

Dépistages biologiques à la naissance (23b)

Professeur Dominique PLANTAZ
Septembre 2004

Objectifs :

- Connaître les caractéristiques principales d'une maladie autorisant la mise en place d'un dépistage de masse efficace
- Enumérer les principales maladies faisant l'objet d'un dépistage néonatal.
- Citer les éléments de la prise en charge d'une maladie dépistée biologiquement à la naissance

Pré-requis :

Notion de mortalité et de morbidité, dépistage systématique.

Résumé :

Certaines maladies génétiques peuvent être diagnostiquées à la naissance par des analyses biologiques systématiques pratiquées chez tous les nouveaux-nés. La mise en route d'un traitement en urgence, permet d'éviter l'apparition de complications graves apparaissant secondairement et pouvant entraîner le décès brutal ou des séquelles lourdes.

Ces maladies sont la phénylcétonurie, l'hyperplasie congénitale des surrénales, l'hypothyroïdie congénitale, la drépanocytose, et la mucoviscidose.

Mots-clés :

Maladies héréditaires, phénylcétonurie, hyperplasie congénitale des surrénales, hypothyroïdie congénitale, drépanocytose, mucoviscidose.

1. Caractéristiques favorables à la mise en place d'un dépistage de masse efficace

Les conditions pour un dépistage utile et efficace sont les suivantes :

- Affection grave
- Fréquence suffisante (1/20000)
- Accessibilité à un traitement efficace (bénéfice immédiat pour le sujet)
Le traitement doit modifier favorablement l'évolution.
Inutilité si le TTT n'est pas plus efficace au stade infra-clinique
- Tests simples, fiables (sensibilité et spécificité)
 - taux faible de faux positifs (angoisse parentale)
 - taux de faux négatifs pratiquement nul
- Tests peu coûteux
- Application à grande échelle (enfance +++ / 100% des NN)
- Dépistages Programmés Organisés Evalués
Association nationale (AREDEMAG) regroupement d'associations régionales.

Les maladies concernées en France par un dépistage néonatal systématique sont :

- **La Phényl-cétonurie et hypothyroïdie depuis 1978**
- **L' Hyperplasie congénitale des surrénales (1996)**
- **La Drépanocytose (dépistage ciblé)**
- **La Mucoviscidose (depuis octobre 2002)**

2. Phénylcétonurie

Relativement rare : 1 / 16.000.

Maladie métabolique autosomique récessive par déficit en Phénylalanine Hydroxylase.

= perturbation de l'hydroxylation de la phénylalanine (PHA) en tyrosine,

Hyperphénylalaninémie+++ (>25 mg/%ml)

Excrétion urinaire de métabolites anormaux

Enfant normal à la naissance (protection maternelle)

Encéphalopathie > à 3-4 mois (arriération mentale)

Dépistage par mesure fluorométrique de la phénylalanine entre le 3ème-5ème jour de vie, après alimentation normale. (test de Guthrie).

Traitement = Régime pauvre en phénylalanine

- Strict jusqu'à 8 ans
- plus large au delà
- adapté à la biologie

Le traitement permet un développement intellectuel NORMAL.

3. Hypothyroïdie

La **fréquence** calculée grâce au dépistage est de **1/4.000**

L'origine de l'hypothyroïdie est le plus souvent **dysgénétique et donc Périphérique.**

Les différentes causes :

- 55 % = ectopies thyroïdiennes
- 30 % = athyréoses
- 15 % = glande en place (trouble de l'hormonogénèse (génétique))

Le **dépistage** repose sur le **dosage de la T.S.H qui est très élevée.**

(risque de faux négatifs pour les rares insuffisances d'origine centrale).

Le contrôle et la confirmation du diagnostic amène à la mise en route d'un **traitement substitutif** vers le 15ème jour de vie, par **L.THYROXINE** adaptée aux contrôles biologiques de T4 et TSH.

La précocité du diagnostic et du traitement évite l'installation de lésions neurologiques irréversibles (90%).

Il demeure 10% de déficience intellectuelle d'origine antenatale.

4. Hyperplasie congénitale des surrénales

Cette maladie correspond à déficit de la synthèse du cortisol associées à une hypersécrétion d'hormones sexuelles (androgènes) et ou minéralocorticoïdes.

Il s'agit le plus souvent d'un déficit en 21 hydroxylase (90% des HCS).

C'est une maladie relativement rare : 1 / 14.000.

D'**origine génétique autosomique récessive** : la découverte d'un cas par dépistage néonatal imposera un suivi particulier des grossesses suivantes.

Les signes sont une **virilisation** à début ante-natal (ambiguïté sexuelle) isolée ou associée à une **insuffisance surrénalienne gravissime** (syndrome de perte de sel).

Le diagnostic néo-natal :

- diminue la mortalité précoce
- limite la virilisation
- permet la découverte de formes modérées à révélation tardives.

Avant l'ère du dépistage:

Le décès était fréquent par Insuffisance surrénale aiguë (déshydratation, hyperK, hypoNa)
Une erreur d'assignement de sexe était possible.

Le dépistage a été mis en place en 1996 et repose sur le dosage de 17hydroxyprogestérone (17OHP), qui est très élevée en cas de bloc enzymatique.

Le traitement est une substitution par hydrocortisone et fludrocortisone en urgence (mise en route avant J12, après avoir vérifié la réalité de la maladie.

5. Drépanocytose

Hémoglobinopathie de nature génétiquement transmise (hémoglobine S), autosomique récessive avec des formes hétérozygote (40% d'HBs) et homozygote (> 80% HbS), C'est une **maladie hémolytique et thrombosante, touchant la population noire** principalement.

Le dépistage a été mis en place en 1996

Il repose sur l'**Electrophorèse de l'hémoglobine**, qui dépiste d'ailleurs divers types d'Hémoglobinopathies

C'est un **dépistage ciblé** (population noire).

La **prise en charge de la maladie à la phase asymptomatique** (protection des premiers mois par l'Hb fœtale) permet une réduction de 50% de la mortalité de la maladie aux cours des premières années de vie (complications révélatrices léthales), en particulier infectieuses graves grâce à la vaccination anti-pneumococcique et à l'éducation des familles.

6. Mucoviscidose

Maladie fréquente, génétique, **autosomique récessive** avec une fréquence de **1/2500** naissances

Justifications de la mise en place du dépistage en France en 2002 :

- Pronostic moins bon en France
- Pronostic meilleur si centres de référence (CRCM)
- Pronostic espéré meilleur en cas de diagnostic et prise en charge précoces

Méthodes

Prélèvement sanguin J3 **dosage trypsine immunoréactive**

Si élevé : recherche **biologie moléculaire des 29 mutations** de la mucoviscidose

Test de la sueur si :

- 1 ou 2 mutations
- Trypsine ImmunoRéactive élevée à 1 mois

Centre de Référence et de Compétence pour la Mucoviscidose (CRCM)

Permettront d'évaluer l'impact réel du dépistage

Prise en charge psychologique et problématique éthique importante.