

# Le dépistage néonatal

---

**Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale**

**M. Roussey**

Professeur de Pédiatrie. Université de Rennes I

Président de l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de  
l'Enfant (AFDPHE)

**Date de création du document    2010-2011**

## Table des matières

<b>I Les critères d'un DNN.....</b>	<b>3</b>
<b>II Les maladies bénéficiant actuellement d'un programme de DNN en France .....</b>	<b>4</b>
<b>III L'organisation pratique du DNN en France.....</b>	<b>5</b>
<b>IV Les perspectives.....</b>	<b>6</b>
<b>V Annexes.....</b>	<b>8</b>

L'histoire du dépistage néonatal (DNN) systématique, à partir de taches de sang séché sur papier buvard, remonte à 1963 avec la mise au point du test permettant de dépister la phénylcétonurie (PCU), « **le test de Guthrie** », réalisé à trois jours de vie. Ce test permet de doser la phénylalanine (PHE) dans le sang et donc son élévation, toxique pour le développement cérébral de l'enfant. La PCU, maladie héréditaire, de transmission autosomique récessive, devenait ainsi la première arriération mentale évitable grâce à l'établissement précoce d'un régime spécifique pauvre en PHE à un stade pré-symptomatique, permettant à des enfants de rester normaux. Le concept de DNN au moyen de gouttes de sang était né.

Le dépistage néonatal (DNN) a donc été introduit en France il y a plus de 40 ans à la suite de la découverte de Guthrie et depuis d'autres dépistages sur ce papier buvard dit de « Guthrie » ont pu être mis en place progressivement dans la plupart des pays développés.

Le DNN consiste donc à identifier parmi tous les nouveau-nés ceux qui sont susceptibles d'être atteints d'une maladie qui, bénéficiant d'un diagnostic précoce, auront accès à un traitement efficace pouvant modifier le cours de l'évolution de leur maladie avant que n'apparaissent des lésions irréversibles.

## I LES CRITÈRES D'UN DNN

---

Les programmes de DNN sont variables selon les pays mais la France a constamment visé 3 objectifs :

- « **l'égalité** avec un accès identique de tous les nouveau-nés aux tests de dépistage et à la prise en charge thérapeutique : Métropole, Collectivités d'Outre-Mer (COM), Départements et Régions d'Outre-Mer (DROM) et Pays d'Outre-Mer (POM ex-TOM) (Polynésie, Nouvelle-Calédonie).
- « **l'efficacité** », avec la recherche d'une sensibilité et d'une spécificité maximales limitant les possibilités de faux négatifs (enfants malades non dépistés) et de faux positifs (enfants dépistés mais non malades) ; et
- surtout « **l'utilité** », avec en priorité le bénéfice direct pour l'individu malade. Autrement dit, le programme ne vise que des affections dont le diagnostic précoce engendre une amélioration directe de la qualité de vie du malade. En cela, le programme français est en adéquation avec les critères de dépistage en population générale, dits **critères de Wilson et Jungner**, édités par l'OMS en 1968 [1] :

1. la maladie doit être un problème important de santé ;
2. on doit disposer d'un traitement ;
3. il faut organiser le diagnostic et le traitement des malades ;
4. la maladie doit être reconnue à un stade pré-symptomatique ;
5. la confirmation du dépistage par des méthodes de certitude est obligatoire ;
6. le test doit être accepté par la population ;
7. l'histoire naturelle (évolution) de la maladie doit être comprise ;
8. le protocole de traitement doit être défini ;
9. le rapport économique coût/bénéfice doit être apprécié ;
10. la pérennité du programme doit être assurée.

Plusieurs conférences de consensus ont repris ultérieurement ces différents critères mais sans en modifier les principes fondamentaux originels ; ont ainsi été précisés l'exhaustivité, la nécessité d'une information suffisante des familles, une confidentialité des résultats individuels, une prévalence suffisante de la maladie dépistée, un recueil simple de l'échantillon biologique nécessaire (test simple et reproductible), et toujours en insistant sur le fait que tout dépistage devait apporter un réel bénéfice pour le nouveau-né lui-même [2]. Bien que le consentement parental explicite ne soit pas nécessaire pour le dépistage des nouveau-nés effectué dans le cadre d'une action de santé publique, les différents programmes mis en place soulignent toutefois la nécessité d'éduquer le public et d'avoir en place un système qui informe adéquatement les parents sur leur choix de ne pas participer

au programme de DNN et des conséquences possibles qui sont associées à cette option. En France, c'est pratiquement 100 % des nouveau-nés qui bénéficient d'un tel dépistage, alors qu'en fait celui-ci n'est pas obligatoire pour les familles, mais les professionnels ont l'obligation de le proposer [3].

Cependant, des entorses relatives à ces critères de DNN sont apparues du fait des progrès technologiques (biologie moléculaire, spectrométrie de masse), des acquisitions médicales (par exemple, amélioration de la prise en charge des enfants atteints de mucoviscidose), voire de la demande des populations. De ce fait, la liste des maladies pouvant être dès maintenant dépistées en période néonatale devient techniquement très importante et doit être sans cesse mise à jour. Chaque nouveau dépistage doit faire l'objet d'une évaluation scientifique et médico-économique, notamment par la Haute Autorité de Santé (HAS), avant d'être validé par l'Agence de Biomédecine et décidé en dernier ressort par le Ministre de la Santé.

## II LES MALADIES BÉNÉFICIAINT ACTUELLEMENT D'UN PROGRAMME DE DNN EN FRANCE

---

En 2011, 5 maladies (dont 4 génétiques de transmission autosomique récessive) font l'objet d'un DNN en France, avec par ordre chronologique d'introduction :

- la *PCU* en 1972, avec le dosage de la *phénylalanine* ;
- l' *hypothyroïdie congénitale* (HC) (maladie sporadique) en 1978, avec le dosage de la **TSH** ; de ce fait le marqueur ne repère que les hypothyroïdies d'origine basse (ectopie thyroïdienne, athyréose, troubles de l'hormonogénèse), très largement majoritaires chez le nouveau-né ;
- la *drépanocytose* en 1989 dans les DROM en population générale puis en 1995 en métropole pour une population ciblée originaire de pays à forte incidence, avec recherche d'une hémoglobine S (**HbS**) lors d'une électrophorèse de l'hémoglobine ; en fait d'autres anomalies de l'hémoglobine, telle que la thalassémie par exemple, sont aussi repérées par cet examen ;
- l' *hyperplasie congénitale des surrénales* (HCS) par déficit en 21 hydroxylase, en 1995, avec le dosage de la **17 hydroxyprogestérone** (17OHP) ;
- la *mucoviscidose* en 2002, avec le dosage de la **trypsine immunoréactive** (TIR) et, en cas d'élévation, recherche des principales mutations du gène de la maladie sur le même prélèvement mais avec le recueil préalable de l'accord écrit des parents (toute recherche génétique nécessite l'accord écrit du patient et pour le nouveau-né de ses parents).

L'instauration du DNN a permis d'avoir des données épidémiologiques sur ces 5 maladies. Près de 30 millions de nouveau-nés ont ainsi bénéficié de ce dépistage avec plus de 16 000 malades repérés avec des différences d'incidence nettes selon les maladies.

Ainsi l'incidence est de 1 pour 16 000 naissances pour la PCU, 1/3 500 pour l'HC, 1/18 000 pour l'HCS, 1/700 pour la drépanocytose (population générale en DROM-COM et population ciblée en métropole), et 1/4 600 pour la mucoviscidose. La drépanocytose est devenue la 1ère des maladies dépistées en terme de fréquence puisque, même rapportée à l'ensemble de la population générale en métropole, le chiffre est de 1/2 400 en 2010 [4]. Il est probable qu'une généralisation de ce dépistage en métropole ait lieu prochainement, d'autant qu'un ciblage ethnique n'est pas conforme aux principes républicains.

### **III L'ORGANISATION PRATIQUE DU DNN EN FRANCE**

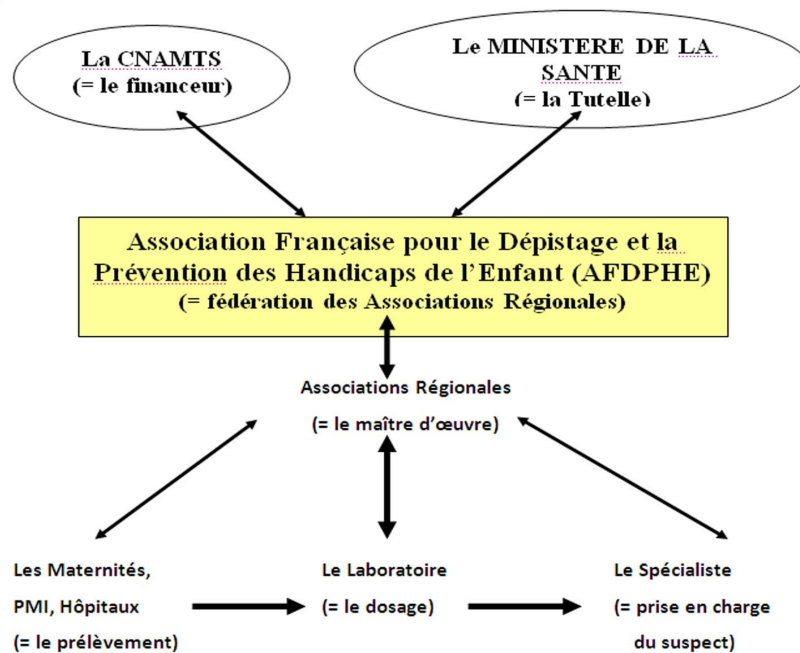
---

L'organisation du DNN est sous la double tutelle du Ministère de la Santé et de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (Cnamts) qui assure l'intégralité du financement du programme de DNN. Elle est confiée à une association nationale, l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE) qui est en fait une fédération d'associations régionales (AR) correspondant aux régions administratives. Cette décentralisation est nécessaire afin d'être au plus près des maternités où a lieu le prélèvement de sang (a priori au talon au moyen d'une lancette) à chaque bébé à **J3 soit après 72 heures de vie**. Quelques gouttes de sang sont ainsi recueillies sur un papier buvard spécial qui va pouvoir être adressé **quotidiennement** par courrier postal dans une enveloppe T au laboratoire de l'AR afin d'avoir un résultat vers la fin de la 1ère semaine de vie. Cette rapidité est essentielle, notamment pour l'HCS où des décès précoces par déshydratation aiguë peuvent survenir dès la 2ème semaine de vie, mais aussi pour la PCU et l'HC afin de commencer le plus tôt possible le régime restrictif en PHE pour la PCU et un traitement substitutif en hormones thyroïdiennes pour l'HC, dans le but de prévenir les lésions cérébrales.

Lorsqu'un marqueur dépasse le seuil déterminé (ou pour la drépanocytose la mise en évidence d'une hémoglobine anormale), spécifique pour chaque maladie et qui a été fixé pour avoir le moins de faux-positifs et de faux-négatifs possibles, l'enfant est convoqué par le centre de référence ou de compétence de sa région correspondant à la maladie repérée (en théorie, il existe au moins un centre référent ou de compétence par région, selon l'incidence de la maladie et la taille de la région, et par maladie). Là sera pratiqué un test de diagnostic qui viendra confirmer ou non le test de dépistage. Par exemple pour la mucoviscidose, le test de dépistage est le dosage de trypsine mais le test de diagnostic est le dosage du chlore dans la sueur. Si le test de diagnostic confirme que l'enfant est effectivement atteint, celui-ci sera pris en charge par ce centre. Les maladies dépistées sont des maladies rares et les enfants et leur famille doivent être suivis par les spécialistes de chacune de ces maladies.

Les dosages sont effectués par les laboratoires régionaux agréés (1 par région), qui ont l'obligation de rendre leurs résultats tous les trimestres à l'association nationale (AFDPHE) afin qu'ils puissent être rémunérés au prorata du nombre de naissances. L'association nationale garantit ensuite à la Cnamts, le financeur, que le DNN a bien été réalisé dans les régions et que les enfants atteints repérés sont bien pris en charge. La centralisation des résultats permet ainsi d'avoir des données épidémiologiques fiables sur les maladies dépistées et d'évaluer l'efficacité et l'efficacités de la prévention. Cette organisation est résumée dans la **figure 1**.

**Figure 1 : L'organisation pratique du DNN en France**



*Cnamts : Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés / PMI : Protection maternelle et infantile*

## IV LES PERSPECTIVES

Dans le domaine du DNN, l'avancée majeure récente correspond à la mise au point de la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS), qui fait passer de la situation « 1 test-1 maladie » à « 1 test-30 maladies » (sans compter les variantes). Cette technique est déjà utilisée dans plusieurs pays avec un nombre variable de maladies dépistées, mais intéressant le plus souvent le déficit en MCAD (*medium-chain acyl-CoA deshydrogenase*), maladie non exceptionnelle (1/17000 à 1/20000 en Europe du Nord), s'exprimant par des crises de décompensation sévères rapidement mortelles, parfois dans un tableau de syndrome de Reye, favorisées par une infection ou un jeûne prolongé. La HAS vient de rendre un avis favorable quant à l'introduction de ce nouveau dépistage après une évaluation socio-économique [5]. De nouvelles évaluations doivent avoir lieu pour d'autres erreurs innées du métabolisme car, à côté de ces avantages, cette nouvelle technologie comporte aussi des aspects négatifs dont l'impact ne peut être mésestimé quand on

s'adresse à l'ensemble d'une population : défaut de dépistage des maladies les plus fréquentes du cycle de l'urée ; dépistage de maladies sévères pour lesquelles n'existe aujourd'hui aucun traitement efficace, ou pour lesquelles les prises en charge les plus attentives et les plus lourdes ne mettent pas à l'abri de décompensations brutales souvent mortelles ; dépistage de maladies métaboliques « bénignes ».

La MS/MS permet aussi de doser des enzymes lysosomales de maladies de surcharge à partir des gouttes de sang séché du papier buvard. Certaines de ces maladies (Fabry, Gaucher, Hürler, Krabbe, Niemann-Pick A et B, Pompe) peuvent maintenant bénéficier de nouveaux traitements, certes très onéreux mais qui amélioreraient le pronostic et pourraient ainsi bénéficier d'une prise en charge précoce [6].

Tout ceci montre que la méthodologie MS/MS éloigne des critères de Wilson, qui limitent le dépistage aux maladies bien connues, d'évolution sévère, accessibles à un traitement efficace prévenant cette évolution et ayant une fréquence suffisante pour justifier l'effort financier nécessaire [6].

Dans tous les cas, l'extension du DNN à d'autres maladies doit obligatoirement être accompagnée d'une information claire, précise, compréhensible et approuvée non seulement par des professionnels de la santé, des éthiciens, des économistes, des associations de malades, mais aussi de la population générale. Il faut aussi s'assurer que la prise en charge de maladies aussi rares et spécifiques soit assurée par des spécialistes en nombre suffisant.

Par ailleurs, d'autres dépistages sont réalisés et en voie de généralisation pour des affections fréquentes, sans utiliser une méthodologie biologique, tel le DNN de la surdité [7]. Ce dépistage, à l'initiative des ORL, est motivé par la forte incidence de cette anomalie (environ 1‰) et par la possibilité d'une prise en charge précoce permettant à l'enfant de garder un développement quasiment normal. Outre le fait qu'il ne s'agit pas d'un dépistage biologique, il se différencie des autres DNN par le fait que le résultat est donné dès la maternité lors de la réalisation du test par oto-émissions acoustiques ou potentiels évoqués automatisés.

## CONCLUSION

Le bien fondé de la démarche de prévention infantile des maladies graves par le DNN systématique a largement été démontrée depuis sa mise en place depuis 40 ans. Il est possible que dans un avenir proche, d'autres maladies pourront avoir accès à ce dépistage, mais il faudra rester vigilant quant à leur pertinence.

Faut-il : faire tout ce qui est faisable ? Faire ce qui est demandé par le patient ? Faire même ce qui est très coûteux ? Faire sans réellement informer ? Faire sans véritable bénéfice pour l'individu ? Au maximaliste qui dirait : "dépistons tout ce qui est dépistable", le sage répondra : "ne dépistons que ce qui est utile et en fonction de nos capacités médicales et financières". N'oublions pas que le seul objectif du DNN est d'apporter un bénéfice direct et immédiat au bébé malade. Cette éthique prévaut sur toutes les polémiques possibles. Le programme de DNN peut s'élargir à de nouvelles maladies à condition qu'on puisse les traiter et permettre ainsi aux enfants de vivre normalement.

## V ANNEXES

---

### BIBLIOGRAPHIE

- (1) Wilson JMG, Jungner F. : Principles and Practice of Screening for Disease (Public Health Papers No.34). World Health Organization, Geneva, 1968
- (2) Roussey M. : Les principes et l'organisation du dépistage néonatal en France. Arch Pediatr 2008 ; 15 : 734-7
- (6) Roussey M. : La problématique soulevée par l'extension du dépistage néonatal systématique. Texte dans Recueil des communications des 6èmes Journées d'automne de l'AFPA, Grafficus ed Lyon 2008 ; pp 125-136
- (7) Roussey M, Dauman R. : Dépistage néonatal de la surdité. In Pédiatrie sociale ou l'enfant dans son environnement, Tome 2. Kremp O, Roussey M (eds). Collection Progrès en Pédiatrie. Doin Ed, Rueil Malmaison 2010, 33-44.

### RECOMMANDATION

- (3) Art R.1131-21 du Décret n° 2008-321 du 4 avril 2008 relatif à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ou à son identification par empreintes génétiques à des fins médicales. Arrêté du 22 janvier 2010. : [http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=3E5B85064A89A2011B1A31EB4CC07112.tpdjo03v\\_3?](http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=3E5B85064A89A2011B1A31EB4CC07112.tpdjo03v_3?)
- (4) Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant. Bilan d'activité 2010 : [www.afdphe.asso.fr](http://www.afdphe.asso.fr)
- (5) Haute Autorité de Santé. Recommandations en Santé publique. Évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France 1er volet : dépistage du déficit en MCAD. Juin 2011 : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)