus de 6.000 nouveau-nés, a permis de confirmer une acceptabilité de 90% tout en identifiant 100 enfants présentant une mutation très probablement pathogène dans un des gènes étudiés (1,85%). Douze enfants étaient déjà identifiés par le dépistage standard. 57 avaient été identifiés comme porteurs d'un déficit en G6PD sur base d'un programme spécifique au centre de dépistage de Liège, hors dépistage subsidié en Fédération Wallonie-Bruxelles. Deux faux positifs, et deux faux négatifs ont été retrouvés dans le programme. L'étude a ainsi démontré la faisabilité et l'efficacité d'un tel programme, soulignant l'importance d'une identification précoce pour une prise en charge optimale. Alors que d'autres initiatives similaires voient le jour dans le monde, BabyDetect met en lumière la faisabilité d'une approche structurée et adaptée pour une mise en œuvre à plus grande échelle.

Introduction

Le dépistage néonatal, basé sur le prélèvement de quelques gouttes de sang sur papier buvard, a été introduit en Belgique en 1968, initialement pour la phénylcétonurie. Depuis, ce test connu sous le nom de «test de Guthrie» a été élargi à d'autres maladies rares (1). Fondé sur le principe d'une intervention précoce, le dépistage néonatal vise à identifier, parmi tous les nouveau-nés, ceux qui présentent un risque élevé d'être atteints d'une maladie grave. Grâce à un diagnostic précoce, ces enfants peuvent bénéficier d'un traitement efficace qui modifie l'évolution de leur maladie avant l'apparition de lésions irréversibles. Chaque année, environ 110.000 nouveau-nés sont dépistés en Belgique, dont près de 50.000 en Fédération Wallonie-Bruxelles (FW-B). Le programme officiel cible aujourd'hui 19 à 23 maladies, selon la région, en se fondant sur des critères stricts: gravité, début précoce, existence d'un traitement efficace, fiabilité et coût du test (2).

Le dépistage néonatal traditionnel repose principalement sur des tests biochimiques ciblant un nombre limité de maladies rares. L'arrivée de nouveaux traitements dans certaines maladies génétiques et la baisse du coût du séquençage ont ouvert la voie à l'intégration de tests génétiques ciblés. Un premier projet pilote, en 2018, avait permis d'intégrer la détection de l'amyotrophie spinale (SMA) au dépistage néonatal (3), démontrant la faisabilité et l'intérêt clinique de cette approche. Ce programme a permis non seulement d'identifier précolement les nourrissons atteints de SMA, mais aussi de leur proposer un traitement avant l'apparition des symptômes, améliorant considérablement leur évolution motrice. L'étude médico-économique a également démontré que ce dépistage est rentable pour la collectivité, en réduisant les coûts liés à la prise en charge à long terme des formes sévères de la maladie (4). Ces avancées technologiques et organisationnelles ont conduit à envisager une extension du dépistage à un plus grand nombre de maladies génétiques, en s'appuyant sur la génomique (5, 6).

Le programme pilote BabyDetect a été mis en place pour évaluer la faisabilité et l'acceptabilité d'un dépistage génomique ciblé chez le nouveau-né.

Objectifs et méthodologie du programme BabyDetect

Le projet pilote BabyDetect a été initié le 1^{er} septembre 2022 à la maternité du site de la Citadelle (CHU de Liège) et a ensuite été rejoint par l'autre maternité universitaire (site des Bruyères) le 1^{er} juillet 2024. L'étude s'est clôturée le 31 mai 2025.

Ce projet vise à évaluer l'acceptabilité, la faisabilité et la fiabilité d'un dépistage génomique ciblé chez les nouveau-nés, en complément du test de Guthrie. La sélection des maladies à dépister repose sur des critères rigoureux: gravité, début avant 5 ans, corrélation génotype-phénotype forte, existence d'un traitement ou d'un essai clinique, bénéfice avéré d'une intervention précoce,

et validation par les spécialistes hospitaliers de l'hôpital de la Citadelle et du CHU de Liège. En outre, les maladies présentes dans le dépistage officiel ont été systématiquement ajoutées. La liste initiale couvrait 365 gènes, portée à 405 après un an, pour un total de 165 maladies rares et traitables (1, 7, 8).

Le recrutement s'est déroulé dans deux maternités liégeoises, la Citadelle et Notre-Dame des Bruyères, accueillant une population diversifiée. Les parents étaient informés dès la grossesse via brochures, vidéos, site web multilingue (www.babydetect.com) et explications orales par les sage-femmes, gynécologues et pédiatres. Le consentement éclairé, accessible en plusieurs langues, était recueilli dans les jours suivant la naissance. Les parents pouvaient également consentir à la conservation anonyme de l'ADN résiduel à des fins de recherche et à être recontactés pour une enquête de satisfaction un an après.

Le prélèvement sanguin pour BabyDetect s'effectuait en même temps que le test de Guthrie, entre 48 et 72 heures de vie, sans intervention supplémentaire pour le nouveau-né. L'analyse utilisait un séquençage ciblé (tNGS) des gènes d'intérêt, avec traitement bioinformatique et validation manuelle des variants pathogènes ou probablement pathogènes. Les résultats négatifs n'étaient pas communiqués ; en cas de résultat positif, les parents étaient contactés rapidement par un spécialiste pour organiser une consultation et confirmer le diagnostic par un nouveau prélèvement.

Tableau 1: Liste des cas positifs confirmés (vrais positifs) dépistés dans l'étude BabyDetect.

Maladies identifiées	Nombre d'enfants identifiés	
	Par BabyDetect	Déjà identifiés sur le Guthrie
G6PD	69	0*
MYH7	5	0
Mucoviscidose	4	4
Déficit en biotinidase	3	3
Drépanocytose	3	3
MYBPC3	2	0
Familial exudative vitreoretinopathy	2	0
Glycogen storage disease 1b/c	2	0
Hémophilie A	2	0
Hémophilie B	2	0
Déficit en carnitine palmitoyltransferase 2	1	0
Maturity-onset diabetes of the young 13	1	0
Phénylcétonurie	1	1
Syndrome de Shwachman-Diamond	1	0
VLCAD	1	1
Maladie de Wilson	1	0
Total	100	12

* 57 avaient été identifiés dans le cadre d'un programme spécifique au centre de dépistage néonatal de Liège et non dans toute la FW-B

Résultats

Entre septembre 2022 et mars 2025, sur 6 094 naissances, les parents de 6 019 nouveau-nés (99 %) ont reçu l'information sur BabyDetect. Parmi eux, 5 459 (90,8 %) ont donné leur consentement, un taux d'acceptation remarquable et supérieur à la plupart des programmes internationaux. Les motifs de refus étaient variés: absence de besoin perçu, préférence pour les tests obligatoires, méfiance, ou absence de raison exprimée dans plus de la moitié des cas (7).

Le délai moyen de rendu des résultats s'est nettement amélioré au fil de l'étude, passant de 64 jours pour les premiers échantillons à 22 jours pour les plus récents, grâce à l'optimisation des procédures et de l'organisation du laboratoire (4).

Sur les 5 459 nouveau-nés testés, 100 ont été identifiés porteurs d'une mutation pathogène ou probablement pathogène (1,85 %), dont 12 déjà dépistés par le programme standard et 57 par un programme spécifique pour le déficit en G6PD. Deux faux positifs et deux faux négatifs ont été enregistrés, confirmant la robustesse du protocole. Aucun problème lié à des divergences entre sexe phénotypique et génétique n'a été observé. Ces résultats démontrent la faisabilité et l'efficacité d'un dépistage génomique ciblé à grande échelle, avec un impact clinique direct pour les enfants concernés.

Discussion et impact

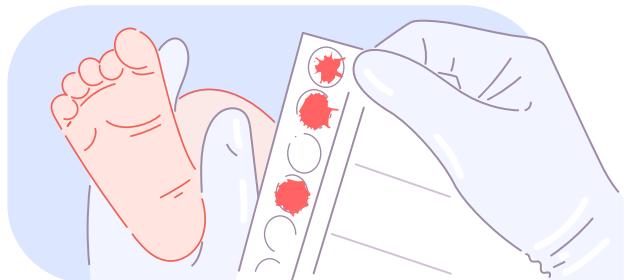
L'acceptabilité élevée du programme BabyDetect s'explique par une communication claire, un accès simplifié à l'information et un processus de consentement bien organisé, incluant des outils multilingues adaptés à la diversité linguistique de la population. Ce taux dépasse largement celui observé dans d'autres études, comme BabySeq aux États-Unis (6,9 %), où les contraintes logistiques étaient plus importantes (9).

Les analyses génomiques ont permis d'identifier 100 enfants présentant des mutations pathogènes, leur ouvrant ainsi l'accès à un suivi précoce et/ou à un traitement adapté. Ces résultats contrastent avec ceux du projet Guardian (10), mené aux États-Unis, où 72 % des 5 555 familles approchées ont consenti à participer à une étude génomique élargie incluant 156 maladies précoces et 99 troubles neurodéveloppementaux en option. Le taux de résultats positifs y atteignait 3,7 %, soit plus du double de celui observé dans notre étude, en lien avec un spectre de conditions plus large. L'étude a rapporté 25 faux positifs, contre deux dans BabyDetect, ce qui souligne l'intérêt d'un panel restreint et rigoureusement sélectionné pour limiter les diagnostics erronés tout en maximisant l'acceptabilité parentale.

Le programme BabyDetect s'inscrit dans une dynamique internationale d'élargissement du dépistage néonatal par la génomique. D'autres projets similaires voient le jour à travers le monde, témoignant de l'intérêt grandissant pour ce type d'approche (10-12). Ces initiatives contribuent à renforcer les données sur l'efficacité du dépistage génomique et facilitent leur intégration progressive dans les programmes de santé publique.

Cependant, la sélection des maladies varie selon les pays. En effet, comme le montre une analyse comparative récente (13), il existe aujourd'hui très peu de recouvrements entre les panels utilisés dans les différents programmes pilotes internationaux, ce qui reflète à la fois

l'absence de consensus et la nécessité d'approches contextualisées. Par exemple, la dystrophie musculaire de Duchenne a été incluse dans certains programmes américains de dépistage néonatal, alors qu'elle est absente de notre panel. Cette maladie ne bénéficie pas encore de traitement actif, les interventions disponibles étant jugées comme relevant davantage de la gestion des symptômes que d'un véritable traitement curatif. Cette divergence illustre bien les différences d'interprétation des critères d'inclusion, notamment en ce qui concerne la définition de ce qui constitue un traitement «efficace». La sélection de gènes doit s'effectuer pays par pays, selon l'accessibilité aux traitements. Une sélection trop large pourrait entraîner des diagnostics incertains, tandis qu'une sélection trop restrictive limiterait l'identification de maladies pouvant pourtant bénéficier d'un traitement précoce. Une sélection rigoureuse permet ainsi de trouver un équilibre entre bénéfices cliniques et risques, en réduisant notamment la probabilité de faux positifs et les conséquences qui en découlent.



Le dépistage génomique néonatal complète le test de Guthrie en détectant des maladies non couvertes par le dépistage conventionnel.

Perspectives

Maintenant que BabyDetect va s'étendre à une échelle plus large, une collaboration renforcée avec les spécialistes belges devient essentielle. L'implication des pédiatres, généticiens, médecins généralistes et sage-femmes sera cruciale pour garantir un accompagnement optimal des familles. La formation des professionnels de santé et leur implication dans l'information aux parents permettront une intégration harmonieuse du programme dans les parcours de soins existants.

Il est primordial de rappeler que BabyDetect ne remplace pas le test de Guthrie mais le complète. Le test de Guthrie demeure une méthode fiable, rapide et économique pour le dépistage de nombreuses maladies métaboliques. BabyDetect permet quant à lui d'élargir le spectre des pathologies identifiables et d'offrir des options thérapeutiques précoces là où le Guthrie ne le permet pas. Sur plus de 6 000 tests réalisés, aucune demande de renoncement au Guthrie n'a été enregistrée, et les maternités reconnaissent la complémentarité des deux approches.

Enfin, il est nécessaire d'informer les parents le plus tôt possible pendant la grossesse afin qu'ils aient le temps de réfléchir, poser des questions et anticiper les implications du test, y compris sur le plan financier. Une sensibilisation précoce via les consultations prénatales et des supports d'information adaptés semble indispensable.

L'accompagnement psychologique des familles diagnostiquées est également un enjeu majeur pour que le dépistage précoce soit réellement bénéfique. Contrairement au parcours classique où les parents consultent parce que leur enfant présente des signes inquiétants – avec des attentes claires autour d'un diagnostic et d'un traitement –, le dépistage néonatal bouleverse cette dynamique. Il confronte des parents qui, jusqu'à l'annonce, considèrent leur nouveau-né comme parfaitement sain, à la découverte inattendue d'une maladie génétique grave. Cette rupture brutale entre l'apparente normalité de l'enfant et la réalité du diagnostic peut engendrer un choc psychologique. L'offre actuelle en psychologues, comme l'accès aux pédiatres spécialisés ou aux généticiens, est déjà en place, mais elle est simplement décalée dans le temps: elle intervient généralement à l'apparition des symptômes, alors que dans le cadre du dépistage néonatal, elle doit être mobilisée dès l'annonce. Il ne s'agit donc pas nécessairement d'une augmentation des ressources, mais plutôt d'un ajustement de leur mobilisation au bon moment.

Conclusion

L'étude BabyDetect apporte la preuve que le dépistage génomique ciblé chez le nouveau-né est à la fois accepté, réalisable et efficace dans le cadre de cette étude.

L'identification de 100 enfants atteints de maladies rares et la mise en place de suivis précoces renforcent l'intérêt d'une intégration plus large de cette approche dans les programmes de santé publique.

Le développement d'autres initiatives similaires à l'international permet de continuer à améliorer les stratégies de dépistage et d'affiner les listes de gènes pertinents. Une collaboration étroite entre chercheurs, cliniciens et décideurs sera indispensable pour optimiser cette stratégie et en faire un standard de soin bénéfique pour tous les enfants.

BabyDetect Expert Panel

Serpil Alkan, Christophe Barrea, Paulina Bartoszek, Emeline Bequet, Hedwige Boboli, Romain Bruninx, Saskia Bulk, Laure Collard, Aurore Daron, François-Guillaume Debray, Vinciane Dideberg, Marie-Françoise Dresse, Jean-Marie Dubru, Iulia Ebetiuc, Benoit Florkin, Julie Harvengt, Caroline Jacquemart, Adeline Jacquinet, Céline Kempeneers, Marie-Christine Lebrethon, Marie Leonard, Patricia Leroy, Angélique Lhomme, Jacques Lombet, Ariane Milet, Anne-Simone Parent, Sandrine Vaessen, Laura Vanden Brande

Remerciements:

Frederic Minner, Noor Benmhammed, Flavia Piazzon

TAKE-HOME MESSAGES

- Le dépistage génomique néonatal est très bien accepté par les parents (> 90 % favorables).
- Il permet d'identifier rapidement des enfants atteints de maladies rares et traitables (> 1,7 % identifiés – 0,4% en plus du dépistage classique).
- Il complète le test de Guthrie en détectant des maladies non couvertes par le dépistage conventionnel.
- Informer les parents dès la grossesse est essentiel pour un consentement éclairé.
- L'extension du programme requiert une collaboration étroite entre tous les acteurs de la périnatalité.

Références

1. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public Health Paper, World Health Organization. 1968;34:11-13. http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf
2. ONE. Dépistage néonatal. 2020;(30/06/2020). <http://depistageneonatal.be>
3. Boemer F, Caberg JH, Beckers P, et al. Three years pilot of spinal muscular atrophy newborn screening turned into official program in Southern Belgium. Sci Rep. 2021;11(1):19922. doi:10.1038/s41598-021-99496-2
4. Dangouloff T, Thokala P, Stevenson MD, et al. Cost-effectiveness of spinal muscular atrophy newborn screening based on real-world data in Belgium. Neuromuscular Disorders. 2024;34:61-67. doi:10.1016/j.nmd.2023.11.013
5. Dangouloff T, Servais L. Dépistage et traitement de l'amyotrophie spinale. Percentile. 2022;27(1).
6. Andermann A, Blanckaert I, Beauchamp S, Dery V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. Bull World Health Organ. 2008;86(4):317-319. doi:10.2471/blt.07.050112
7. Dangouloff T, Hovhannesian K, Mashhadizadeh D, et al. Feasibility and Acceptability of a Newborn Screening Program Using Targeted Next-Generation Sequencing in One Maternity Hospital in Southern Belgium. Children. 2024;11(8):926. doi:10.3390/children11080926
8. Boemer F, Hovhannesian K, Piazzon F, et al. Population-based, first-tier genomic newborn screening in the maternity ward. Nat Med. Published online 2025.
9. Genetti CA, Schwartz TS, Robinson JO, et al. Parental interest in genomic sequencing of newborns: enrollment experience from the BabySeq Project. Genetics in Medicine. 2019;21(3). doi:10.1038/s41436-018-0105-6
10. Ziegler A, Koval-Burt C, Kay DM, et al. Expanded Newborn Screening Using Genome Sequencing for Early Actionable Conditions. JAMA. 2025;333(3):232-240. doi:10.1001/jama.2024.19662
11. Stark Z, Scott RH. Genomic newborn screening for rare diseases. Nat Rev Genet. 2023;24(11):755-766. doi:10.1038/s41576-023-00621-w
12. Ferlini A, Gross ES, Garnier N, et al. Rare diseases' genetic newborn screening as the gateway to future genomic medicine: the Screen4Care EU-IMI project. Orphanet J Rare Dis. 2023;18(1):310. doi:10.1186/s13023-023-02916-x
13. Minten T, Bick S, Adelson S, et al. Data-driven consideration of genetic disorders for global genomic newborn screening programs. Genet Med. Published online 2025:101443. doi:10.1016/j.gim.2025.101443