

Le dépistage néonatal.

J. Sarles, N. Maurin

AREDEMAG - Hôpital d'Enfants de la Timone - Marseille.

Résumé

Le dépistage néonatal est une action de prévention et de santé publique exemplaire visant à reconnaître et à traiter dès la naissance un petit nombre d'affections congénitales graves.

Ainsi sont dépistés systématiquement sur le nouveau-né en France 4 maladies : phénylcétonurie, hypothyroïdie congénitale, hyperplasie congénitale des surrénales et drépanocytose. Dans un proche avenir, s'y rajoutera le dépistage précoce de la mucoviscidose.

Dépistage néonatal / Phénylcétonurie / Hypothyroïdie congénitale / Hyperplasie des surrénales / Drépanocytose

⇒ Le dépistage néonatal (DN) est une action de santé publique visant à reconnaître et à traiter dès la naissance des affections congénitales graves. Les maladies qui en font l'objet doivent répondre à des critères stricts et son organisation, du prélèvement à la confirmation du résultat, ne peut admettre l'approximation. Tous les nouveau-

nés de France et des départements et territoires d'outre-mer y sont soumis ce qui représente environ 700.000 dépistages par an pour 4 maladies (phénylcétonurie, hypothyroïdie congénitale, hyperplasie congénitale des surrénales et drépanocytose). Le laboratoire représente un maillon essentiel de cette action.

CRITÈRES DU DÉPISTAGE NÉONATAL

⇒ Pour qu'une maladie puisse bénéficier d'un DN de masse il faut qu'elle satisfasse à plusieurs critères définis par Wilson et Jungner en 1968. Elle doit être **reconnaisable** à la période néonatale avant que la séméiologie

Correspondance et tirés à part : Pr.J.Sarles - Hôpital d'Enfants de la Timone - Service de Pédiatrie Multidisciplinaire
13385 Marseille cedex 5
Tel : 04 91 38 67 43 - Fax : 04 91 38 67 36 - e-mail : jsarles@mail.ap-hm.fr

ne soit cliniquement apparente et irréversible. Son pronostic doit être **grave** lorsqu'elle n'est pas traitée. Elle doit être **traitable** avec d'autant plus d'efficacité que le traitement est débuté tôt. Sa **fréquence** ne doit pas être trop faible dans la population générale (> 1/15000 naissances). Elle doit être identifiable par un **marqueur** suffisamment spécifique dont la méthode de dosage soit simple, sensible, applicable aux grands nombres et d'un **coût** global moindre que le coût de la maladie non dépistée. A côté de ces critères "de base" de la stratégie de dépistage, il ne faut pas perdre de vue que, une fois le diagnostic confirmé, l'objectif essentiel est de traiter et de suivre les enfants dépistés.

HISTORIQUE ET ORGANISATION NATIONALE

⇒ Le DN a été rendu possible dès 1965 pour la phénylcétonurie grâce à l'esprit novateur de Guthrie. Celui-ci a en effet eu l'idée de prélever le sang des nouveau-nés sur du papier buvard, ce qui permettait à la fois un prélèvement sanguin minime et un transport simple vers le laboratoire, et a mis au point une méthode biologique simple de dosage de la phénylalanine applicable à ce type de prélèvement. Le DN de la phénylcétonurie (PCU) a débuté en France en 1967. Il a été rendu systématique pour tous les nouveau-nés en 1980 grâce à une convention entre la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) et l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE). La même année était rajouté le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale (HC), en 1994 celui de la drépanocytose (DP) qui a la particularité d'être ciblé à une partie à risque de la population et en 1995 celui de l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS). Le dépistage de la mucoviscidose devrait être mis en place dans le courant de l'année 2001. L'AFDPHE fédère 25 associations régionales qui organisent le DN sur leur territoire. Elle reçoit son

financement (30 Millions de FF/an) du Fond de Prévention de la CNAMTS et le redistribue vers les associations régionales au pro-rata du nombre de tests réalisés. Elle centralise les résultats nationaux et en rend compte annuellement à la CNAMTS.

ORGANISATION DU DÉPISTAGE

⇒ Le DN commence à la maternité où s'effectue le **prélèvement** au 3^{ème} jour de vie, par ponction capillaire au talon. Une **information** est fournie aux parents, actuellement sous la forme d'une plaquette. Dans le contexte actuel de demande croissante d'information, l'AFDPHE est en train de revoir sa stratégie d'information. Par ailleurs, l'introduction prochaine d'un dépistage ayant recours à la biologie moléculaire va nécessiter l'obtention d'un **consentement éclairé** des deux parents pour être en conformité avec le décret du 23 juin 2000. Cette dernière exigence pose évidemment un certain nombre de problèmes pratiques.

Les gouttes de sang sont recueillies sur un **carton buvard** spécial sur lequel sont notés des éléments d'identification du nouveau-né. La qualité du remplissage des taches de sang est essentielle car les automates sont étalonnés pour un certain taux d'hémoglobine/cm² de carton buvard. De la qualité du relevé des informations sur le nouveau-né dépend la facilité à le retrouver en cas de résultat positif. De plus, c'est sur le carton qu'est prescrit, d'après l'origine ethnique des parents, le dépistage de la DP.

L'**acheminement** des cartons se fait par voie postale vers le centre régional où ils sont enregistrés et distribués quotidiennement au(x) laboratoire(s). Cette étape de l'**enregistrement** est également essentielle car elle permet de contrôler qu'aucun nouveau-né n'échappe au dépistage. Pour que la stratégie de dépistage soit efficace, il faut avoir un **taux de couverture** d'au moins 98 %. Dans notre région, le taux de couverture est vé-

rifié en temps réel par le numéro d'accouchement.

Le **laboratoire** dose chaque jour les marqueurs sur les cartons arrivés le matin au centre régional : phénylalanine pour la PCU, TSH pour l'HC, 17OH-progesterone (17OHP) pour l'HCS et hémoglobine S (HbS) pour la DP. Pour la mucoviscidose, il sera procédé à une technique à deux étapes : dosage de la Trypsine immuno-réactive (TIR) et recherche de mutations du gène CFTR pour les nouveau-nés ayant une TIR positive. Les méthodes de dosage sont variables selon les affections : méthode bactériologique (en voie de disparition), biologique (fluorimétrie) ou enzymatique pour la phénylalanine ; radio-immunologique pour la TSH et la TIR ; enzymatique (ELISA), biologique (fluorimétrie) ou radio-immunologique pour la 17 OHP et électrophorèse de l'hémoglobine par isofocalisation pour l'HbS.

Les résultats sont exprimés par rapport à une **valeur seuil**. En deçà de cette valeur, les résultats sont considérés comme négatifs et enregistrés comme tels, sans information particulière aux familles. Au delà de ce seuil, les enfants font l'objet d'un bilan de confirmation et de la mise en route du traitement par un médecin référent. L'objectif est d'arriver à une confirmation **avant le 15^{ème} jour de vie**, notamment pour la PCU, l'hyperthyroïdie et l'HCS. Les valeurs "douteuses" sont contrôlées par un deuxième prélèvement sur carton buvard et la procédure prend plus de temps. L'établissement des valeurs seuil est évidemment crucial. La **sensibilité** est un enjeu majeur puisqu'un faux négatif (environ 1/110 000 tests, toutes maladies confondues, en tenant compte des enfants non dépistés) doit être considéré comme un échec de l'ensemble de la stratégie de dépistage. A l'inverse, une mauvaise **spécificité** (> 2 %) conduit à inquiéter indûment un nombre élevé de familles. La commission de contrôle de l'AFDPHE organise le **contrôle de qualité** auprès de l'ensemble des laboratoires.

RÉSULTATS

⇒ Depuis le début du programme de DN un peu plus de 1500 nouveau-nés atteints de PCU (sur 23 millions testés) et 4300 atteints d'HC (sur 16 millions testés) ont été identifiés. Ces enfants, correctement traités et suivis sont assurés de devenir des adultes normaux. Ainsi, plus de **5800 individus ont été sauvés d'un retard men-**

tal profond. Pour l'HCS, 5 millions d'enfants ont été testés et plus de 300 ont été reconnus atteints. Enfin, pour la DP, pour un peu plus de 430 000 tests effectués, 551 enfants se sont révélés porteurs d'un syndrome drépanocytaire.

CONCLUSIONS

⇒ Le dépistage néonatal est une ac-

tion de prévention et de santé publique exemplaire par sa diffusion à l'ensemble de la population, par son organisation coordonnée et par la qualité de ses résultats. Elle nécessite une rigueur sans faille afin qu'un nombre négligeable d'enfants y échappe et que les résultats soient obtenus et transmis dans un délai minimum, seule garantie d'une prise en charge efficace.

Neonatal screening

Neonatal screening is an exemplary prevention and public health action aiming at the early detection and treatment of a small number of congenital diseases.

In France, four diseases are routinely screened in neonates : phenylketonuria, congenital hypothyroidism, congenital adrenal hyperplasia and drepanocytosis. In a near future, cystic fibrosis will also be screened.

Neonatal screening / Phenylketonuria / Congenital hypothyroidism / Adrenal hyperplasia / Drepanocytosis