
UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2008

N° 116

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

D.E.S DE BIOLOGIE MEDICALE

par

Eric LE GOFF

Né le 30/12/1979 à MEUDON-LA-FORET

Présentée et soutenue publiquement le 20 Juin 2008

**ANALYSE DU DEPISTAGE NEONATAL DE
L'HYPOTHYROIDIE CONGENITALE ET DE
L'HYPERPLASIE CONGENITALE DES SURRENALES**

Expérience Nantaise sur 8 années (2000-2007)

Président : Monsieur le Professeur Patrick LUSTENBERGER

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Damien MASSON

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS.....	5
LISTE DES FIGURES.....	7
LISTE DES TABLEAUX.....	9
INTRODUCTION.....	10
I. Généralités.....	11
A. Le Dépistage Néonatal	11
1) Définition	11
2) Historique.....	12
a) Origine du dépistage.....	12
b) Mise en place du dépistage néonatal en France	13
3) Organisation du dépistage néonatal en France.....	14
a) Organisation générale et financement.....	14
b) L'AFDPHE.....	18
c) Les Associations Régionales.....	21
d) Aspects éthiques et juridiques du dépistage néonatal	22
4) Organisation du dépistage néonatal dans les autres pays.....	23
B. Hypothyroïdie Congénitale	26
1) Physiopathologie	26
2) Diagnostic.....	27
a) Clinique.....	27
b) Biologique et radiologique.....	28
3) Etiologies.....	32
a) Hypothyroïdie permanente.....	32
b) Hypothyroïdie transitoire	36
4) Traitement	36
C. Hyperplasie Congénitale des Surrénales	37
1) Physiopathologie	38
a) Ontogenèse.....	38
b) Stéroïdogenèse	39
c) Régulation	41
d) Déficit en 21-hydroxylase	42
2) Bases génétiques	44
a) La 21-hydroxylase.....	44
b) Structure du gène CYP21	44
c) Relation génotype – phénotype	45
3) Diagnostic.....	46
4) Epidémiologie	47
a) Formes classiques.....	47
b) Formes non classiques.....	47

5) Formes cliniques	48
a) Formes classiques.....	48
b) Formes non classiques ou tardives.....	51
c) Formes cryptiques	52
6) Traitement	52
a) Traitement par glucocorticoïde	53
b) Traitement par minéralocorticoïde	53
c) Traitement chirurgical	54
7) Surveillance.....	55
8) Diagnostic et traitement prénatal.....	56
a) Diagnostic.....	56
b) Traitement	57
II. Organisation du dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale et de l'hyperplasie congénitale des surrénales à Nantes	58
A. ANDEMEGEN.....	58
1) Historique et implantation régionale	58
2) Le secrétariat	59
3) Le laboratoire	59
B. Dépistage de l'hypothyroïdie congénitale.....	60
1) Principes du dépistage à Nantes	60
2) Modalités pratiques	60
3) Interprétation des résultats	61
C. Dépistage de l'hyperplasie congénitale des surrénales	63
1) Principes du dépistage à Nantes	63
2) Modalités pratiques	64
3) Interprétation des résultats	65
III. Objectifs	67
A. Hypothyroïdie congénitale	67
B. Hyperplasie congénitale des surrénales.....	67
IV. Matériel et méthodes.....	68
A. Patients	68
B. Méthodes	68
1) Hypothyroïdie congénitale	68
2) Hyperplasie congénitale des surrénales.....	69
V. Résultats	70
A. Dépistage de l'hypothyroïdie congénitale.....	70
1) Patients atteints d'hypothyroïdie congénitale (Vrais positifs)	71
a) Incidence et sexe ratio	71
b) Terme et poids.....	71

c)	Etiologies.....	71
d)	Date du dépistage et délai d'instauration du traitement.....	72
e)	Caractéristiques biologiques.....	73
f)	Résumé des principales caractéristiques des nouveau-nés vrais positifs.....	73
2)	Patients faux positifs.....	74
a)	Sexe ratio.....	76
b)	Terme.....	76
c)	Poids.....	76
d)	Concentrations de TSH.....	77
B.	Dépistage de l'hyperplasie congénitale des surrénales.....	80
1)	Patients atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales (Vrais positifs).....	81
a)	Incidence et sexe ratio.....	81
b)	Terme et poids.....	81
c)	Symptômes.....	81
d)	Analyses génétiques.....	82
e)	Date du dépistage et délai d'instauration du traitement.....	83
f)	Caractéristiques hydro-électrolytiques et hormonales.....	84
2)	Patients faux positifs.....	87
a)	Sexe ratio.....	89
b)	Terme.....	89
c)	Poids.....	90
d)	Concentrations de 17OH-P.....	90
VI.	Discussion.....	93
A.	Hypothyroïdie congénitale.....	93
1)	Incidence.....	94
2)	Sexe ratio.....	94
3)	Etiologies.....	94
4)	Efficience du dépistage.....	96
a)	Délai de dépistage et d'instauration du traitement.....	96
b)	Sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive.....	96
B.	Hyperplasie congénitale des surrénales.....	99
1)	Incidence.....	100
2)	Sexe ratio.....	100
3)	Efficience du dépistage.....	101
a)	Symptômes.....	101
b)	Délai de dépistage et d'instauration du traitement.....	102
c)	Répartition des formes syndromiques.....	102
d)	Sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive.....	102
	CONCLUSION.....	114
	ANNEXES.....	115
	BIBLIOGRAPHIE.....	120

LISTE DES ABREVIATIONS

17OH-P : 17 α -HydroxyProgestérone

ACTH : AdrenoCorticoTropin Hormone

ADH : Anti-Diuretic Hormone

A FDPHE : Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant

ANDEMEGEN : Association Nantaise pour le Dépistage et l'Etude des Maladies de l'Enfant pendant la Grossesse Et à la Naissance

AR : Associations Régionales

ARP : Activité Rénine Plasmatique

BM : Biologie Moléculaire

CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CRCM : Centres de Ressources et de Compétence de la Mucoviscidose

CRH : Corticotropin Releasing Hormone

DHEA : Déhydroépiandrostérone

DHT : Dihydrotestostérone

DOC : Désoxycorticostérone

DOM-TOM : Départements d'Outre Mer – Territoires d'Outre Mer

ECL : ElectroChimiLuminescence

EDTA : Ethylene-Diamine-Tetraacetic Acid

EGF : Epidermal Growth Factor

GEP : Glande En Place

HC : Hypothyroïdie Congénitale

hCG : Hormone ChorioGonadotrophique

HCS : Hyperplasie Congénitale des Surrénales

HSD : HydroxyStéroïde Déshydrogénase

IGF 1 : Insulin-like Growth Factor 1

IGF 2 : Insulin-like Growth Factor 2

NIS : Sodium Iodide Symporter

OGE : Organes Génitaux Externes

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P : Progestérone

PCR : Polymeric Chain Reaction

PCU : Phénylcétonurie

PHF : Pseudo-Hermaphrodisme Féminin

PMI : Protection Maternelle et Infantile

PVC : Ponction de Villosités Chorales

QI : Quotient Intellectuel

RIA : Radio Immuno Analyse

SA : Semaines d'Aménorrhée

SOPK : Syndrome des Ovaires PolyKystiques

SV : Simple Virilization = Forme virilisante pure

SW : Salt Wasting = Forme avec perte de sel

T3L : Triiodothyronine Libre

T4L : Thyroxine Libre

TG : Thyroglobuline

TGFβ : Transforming Growth Factor β

TH : Trouble de l'hormonosynthèse (= hormonogénèse)

THOX-2 : Thyroïde Oxydase de type 2

TIR : Trypsine Immuno-Réactive

TPO : Thyroperoxydase

TRB-Ab : TSH Receptor Blocking-Antibody

TRH : Thyrotropin Releasing Hormone

TSH : Thyroid Stimulating Hormone = Thyrotropin

TTF-1 : Thyroid Transcription Factor 1

TTF-2 : Thyroid Transcription Factor 2

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Organisation du dépistage néonatal en France	17
Figure 2 : Carte de prélèvement (papier buvard encore appelé papier filtre).....	19
Figure 3 : Evolution des concentrations de TSH, T4 et T3 du nouveau-né à terme les 1 ^{ers} jours de vie	29
Figure 4 : Evolution des concentrations de TSH, T4 et T3 du nouveau-né prématuré les 1 ^{ers} jours de vie	30
Figure 5 : Illustration d'une scintigraphie à l'Iode 123, de face à gauche et de profil à droite	31
Figure 6 : Illustration d'une scintigraphie au Technétium 99, de face et de profil	32
Figure 7 : Illustration d'une scintigraphie au Technétium 99, de face et de profil	33
Figure 8 : Illustration d'une scintigraphie au Technétium 99, de face et de profil	34
Figure 9 : Morphologie du cortex surrénalien adulte (en haut) et fœtal (en bas).....	39
Figure 10 : Stéroïdogénèse au cours de la grossesse	40
Figure 11 : Localisation du P450c21 dans la biosynthèse des stéroïdes surrénaliens	42
Figure 12 : Locus du gène de la 21-hydroxylase dans le bras court du chromosome 6	44
Figure 13 : Mutations ponctuelles responsables de déficit en 21-hydroxylase.....	45
Figure 14 : Relation génotype - phénotype.....	46
Figure 15 : Présentations cliniques du déficit en 21-hydroxylase	48
Figure 16 : Les 5 stades de la classification de Prader	49
Figure 17 : Anatomie des sinus uro-génitaux comparée à l'anatomie féminine normale et à l'anatomie de l'hypospade féminin	54
Figure 18 : Illustration d'une anomalie de développement des OGE (Prader V) avant (à gauche) et après (à droite) génitoplastie	55
Figure 19 : Découpe à l'emporte-pièce dans les tâches de sang séché, jadis (à gauche) et aujourd'hui (à droite), par un système permettant la lecture de code-barres et la création des listes de travail	60
Figure 20 : Principe de la méthode de dosage de la TSH par technique sandwich (AutoDELFLIA).....	61
Figure 21 : Organigramme décisionnel : résultats du dosage de la TSH	62
Figure 22 : Modalités pratiques de redosage en fonction des seuils d'alerte et d'action.....	63
Figure 23 : Principe de la méthode de dosage de la 17OH-P par compétition (AutoDELFLIA)	64
Figure 24 : Organigramme décisionnel : résultats du dosage de la 17 OH-P.....	66

Figure 25 : Répartition des nouveau-nés ayant eu un test positif lors du dépistage de l'HC ..	70
Figure 26 : Répartition des différentes étiologies des hypothyroïdies congénitales dépistées à Nantes entre 2000 et 2007	72
Figure 27 : Répartition du nombre d'enfants dépistés faux-positifs pour l'HC en fonction du terme.....	76
Figure 28 : Répartition du nombre d'enfants dépistés faux-positifs pour l'HC en fonction du poids de naissance.....	77
Figure 29 : Répartition des concentrations de TSH observées chez les nouveau-nés dépistés faux positifs, en fonction du terme	78
Figure 30 : Répartition des concentrations moyennes de TSH entre les nouveau-nés vrais positifs et les nouveau-nés faux positifs, en fonction du terme	78
Figure 31 : Répartition des concentrations de TSH observées chez les nouveau-nés dépistés faux positifs, en fonction du poids de naissance.....	79
Figure 32 : Répartition des concentrations moyennes de TSH entre les nouveau-nés vrais positifs et les nouveau-nés faux positifs, en fonction du poids de naissance	79
Figure 33 : Répartition des nouveau-nés ayant eu un test positif lors du dépistage de l'HCS	80
Figure 34 : Répartition du nombre d'enfants dépistés faux positifs pour l'HCS en fonction du terme.....	89
Figure 35 : Répartition du nombre d'enfants dépistés faux positifs pour l'HCS en fonction du poids de naissance.....	90
Figure 36 : Répartition des concentrations de 17OH-P observées chez les nouveau-nés dépistés faux positifs, en fonction du terme.....	91
Figure 37 : Répartition des concentrations de 17OH-P observées chez les nouveau-nés dépistés faux positifs, en fonction du poids de naissance	92
Figure 38 : Evolution de la répartition des étiologies des hypothyroïdies congénitales de 1980 à 2004.....	95
Figure 39 : Comparaison des valeurs de TSH entre les nouveau-nés vrais positifs et les nouveau-nés faux positifs	98
Figure 40 : Valeurs de 17OH-P en fonction du terme et du poids	106
Figure 41 : Concentrations moyennes de 17OH-P en fonction du terme chez les nouveau-nés faux positifs	110
Figure 42 : Concentrations moyennes de 17OH-P en fonction du poids chez les nouveau-nés faux positifs	111
Figure 43 : Comparaison des valeurs de 17OH-P entre les nouveau-nés vrais positifs et les nouveau-nés faux positifs	112

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition des sommes versées par la CNAMTS à l'AFDPHE en 2007	15
Tableau 2 : Répartition des sommes reversées par l'AFDPHE aux AR en 2007.....	16
Tableau 3 : Répartition des sommes reversées par les AR aux laboratoires en 2007	16
Tableau 4 : Valeurs seuils d'alerte et d'action pour les dosages du dépistage néonatal	20
Tableau 5 : Maladies dépistées dans différents pays, en 2004.....	24
Tableau 6 : Statistiques concernant le dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale dans différents pays	25
Tableau 7 : Statistiques concernant le dépistage néonatal de l'hyperplasie congénitale des surrénales dans différents pays	25
Tableau 8 : Gènes impliqués dans les hypothyroïdies congénitales	35
Tableau 9 : Pourcentage de réactivité croisée de la trousse AutoDELFI 17OH-P néonatale avec les principales hormones	65
Tableau 10 : Principales caractéristiques des nouveau-nés atteints d'HC (Vrais positifs).....	74
Tableau 11 : Principales caractéristiques des nouveau-nés dépistés faux positifs pour l'HC	75
Tableau 12 : Mutations retrouvées chez 15 des enfants ayant un diagnostic confirmé d'HCS	83
Tableau 13 : Récapitulatif des caractéristiques des nouveau-nés atteints d'HCS.....	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 14 : Valeurs normales de 17OH-P, Testostérone, Δ 4-androstènedione et Rénine chez le nouveau-né dans notre laboratoire	86
Tableau 15 : Principales caractéristiques des nouveau-nés atteints d'HCS (Vrais positifs)...	86
Tableau 16 : Principales caractéristiques des nouveau-nés dépistés faux positifs (HCS).....	87
Tableau 17 : Circonstances de décès des nouveau-nés faux positifs pour le dépistage de l'HCS, avant contrôle.....	88
Tableau 18 : Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN) du dépistage de l'HC	97
Tableau 19 : Fréquence de l'HCS avant la mise en place du dépistage	100
Tableau 20 : Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN) du dépistage de l'HCS	105
Tableau 21 : Concentrations de 17OH-P en fonction du poids de naissance et de l'âge gestationnel	106
Tableau 22 : Seuils de rappel en fonction du terme et du poids de naissance en 1998 et 1999 aux Pays-Bas	108

INTRODUCTION

L'hypothyroïdie congénitale et l'hyperplasie congénitale des surrénales sont les 2 maladies endocriniennes systématiquement dépistées en France. La première est à l'origine d'un retard psychomoteur sévère facilement évitable si un traitement est institué dès les premiers jours de vie. La seconde correspond à un ensemble de troubles enzymatiques, génétiquement déterminé, entraînant une perturbation dans la biosynthèse des hormones surrénaliennes. Il s'agit dans 95 % des cas d'un déficit en 21-hydroxylase aboutissant à une accumulation des précurseurs en amont du bloc enzymatique et à un défaut de synthèse du cortisol. En l'absence de traitement précoce, le pronostic vital du nouveau-né peut être mis en jeu par déshydratation sévère.

Le dépistage de ces 2 pathologies est possible grâce au dosage, réalisé sur un prélèvement de sang effectué à J3, de la TSH pour l'hypothyroïdie congénitale et de la 17 α -hydroxyprogestérone pour l'hyperplasie congénitale des surrénales. Après la réalisation de quelques études pilotes, ces dépistages ont été mis en place dans de nombreux pays selon des modalités différentes. En France, le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale existe depuis 1978 et celui de l'hyperplasie congénitale des surrénales depuis 1995. Si le premier est parfaitement accepté et réalisé par la majorité des pays, certains arguments peuvent s'opposer à la mise en place du second, en particulier le nombre élevé de nouveau-nés faux positifs, notamment chez les prématurés.

Dans un premier temps, ce travail rapporte d'après une revue de la littérature, l'organisation du dépistage néonatal en France ainsi que les caractéristiques de ces 2 pathologies endocriniennes. Dans un second temps, nous avons étudiés l'efficacité de ces 2 dépistages en réalisant une étude rétrospective sur les 8 dernières années (1/01/2000 – 31/12/2007), sur une population de près de 250 000 enfants, dans les 4 départements couverts par l'association Nantaise de dépistage, l'ANDEMEGEN. Enfin, dans un dernier temps, nous avons tenté de proposer une attitude pratique quant à la stratégie de contrôle des nouveau-nés faux positifs, chez les prématurés, en particulier pour l'hyperplasie congénitale des surrénales.

I. Généralités

A. Le Dépistage Néonatal

1) Définition

Le dépistage néonatal est un dépistage de masse destiné à toucher tous les nouveau-nés d'un pays dans le but de détecter une ou plusieurs affections, le plus souvent héréditaires, à des fins de prévention secondaire. Il s'inscrit dans le cadre des dépistages généralisés à l'ensemble ou à une fraction ciblée de la population. En 1968, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini les critères auxquels devait répondre une maladie pour justifier un dépistage de masse :

- la maladie représente un problème important de santé publique ;
- elle est détectable à un stade précoce, avant ou tout au début de l'apparition de symptômes cliniques ;
- son évolution est connue ;
- il existe un traitement efficace préventif ou curatif de la maladie ;
- on dispose d'un test de détection fiable au stade préclinique ;
- ce test est acceptable par la population en général et recueille l'assentiment du sujet testé ou, si c'est un enfant, de ses parents, qui doivent bénéficier d'une information claire sur la nature du test, la signification des résultats et les possibilités thérapeutiques ;
- le malade dépisté peut être examiné, traité et suivi dans le cadre de structures médicales performantes ;
- le programme de dépistage doit pouvoir être pérenne ;
- le coût du dépistage doit être modéré et ne pas excéder celui de la prise en charge du malade [1, 2].

Adapté au dépistage néonatal, on doit retenir que l'affection dépistée doit être grave et d'apparition précoce, d'une fréquence suffisante, accessible à un traitement efficace au stade préclinique, détectable par un test donnant lieu à un faible taux de faux positifs (pour éviter l'angoisse parentale et la consommation importante de ressources) et à un taux quasi nul de faux négatifs, peu coûteux et applicable à grande échelle (plus de 800 000 naissances par an en France). Le dépistage doit être accepté par les parents ainsi que, s'il est positif, l'analyse génétique permettant d'identifier la mutation en cause lorsqu'elle est nécessaire, comme c'est

le cas dans la mucoviscidose. Tout résultat positif doit conduire à la prise en charge immédiate du nouveau-né dans un but d'amélioration du pronostic et, enfin, tout programme de dépistage organisé doit être évalué régulièrement [2, 3]. L'interprétation de ces critères est variable d'un pays à l'autre, ce qui explique les différences dans la nature et le nombre des maladies dépistées. On peut soit restreindre ce nombre en invoquant les conséquences néfastes du « surdiagnostic », soit l'augmenter afin d'étendre les objectifs du dépistage, d'un bénéfice limité au nouveau-né, à un bénéfice au profit de toute la famille (dépistage des hétérozygotes et dépistage prénatal en cas de future grossesse) [4].

2) Historique

a) Origine du dépistage

Affection héréditaire, la phénylcétonurie (PCU) est une maladie métabolique grave indétectable à la naissance et dont la fréquence est de 1 cas pour 15000 naissances. Elle est due à une accumulation d'un acide aminé, la phénylalanine, dans l'organisme de l'enfant qui ne la métabolise pas ou insuffisamment. Si cette pathologie n'est pas dépistée dès les premiers jours de vie, elle empêche la mise en place normale des structures cérébrales du nouveau-né et provoque un retard mental et psychomoteur sévère et irréversible sans aucun traitement ultérieur pour les réparer. Né normal, l'enfant devient un arriéré mental en grandissant. Le traitement repose sur la mise en place, dans les 2 premières semaines de vie, d'un régime spécifique sans aucune protéine animale, et ce jusqu'à l'âge de 8 ans.

En 1953, le docteur Horst-Bickel, pédiatre allemand, démontre qu'un régime pauvre en phénylalanine (donc en protéines animales) améliore l'état des enfants PCU. L'hypothèse que l'application de ce régime puisse avoir un effet préventif s'impose dans tous les esprits à condition de pouvoir dépister la maladie.

En 1963, un bactériologiste américain, Robert Guthrie, décrit une méthode de dosage simple, fiable et peu onéreuse de la phénylalanine, réalisable à partir d'une goutte de sang séché. Le « test de Guthrie » [5] est un événement mondial, car c'est le premier dosage biologique qui permet de repérer, chez le nouveau-né, une maladie redoutable avant que quiconque ne puisse la suspecter cliniquement. Celle que l'on appelait autrefois l'« idiotie phénylpyruvique » devient, grâce au test de Guthrie et au régime proposé par Bickel, la première arriération mentale évitable.

b) Mise en place du dépistage néonatal en France [6-9]

En 1966, les premiers dépistages de la PCU débutent à Paris, Lille et Lyon.

En 1972, l'Association Française de **Dépistage** et de la **Prévention des Handicaps de l'Enfant** (AFDPHE), une association de droit privé, est créée pour mettre en place le premier programme de dépistage français et organiser dans l'ensemble des maternités françaises le dépistage de la PCU chez tous les nouveau-nés. La réussite de ce premier programme et le savoir-faire acquis par l'association lui permettent d'élargir son plan d'action de santé publique.

En 1978, l'AFDPHE associe au dépistage systématique de la PCU une deuxième maladie grave : l'hypothyroïdie congénitale. Plus fréquente que la PCU avec 1 cas pour 3500 naissances, l'hypothyroïdie congénitale est une affection qui, si elle n'est pas dépistée rapidement, provoque aussi retard de croissance et arriération mentale irrémédiables. Elle est due à une insuffisance de sécrétion d'hormones thyroïdiennes. Son traitement est simple, il se résume à la prise quotidienne à vie de l'hormone manquante, la L-thyroxine.

En 1989, l'AFDPHE organise le dépistage systématique de la drépanocytose dans les Dom-Tom et, à partir de 1995, le dépistage « ciblé » en métropole. Maladie génétique de l'hémoglobine, la drépanocytose touche essentiellement les populations d'origine africaine et de l'ensemble du bassin méditerranéen. Sa fréquence est très importante puisqu'elle représente 1 cas sur 700 naissances dans la population ciblée. Elle est responsable d'infections graves et d'accidents anémiques sévères chez le jeune enfant. Son dépistage permet de sauver un grand nombre de bébés grâce à une meilleure éducation des parents et à une bonne prévention des infections par l'administration d'antibiotiques dès le diagnostic établi.

En 1995, l'AFDPHE intègre dans son programme le dépistage d'une pathologie génétique très grave, l'hyperplasie congénitale des surrénales. Responsable d'accidents de déshydratation sévères souvent mortels lors des premières semaines de vie, cette maladie nécessite la mise en place d'un traitement précoce pour sauver les bébés malades. Le traitement de l'hyperplasie congénitale des surrénales est à vie et nécessite la prise quotidienne d'une hormone surrénalienne, l'hydrocortisone et d'un minéralocorticoïde de synthèse, la fludrocortisone. Sa fréquence est de 1 cas pour 15 000 naissances.

Enfin, en 2002, l'AFDPHE complète son programme par le dépistage de la mucoviscidose, maladie génétique autosomique récessive, de fréquence relativement élevée (environ 1 cas pour 3500 naissances) en se basant sur le fait que le pronostic sera amélioré en créant des Centres de Ressources et de Compétence de la Mucoviscidose (CRCM) avec un diagnostic et une prise en charge précoces.

Dans ce travail, nous allons nous intéresser aux 2 maladies endocriniennes dépistées à savoir l'hypothyroïdie congénitale (très fréquemment d'origine sporadique) et l'hyperplasie congénitale des surrénales (d'origine génétique, autosomique récessive).

3) Organisation du dépistage néonatal en France

a) Organisation générale et financement

Le programme de dépistage repose sur un réseau de professionnels composé 1/ d'une tutelle (le Ministère de la Santé), 2/ d'un financeur, la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), 3/ d'une fédération nationale (l'AFDPHE) et 4/ d'associations régionales (AR) [9].

La tutelle

Elle est représentée par le Ministère de la Santé qui autorise sur avis de différentes commissions s'étant intéressées aux critères de sélection, le dépistage de telle ou telle maladie.

Le financement

Il s'organise dans le cadre d'une convention spécifique renouvelée chaque année par voie d'avenant (pour un maximum de 3 années) entre la CNAMTS et l'AFDPHE, cette dernière étant remboursée pour chaque nouveau-né sur la base de :

- 1,76 € / test pour la phénylcétonurie
- 2,51 € / test pour l'hypothyroïdie
- 1,43 € / test pour l'hyperplasie des surrénales
- 1,65 € / test pour la mucoviscidose

Pour le dépistage ciblé de la drépanocytose, le montant alloué pour chaque test est de 2,77 €. Soit un total de 7,35 € par nouveau-né pour les 4 maladies systématiquement dépistées et de 10,12 € lorsque le dépistage ciblé de la drépanocytose est rajouté.

Par ailleurs, le tarif de remboursement de chaque test de biologie moléculaire (BM) réalisé dans le cadre de la mucoviscidose s'élève à 128,10 € et la convention stipule que les frais d'affranchissement sont pris en charge à hauteur de 0,23 € par enveloppe.

Par contre, les frais liés à l'utilisation des lancettes pour la réalisation du prélèvement ne sont pas financés par la CNAMTS.

Ainsi, pour l'année 2007, le total des versements s'élève à environ 7 900 000 €. Le détail des versements par pathologie est représenté dans le tableau 1. A cette somme, il faut rajouter les frais liés à l'information des parents et des professionnels de santé (environ 70 000 €), les frais d'assurances (aux alentours de 160 000 €) ainsi que les frais concernant le système informatique mis en place en 2005 (environ 35 000 €). Nous arrivons donc à une somme finale annuelle proche de 8 150 000 €.

VERSEMENTS CNAMTS

1 - Tests	Nb de tests	Coût €	Montant €
Phénylcétonurie (PCU)	859 000	1,76	1 511 840
Hypothyroïdie (HC)	859 000	2,51	2 156 090
Hyperplasie des surrénales (HCS)	859 000	1,43	1 228 370
Drépanocytose DOM	40 000	2,77	110 800
Drépanocytose Métropole	229 000	2,77	634 330
Mucoviscidose TIR	846 000	1,65	1 395 900
Mucoviscidose BM	5020	128,10	643 062
Affranchissement	859 000	0,23	197 570
		Total Tests	7 877 962
2 - Lancettes Quickheel	859 000	1,29	0
3 - Information			70 000
4 - Assurances			160 000
5 - Informatique			35 000
		Total dépenses communes	265 000
Total versements CNAMTS			8 142 962

Tableau 1 : Répartition des sommes versées par la CNAMTS à l'AFDPHE en 2007 (en €)

Ensuite, déduction faite de ses frais de fonctionnement (salaires, frais d'expert comptable, honoraires informatiques, déplacements, fournitures, impôts et taxes...) l'AFDPHE rembourse chaque association régionale sur la base de :

- 5,44 € pour les tests PCU, HC et HCS (soit 0,26 € de déductions)
- 1,61 € pour le test TIR de la mucoviscidose (soit 0,04 € de déductions)
- 2,66 € pour la drépanocytose (soit 0,11 € de déductions)

En ce qui concerne les tests de biologie moléculaire et les frais d'affranchissement, l'intégralité est reversée aux associations (Tableau 2).

PROGRAMME	CNAMTS	AFDPHE	AR
Phénylcétonurie	1,76	0,15	1,61
Hypothyroïdie	2,51	0,07	2,44
Hyperplasie des surrénales	1,43	0,04	1,39
Mucoviscidose TIR	1,65	0,04	1,61
Mucoviscidose BM	128,1	0	128,1
Drépanocytose DOM	2,77	0,11	2,66
Drépanocytose Métropole	2,77	0,11	2,66
Affranchissement	0,23	0	0,23

Tableau 2 : Répartition des sommes reversées par l'AFDPHE aux AR en 2007 (en €)

Enfin, déduction faite de ses frais fonctionnement et de secrétariat (20 % de la somme versée par l'AFDPHE), l'AR reverse au laboratoire une certaine somme pour l'ensemble des tests effectués. Ci-dessous, le tableau 3 montre les différentes répartitions pour l'année 2007.

	Quadruple test	Affranchissement	Mucoviscidose BM	Drépanocytose
CNAMTS	7,35	0,23	128,10	2,66
AFDPHE	0,30	/	/	0,11
AR	7,05	0,23	128,10	2,55
Secrétariat + AR	1,41	0,23	/	0,50
Laboratoire	5,64	/	128,10	2,04

Tableau 3 : Répartition des sommes reversées par les AR aux laboratoires en 2007 (en €)

Les associations régionales

Elles sont au nombre de 23 et sont directement en relation avec les maternités, PMI et hôpitaux en ce qui concerne les prélèvements, avec le laboratoire pour la réalisation des dosages et avec les médecins pour la prise en charge des nouveau-nés suspects (Figure 1).

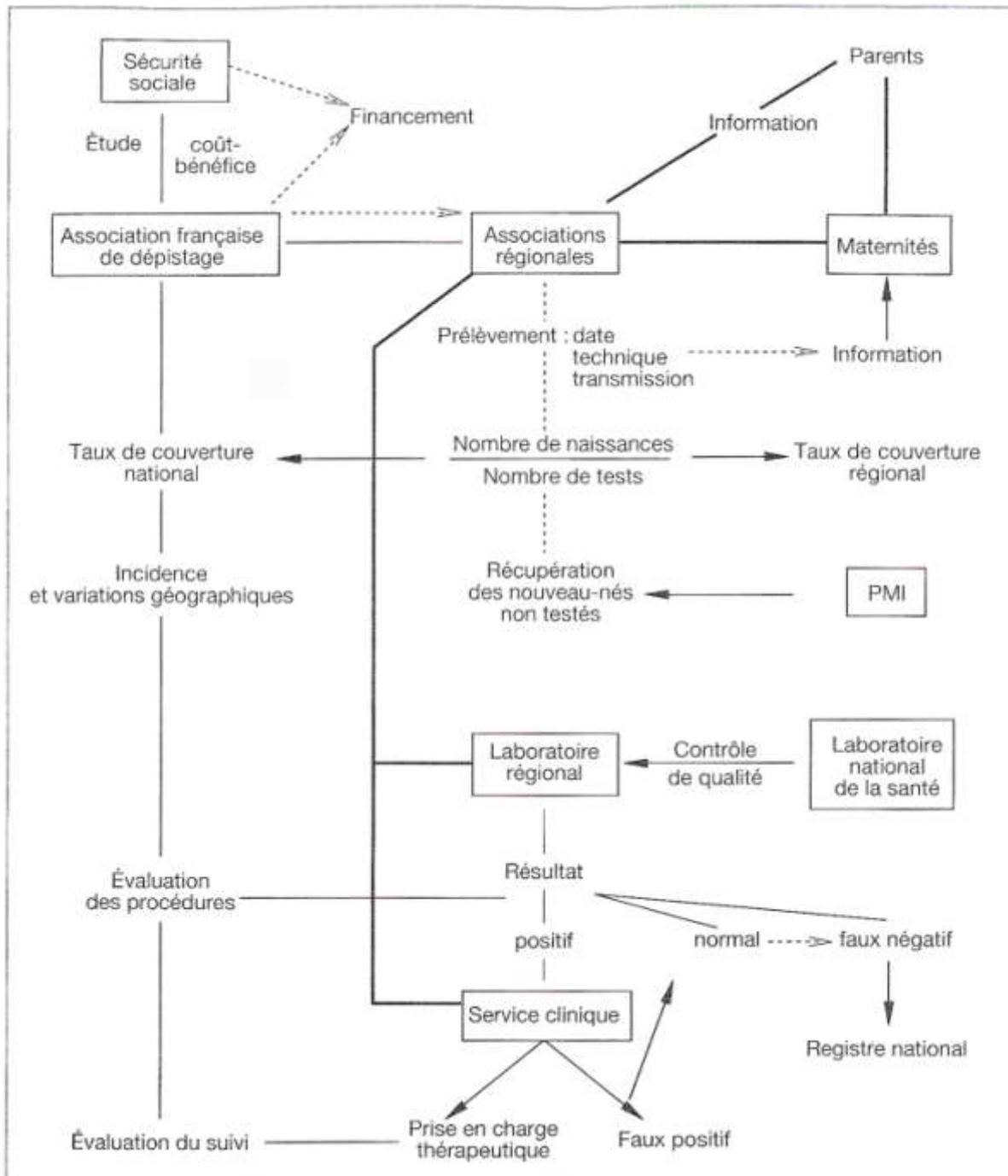


Figure 1 : Organisation du dépistage néonatal en France, d'après [10]

b) L'AFDPHE

L'AFDPHE est une association loi 1901, organisée en une fédération d'associations régionales qui 1/ assure la cohésion entre les régions, 2/ centralise les résultats régionaux et 3/ représente les associations régionales auprès de la CNAMTS et du Ministère de la Santé. Son rôle est d'établir les états financiers trimestriels pour la CNAMTS ainsi que les statistiques annuelles concernant les maladies dépistées. De plus elle prépare la demande de budget annuel auprès de la CNAMTS et organise l'information destinée aux familles et aux professionnels (édition de documents).

L'association est également l'interlocutrice de la CNAMTS et de la Direction Générale de la Santé pour ce programme de dépistage néonatal et a été reconnue officiellement comme un organisme représentatif, notamment dans la Commission Nationale de Biologie de la Reproduction et de Diagnostic Prénatal.

Elle a, enfin et surtout, la responsabilité de l'organisation nationale du programme et à ce titre est garante de son efficacité. Elle a donc constitué des commissions spécialisées, notamment pour les techniques de dépistage (matériel et réactifs) ainsi que pour l'éthique et elle émet des recommandations visant à améliorer les bonnes pratiques.

Pour ce faire, toutes les étapes ont été définies depuis le prélèvement (technique, date, moyen de l'identifier) jusqu'au dosage (choix du paramètre, méthodologie utilisée, valeur seuil) ainsi que l'organigramme décisionnel pour chaque maladie : examens à effectuer sur le premier prélèvement, contrôles à faire sur les prélèvements suivants chez les enfants « suspects », traitement à mettre en place impliquant les parents des enfants malades [11].

Une telle organisation nécessite une rigueur importante si l'on considère que :

- tous les nouveau-nés doivent avoir un prélèvement à J3 ;
- tous les laboratoires doivent avoir une performance identique ;
- tous les nouveau-nés suspects doivent être pris en charge ;
- tous les malades doivent être pris en charge par un médecin compétent ;
- tous les produits nécessaires au traitement doivent être disponibles ;
- tous les frais occasionnés doivent être assurés de façon pérenne.

La méthode de prélèvement

Le prélèvement de sang consiste en un prélèvement capillaire par piqûre à la face interne du talon avec un vaccinostyle et dépôt de gouttes de sang sur le carton de prélèvement. Il doit être fait sans surcharge en une seule application puis laissé séché pendant au moins 2 heures à température ambiante. Un disque de 6 mm de diamètre équivaut à 10 μ L de sang. L'identification du nouveau-né doit être précise et complète afin de permettre une bonne traçabilité de ce dernier. Par ailleurs, il faut remplir rigoureusement la carte de prélèvement et veiller à l'expédier le jour même à l'association régionale [12, 13]. **Annexe 1 (J3 – Le jour du dépistage néonatal).**

Remplir les 7 cercles			STOP	A remplir uniquement si N-Né à risque de Drépano.
1	2	3		4
NOM :		Né(e) le :		N-Né à risque de Drépanocytose : OUI <input type="checkbox"/>
Prénom :		Prélevé(e) le :		
Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>		Terme (SA) :		
Nom J.F. Mère :		Poids (g) :		
Lieu d'accouchement et Code :		Transfusé ? oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		
Lieu (si différent) du prélèvement et Code :		N° d'accouchement :		
Adresse des parents :		Médecin à contacter si nécessaire :		
Tél. :		Ville :		

Figure 2 : Carte de prélèvement (papier buvard encore appelé papier filtre) – Recto [13]

La date du prélèvement

Elle est définie afin d'obtenir un résultat discriminant pour les différentes maladies dépistées tout en permettant de prendre en charge l'enfant le plus tôt possible.

A l'origine, le prélèvement avait lieu au 5^{ème} jour. Mais le raccourcissement de la durée d'hospitalisation des mamans d'une part, et la véritable course contre la montre que représente le dépistage de l'hyperplasie congénitale des surrénales (perte de sel apparaissant au 10^{ème} jour de vie) d'autre part, ont fait avancer la date de prélèvement à J3 c'est-à-dire au 4^{ème} jour de vie soit au minimum 72h après la naissance [9, 12, 14].

Le dosage

Il peut être réalisé par différentes techniques qui présentent la meilleure sensibilité associée au meilleur rapport qualité/prix. Toute technique est validée par la commission technique de l'AFDPHE et à l'heure actuelle, on utilise soit l'immunofluorimétrie (AutoDELFIA® - Perkin Elmer), soit la radioimmunoanalyse (CisBio) pour réaliser les dosages de TSH et de 17OH-Progestérone.

La qualité du dosage est assurée par un contrôle permanent intra-laboratoire suivant le GBEA applicable à tout laboratoire d'analyses médicales ainsi qu'un contrôle externe envoyé par l'agence du médicament.

Les seuils décisionnels, d'alerte (entraînant un redosage sur le même prélèvement) et d'action (contact du médecin référent pour obtenir un prélèvement de contrôle) ont été précisés par la commission technique de l'AFDPHE. Ci-dessous, sont présentées les valeurs pour la méthode immunofluorimétrie (AutoDELFIA®), utilisée à Nantes.

Dosages	Alerte	Action	Date du document AFDPHE
Phénylalanine	2,5 mg/dl	3 mg/dl	Novembre 2002
TSH	15 µUI/mL	20 µUI/mL	Novembre 2002
17OH-P	50 nmol/L	60 nmol/L	Novembre 2002
TIR	55 ng/mL	65 ng/mL	Mars 2003

Tableau 4 : Valeurs seuils d'alerte et d'action pour les dosages du dépistage néonatal (AutoDELFIA®)

c) Les Associations Régionales

Dans chaque région (définition administrative) a été créée une Association Régionale (loi 1901) disposant de la totale responsabilité du dépistage dans ses limites administratives. Les prélèvements de sang de tous les bébés nés sur son territoire lui sont confiés et elle en assure l'analyse. En revanche, la prise en charge diagnostique et thérapeutique des malades repérés peut être réalisée dans une autre région au gré des migrations domiciliaires des parents.

Chaque association régionale se doit de créer son propre réseau professionnel avec :

1 - Les services d'accouchement publics et privés où sont réalisés les prélèvements et l'information des parents, les médecins de ville (lors des naissances à domicile ou pour l'obtention des prélèvements de contrôle), les services de PMI, les services de pédiatrie et les Associations Régionales voisines.

2 - Un secrétariat régional qui gère les prélèvements reçus, les résultats, le suivi des résultats « anormaux » et qui assure les contacts téléphoniques et écrits avec, 1/ les maternités pour les tests reçus et le rendu des résultats, 2/ les laboratoires pour les résultats normaux et anormaux ainsi que pour la suite donnée aux résultats pathologiques et aux demandes de contrôle (deuxième prélèvement), 3/ les médecins traitants pour les demandes d'un prélèvement de contrôle et les demandes de convocation d'un bébé dont le test est anormal, 4/ les médecins spécialistes et enfin 5/ avec l'AFDPHE pour la fiche de déclaration individuelle de chaque malade (confirmation diagnostique, prise en charge et suivi), la fourniture des statistiques trimestrielles d'activité, la tenue de la comptabilité selon des règles définies par l'AFDPHE en accord avec la CNAMTS ainsi que le bilan annuel d'activité.

3 - Les laboratoires qui assurent les analyses. Chaque région dispose d'un laboratoire pour les dépistages de la phénylcétonurie, de l'hypothyroïdie, de l'hyperplasie des surrénales et de la mucoviscidose. Pour la drépanocytose, il n'existe que 5 laboratoires : 1 en Guadeloupe et 4 en métropole, à savoir 2 à Paris, 1 à Lyon et 1 à Lille. Ces laboratoires sont bien sûr en liaison constante avec leur secrétariat régional qui leur adresse les prélèvements et à qui ils fournissent les résultats anormaux et leurs statistiques d'activité.

4 - Un réseau de médecins spécialistes hospitaliers et privés (dits « référents ») qui assurent la prise en charge et le suivi des malades repérés et fournissent annuellement (de façon anonyme) leurs principales données évolutives.

Le regroupement de ce réseau dans une Association Nationale facilite les échanges d'informations et assure au programme une très grande souplesse sans cloisonnement des activités et des données utiles à tous. Le financement de l'activité régionale est assuré par le Fonds National de Prévention sur la base d'un bilan d'activité trimestriel via l'AFDPHE.

Par ailleurs, l'association procure à chaque maternité les encarts d'informations et le matériel nécessaire à la prise de sang (buvard spécial, lancette, enveloppe T pour l'envoi du prélèvement). A la naissance du bébé, chaque maman reçoit un encart d'informations lui expliquant les maladies dépistées et le but du dépistage. Le pédiatre et les sages-femmes qui l'entourent peuvent l'accompagner dans ses questions.

d) Aspects éthiques et juridiques du dépistage néonatal

Le dépistage néonatal de la phénylcétonurie et de l'hypothyroïdie congénitale pose peu de problèmes éthiques. Celui de l'hyperplasie congénitale des surrénales est majoritairement accepté. En revanche, les problèmes de la drépanocytose et de la mucoviscidose sont plus complexes parce que tous les enfants porteurs de la mutation ne présentent pas une affection grave, qu'il n'existe pas de traitement curatif et que l'annonce du diagnostic angoisse les parents alors qu'on ne sait pas encore comment la maladie évoluera. Les tenants du dépistage font valoir l'intérêt d'une prise en charge précoce qui améliore le pronostic de ces enfants, particulièrement dans le cas de la drépanocytose et qui permet aux parents de recourir à un test prénatal en cas de future grossesse. Il faut se souvenir que le dépistage ne peut être entrepris qu'au bénéfice direct et immédiat de ceux qui y sont soumis. Il doit s'agir d'un test peu invasif et fiable. En cas de test positif ou de diagnostic confirmé, l'information est donnée par un médecin. Il se devra d'être rassurant sur l'avenir de l'enfant dépisté et convaincant sur la nécessité d'un traitement suivi régulièrement, à vie le plus souvent et dont la responsabilité incombe aux parents. Cliniciens, biologistes, psychologues et diététiciens (pour la phénylcétonurie) travaillent en équipe pour assurer le meilleur suivi possible des enfants traités. En clair, le dépistage néonatal ne peut être éthique que s'il est systématique (100 % des nouveau-nés doivent en bénéficier), coordonné, contrôlé et évalué.

Concernant l'aspect juridique, le dépistage néonatal est un acte de médecine préventive qui apporte un bénéfice exclusif au nouveau-né dépisté. Rien ne s'oppose à sa mise en œuvre dès lors que les parents, clairement informés, ne présentent pas de désaccord. Un refus des parents est possible, s'il est formalisé, sinon le consentement tacite (« qui ne dit mot consent ») est considéré comme acquis [8].

4) Organisation du dépistage néonatal dans les autres pays [15]

Un récent rapport faisant état de l'organisation du dépistage néonatal en 2004 dans 47 pays différents nous montre la grande disparité des maladies dépistées, des méthodes utilisées et des valeurs seuils pour chaque dosage. Le tableau 5 précise les différentes maladies dépistées dans chacun des pays. Pour certains, des programmes pilotes sont mis en place avant de généraliser la procédure à l'ensemble du pays. Notons que pratiquement tous les pays dépistent la phénylcétonurie et l'hypothyroïdie congénitale, respectivement 41 et 42 pays. Douze pays dépistent l'hyperplasie congénitale des surrénales, 6 la mucoviscidose, 7 la galactosémie, 6 le déficit en biotinidase, 4 le déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne et un seul le déficit en Glucose-6-Phosphate-Déshydrogénase. Le choix des maladies dépistées est parfois basé sur la prévalence de la maladie (plus ou moins forte entre les pays) mais plus souvent lié à des raisons historiques et/ou politiques. Les tableaux 6 et 7 présentent pour les 2 maladies endocriniennes systématiquement dépistées en France : les pays concernés, le nombre d'enfants dépistés, les méthodes utilisées, les valeurs seuils d'action, le nombre de faux positifs, le nombre de cas dont le diagnostic est confirmé et enfin la prévalence. Notons que le tableau concernant l'hypothyroïdie congénitale ne représente que les pays dont le nombre d'enfants dépistés est supérieur à 100 000.

Il apparaît assez clairement que les stratégies de dépistage varient entre les pays aussi bien au niveau des techniques de dosage utilisées que des seuils de rappel. Toutefois, il ne semble pas y avoir de relation directe entre la valeur du seuil et le nombre de faux positifs. En effet, en ce qui concerne l'HC, on n'observe pas d'augmentation systématique du pourcentage de faux positif lorsque le seuil d'action diminue (exemple du Portugal et de la Pologne) et à seuil identique, le pourcentage de faux positif est différent (exemple de la Grèce et de l'Espagne qui ont un seuil fixé à 10 μ UI/mL mais qui ont respectivement 1,2 % et 0,38 % de faux positifs). Pour l'HCS, c'est encore plus franc, avec l'exemple de la France qui pour un seuil à 60 nmol/L a 0,15 % de faux positifs alors que les Pays-Bas avec un seuil plus bas fixé à 40 nmol/L présente seulement 0,041 % de faux positifs. Et à seuil identique, le Luxembourg vis-à-vis de la Russie, de la Belgique (Flandre) ou bien encore de la Slovaquie a un pourcentage de faux positif franchement plus élevé. Les différences du nombre de faux positifs entre les différents pays illustrent parfaitement la voie vers laquelle doit s'orienter le programme d'amélioration des performances du dépistage, en ayant pour but ultime d'harmoniser les pratiques.

	PCU	HC	HCS	Muco	Drépa	Gal	Db	DCoA	G6PD
Albania	n.d. ²	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Armenia	–	x ³	–	–	–	–	–	–	–
Austria	x	x	x	x	–	x	x	x	–
Azerbaijan	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Belarus	x	x	–	–	–	–	–	–	–
Belgium	x	x	x	p ⁴	p	p	p	p	p
Bosnia-Herzegovina	x	x	–	–	–	–	–	–	–
Bulgaria	x	x	p	–	–	–	–	–	–
Croatia	x	x	–	–	–	–	–	–	–
Cyprus	x	x	–	–	–	–	–	–	–
Czech Republic	x	x	x	p	–	–	–	–	–
Denmark	x	x	–	–	–	–	–	–	–
Estonia	x	x	–	–	–	–	–	–	–
Finland	–	x	–	–	–	–	–	–	–
France	x	x	x	x	p	–	–	–	–
Georgia	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Germany	x	x	x	p	–	x	x	x	p
Greece	x	x	–	–	–	–	–	–	x
Hungary	x	x	–	–	–	x	x	–	–
Iceland	x	x	–	–	–	–	–	–	–
Ireland	x	x	–	–	–	x	–	–	–
Italy	x	x	p	x	–	p	p	–	p
Latvia	x	x	–	–	–	–	–	–	–
Liechtenstein	x	x	x	–	–	x	x	x	–
Lithuania	x	x	–	–	–	–	–	–	–
Luxembourg	x	x	x	–	–	–	–	–	–
Macedonia	x	x	–	–	–	–	–	–	–
Malta	–	x	x	–	–	–	–	–	–
Moldova	x	–	–	–	–	–	–	–	–
Montenegro	x	x	–	–	–	–	–	–	–
Netherlands	x	x	x	–	–	–	–	p	–
Norway	x	x	–	–	–	–	–	–	–
Poland	x	x	–	–	–	–	–	–	–
Portugal	x	x	–	–	–	–	–	p	–
Romania	x	x	–	–	–	–	–	–	–
Russia	x	x	p	p	–	–	–	–	–
Scotland	x	x	–	x	–	–	–	–	–
Serbia	x	x	–	–	–	–	–	–	–
Slovakia	x	x	x	–	–	–	–	–	–
Slovenia	x	x	–	–	–	–	–	–	–
Spain	x	x	p	p	p	p	p	p	–
Sweden	x	x	x	–	–	x	x	–	–
Switzerland	x	x	x	–	–	x	x	x	–
Turkey	x	x	p	p	p	p	p	p	p
Ukraine	x	p	–	–	–	–	–	–	–
UK (excluding Scotland and Wales)	x	x	–	x	p	–	–	–	–
Wales	x	x	–	x	–	–	–	–	–
Total	41	42	12	6	0	7	6	4	1

PCU = Phénylcétonurie, HC = Hypothyroïdie congénitale, HCS = Hyperplasie congénitale des surrénales, Muco = Mucoviscidose, Drépa = Drépanocytose, Gal = Galactosémie, Db = Déficit en biotinidase, DCoA = Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne, G6PD= déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase

n.d. = données non disponibles

x = programme de dépistage couvrant l'ensemble du territoire

p = programme pilote (en phase de test dans certaines régions)

Tableau 5 : Maladies dépistées dans différents pays, en 2004

	Nb nouveau-nés dépistés	Méthodes	Seuil d'action (μUI/mL)	FP (%)	Nb VP	Prévalence
France	817 388	A,R	20-25	0,1	287	1/2848
Allemagne	726 973	A,D	15-20	0,13	246	1/2955
Grèce	106 655	R	10	1,2	80	1/1333
Italie	573 323	F,R	7	0,9	328	1/1748
Pays-Bas*	194 781	A	10	0,34	66	1/2951
Pologne	354 973	L	15	0,04	115	1/3087
Portugal	108 564	D	20	0,06	43	1/2525
Russie	1 305 778	D	20	0,1-0,2	421	1/3102
Espagne	452 125	A,D	10	0,38	235	1/1924
Suède	101 450	D	20	0,033	32	1/3170

Méthodes : A = AutoDelfia, D = Delfia, F = FIA, L = LIA, R = RIA / FP = Faux positifs / VP = Vrais positifs

* Dépistage par dosage de la T4 en première intention

Tableau 6 : Statistiques concernant le dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale dans différents pays

	Nb nouveau-nés dépistés	Méthodes	Seuil d'action (nmol/L)	FP (%)	Nb VP	Prévalence
Autriche	79 022	D	30	0,54	3	1/26341
Belgique (F)	65 466	D	40	0,37	6	1/10911
Belgique (W)	22 736	E,R	75-150	0,5-1,4	2	1/11368
France	817 388	A,R	60	0,15	45	1/18164
Allemagne	726 973	A,D	nd	0,33	70	1/10385
Italie	129 206	D	nd	0,31	11	1/11746
Luxembourg	5 623	A	40	0,85	1	1/5623
Pays-Bas	194 781	A	40	0,041	10	1/19478
Russie	16 000	D	40	0,1	2	1/8000
Slovaquie	52 293	L	40	0,127	10	1/5229
Espagne	112 914	A,D	30	0,36	7	1/16131
Suède	101 450	D	nd	0,047	1	1/101450
Suisse	75 842	D	30	nd	8	1/9480

Méthodes : A = AutoDelfia, D = Delfia, E = EIA, L = LIA, R = RIA / FP = Faux positifs / VP = Vrais positifs

nd = données non disponibles / Belgique : F = Flandre et W = Wallonie

Tableau 7 : Statistiques concernant le dépistage néonatal de l'hyperplasie congénitale des surrénales dans différents pays

B. Hypothyroïdie Congénitale

L'hypothyroïdie congénitale (HC) est la maladie endocrinienne la plus fréquente du nouveau-né puisqu'elle atteint 1/3000 à 1/4000 enfants. Son dépistage a complètement transformé le pronostic mental en évitant les graves séquelles psychomotrices habituellement constatées dans cette affection, grâce à l'institution précoce d'un traitement par L-thyroxine, à dose initiale élevée, sous couvert d'une bonne compliance.

Avant l'avènement du dépistage, le quotient intellectuel (QI) moyen des enfants ayant une hypothyroïdie congénitale était de 76. 40% d'entre eux avaient alors besoin d'une éducation spécialisée. En plus du QI abaissé, des déficits dans le contrôle des mouvements fins et des difficultés d'apprentissage importantes étaient retrouvés. Clairement, le diagnostic était fait trop tard et l'hypothyroïdie congénitale source de déficits intellectuels permanents [16].

1) Physiopathologie

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle très important dans la maturation de nombreux organes et tout particulièrement dans le développement du cerveau (myélinisation neuronale, développement du tissu glial et arborisation dendritique) en se fixant sur des récepteurs spécifiques présents dès la 10^{ème} semaine de gestation.

Le développement de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien du fœtus débute dès le premier trimestre de la grossesse et sa maturation se poursuit jusqu'au terme.

La Thyrotropin Releasing Hormone (TRH) est détectable dès la 10^{ème} semaine de développement et la Thyroid Stimulating Hormone (TSH) dès la 12^{ème} semaine. Bien que la thyroïde soit déjà formée à la 10^{ème} semaine, il faudra attendre la 12^{ème} semaine pour que sa sécrétion devienne effective et que la T4 sérique soit détectée. Jusqu'à cette période, ce sont les hormones maternelles qui traversent la barrière placentaire et qui jouent le rôle le plus important dans la maturation cérébrale du fœtus [17]. Pendant la grossesse il existe donc un gradient materno-fœtal d'hormones thyroïdiennes avec des concentrations maternelles de T3 et T4 libres plus importantes que celles du fœtus. Ce gradient diminuera progressivement jusqu'au terme de la grossesse. Notons que le placenta est perméable à la T4, à l'iode et à la TRH maternelle mais qu'il est imperméable à la TSH et à la T3.

La majorité des HC est sporadique, mais l'existence de cas familiaux et d'une prévalence variable selon le sexe et l'ethnie a fait suspecter une origine génétique. Les méthodes

modernes de génétique moléculaire ont ainsi permis de retrouver, dans quelques cas, des mutations de gènes codant pour certains facteurs de transcription.

Ainsi, certains facteurs de transcription participant à l'ontogenèse de la thyroïde ont été mis en évidence ces dernières années tels que TTF-1 (Thyroid Transcription Factor 1), TTF-2 (Thyroid Transcription Factor 2) et PAX-8. L'inactivation des gènes codant pour ces facteurs chez la souris a permis de mieux comprendre leur fonction. TTF-1 et PAX-8 sont nécessaires à la multiplication et à la différenciation des précurseurs des cellules folliculaires qui vont produire la T4 (thyroxine) tandis que TTF-2, qui est un répresseur de TTF-1 et PAX-8, semble agir sur la différenciation cellulaire et sur la migration de la glande thyroïde. Ces facteurs de transcription ont pu être détectés au niveau de la thyroïde du fœtus très précocement dès le 2^{ème} mois de gestation. Des mutations, concernant les différents gènes qui codent pour ces facteurs de transcription, ont été décrites chez des patients présentant une hypothyroïdie congénitale (hypoplasie thyroïdienne ou athyréose) associée à d'autres maladies du développement (fente palatine, atrésie des choanes, anomalies rénales) [16, 18-23]. Ces anomalies génétiques sont rares mais l'association d'une hypothyroïdie avec d'autres malformations doit conduire à les rechercher.

Pour les troubles de l'hormonogenèse, certains défauts au niveau de la voie de synthèse des hormones thyroïdiennes ont également pu être associés à des mutations concernant : 1/ la thyroperoxydase (TPO) qui intervient dans l'oxydation et l'organification des iodures, 2/ THOX-2 (Thyroïde Oxydase de type 2) intervenant dans l'iodation et les réactions de couplage, 3/ la thyroglobuline (TG) qui est la protéine clé de la synthèse et du stockage des hormones thyroïdiennes, et plus récemment 4/ NIS (Sodium Iodide Symporter) impliqué dans le transport de l'iode dans la cellule folliculaire [17, 24, 25].

2) Diagnostic

a) Clinique

A la naissance, seulement 1 à 4 % des cas sont diagnostiqués cliniquement [16]. Les signes cliniques, qui passent donc très souvent inaperçus, sont les suivants :

- Hypothermie nécessitant souvent le réchauffement du nouveau-né ;
- Ictère néonatal d'apparition retardée (24 à 48 heures) habituellement peu intense mais prolongé, dépassant 8 jours et faisant parfois rechercher une cause immunologique ;
- Troubles digestifs avec constipation opiniâtre (d'autant plus surprenante que l'enfant est nourri au sein) et anorexie. Les prises alimentaires sont lentes, difficiles et incomplètes ;

- Troubles respiratoires : la respiration est bruyante, nasale, le cri est rauque par infiltration myxoedémateuse des cordes vocales et du larynx ;
- Macroglossie parfois à l'origine de troubles de la succion et de la déglutition ;
- Cernes bleuâtres péri-buccales et péri-narinaires ;
- Persistance du lanugo, hirsutisme dorso-lombaire, cheveux abondants et secs, infiltration du visage et du dos des mains associée à une peau froide, sèche et parfois craquelée ;
- Fontanelles postérieure et antérieure larges, de diamètre supérieur à 1,5 cm ;
- Hypotonie généralisée : l'abdomen est ballonné, distendu et la hernie ombilicale présente ;
- Comportement anormal : l'enfant dort beaucoup, ne pleure pas, s'endort lorsqu'il tète et ne manifeste pas d'intérêt pour l'entourage. Il est dit trop « sage » [17].

b) Biologique et radiologique

Toute suspicion d'hypothyroïdie congénitale, notamment lors du dépistage néonatal, nécessite des explorations complémentaires afin d'affirmer le diagnostic, de préciser l'étiologie et d'évaluer la gravité de l'affection.

1. *Diagnostic positif*

Les dosages plasmatiques de la T4 libre et de la TSH sont les examens les plus pertinents. Physiologiquement, dès les premières minutes après la naissance, la sécrétion de TSH augmente brutalement avec un pic maximum à 30 minutes de vie pouvant atteindre 100 $\mu\text{U}/\text{mL}$. Ensuite, la sécrétion de TSH diminue rapidement pendant les 24 premières heures puis plus lentement jusqu'au 3^{ème} jour de vie, avant de se stabiliser [26].

Le pic de TSH entraîne une augmentation de la sécrétion thyroïdienne de T3 et de T4 avec un pic maximum entre 24 et 48 heures de vie. L'augmentation de T3 est également due à la maturation rapide de la désiodase hépatique et à la conversion de T4 en T3 en période néonatale. Les concentrations de T3 et T4 diminuent pendant le 1^{er} mois de vie et se stabilisent ensuite. Notons que la concentration normale de T4 est plus élevée chez le nouveau-né à terme que chez l'adulte mais qu'elle est plus basse chez le prématuré [27, 28].

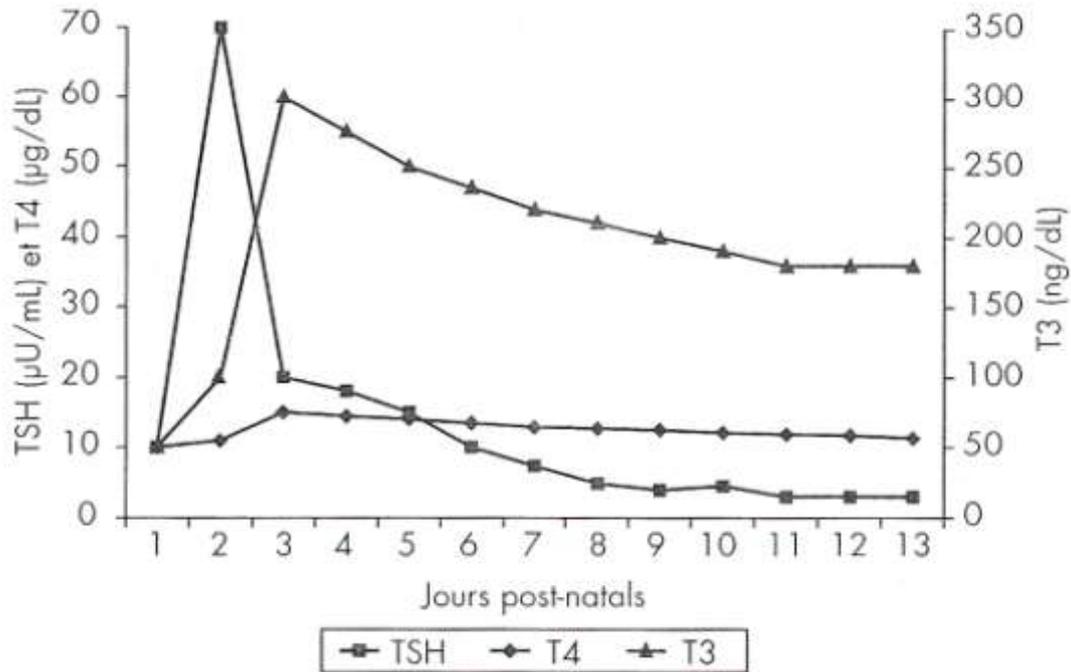


Figure 3 : Evolution des concentrations de TSH, T4 et T3 du nouveau-né à terme les 1^{ers} jours de vie, d'après [17]

Chez le prématuré, l'axe hypothalamo-hypophysaire étant immature, la production de TRH et de TSH sont réduites et de ce fait, le pic de sécrétion de TSH juste après la naissance est moins important [26]. La thyroïde est elle aussi immature et les pics de sécrétion de T3 et T4 sont également réduits d'autant que la conversion de la T4 en T3 active est faible [26]. In utéro, le fœtus est complètement dépendant des apports d'iode d'origine maternelle via le placenta. Le nouveau-né prématuré de moins de 32 SA est en balance iodée négative [29]. Il y a une chute transitoire de T4 chez ces enfants, le nadir se situant entre 1 et 2 semaines de vie [30]. En 3 à 4 semaines, les concentrations rejoignent celles des nouveau-nés à terme. Cette hypothyroïdémie transitoire est classiquement décrite comme un phénomène physiologique d'adaptation du prématuré à la vie extra-utérine [31]. Ce phénomène est plus rarement observé chez les prématurés proches du terme car ils vont s'adapter en augmentant la captation d'iode thyroïdienne. En revanche, chez les grands prématurés, il peut y avoir un retentissement néfaste et la nécessité ou non d'une supplémentation hormonale est discutée.

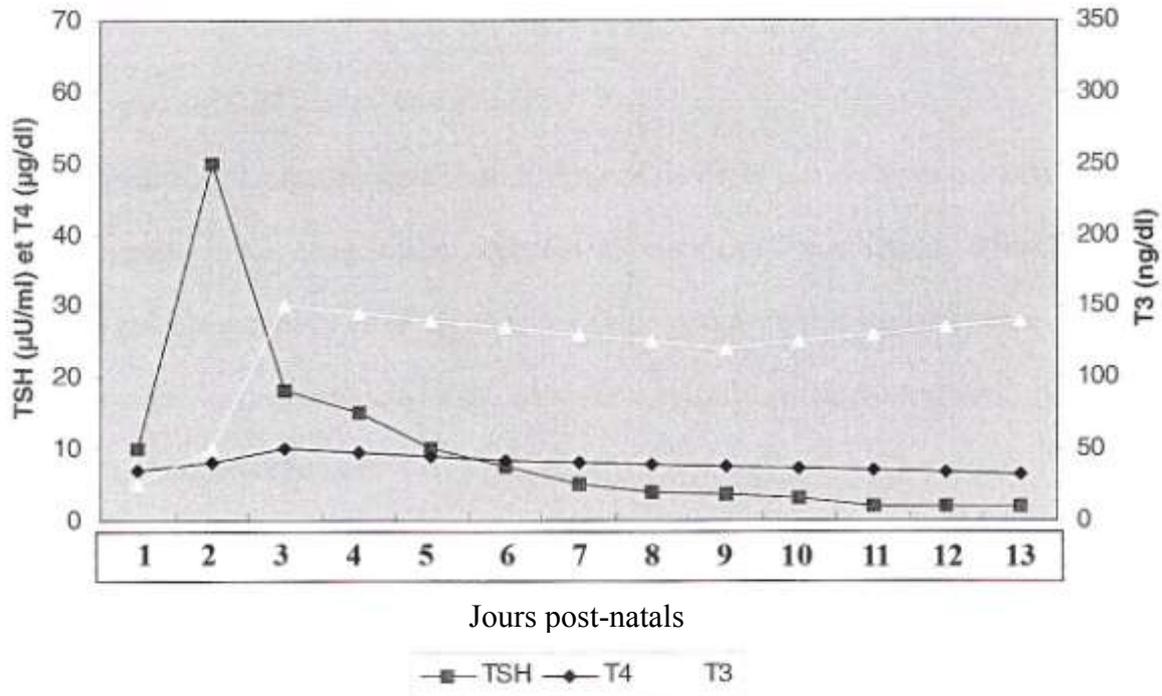


Figure 4 : Evolution des concentrations de TSH, T4 et T3 du nouveau-né prématuré les 1^{ers} jours de vie, adapté de [28]

2. Diagnostic étiologique

L'imagerie trouve ici toute sa place étant donné la grande fréquence des dysgénésies thyroïdiennes.

La scintigraphie, à l'iode 123 (meilleure information fonctionnelle) ou au technétium 99 (meilleure disponibilité du traceur, irradiation moindre et durée d'examen plus courte) permet de préciser la présence ou l'absence de la glande thyroïde, sa position normale ou ectopique, son volume normal, augmenté (goître) ou diminué (hypoplasie) et son caractère fonctionnel (fixation augmentée, diminuée ou normale) [32, 33]. En France, elle est d'utilisation très courante, mais dans certains pays, du fait de l'irradiation liée à ces produits radioactifs, cette exploration n'est pas pratiquée en périnatal. Elle sera réalisée à l'âge de 2 à 3 ans après un arrêt du traitement de quelques semaines. De plus, cet examen ne permet pas de conclure dans 100 % des cas. En effet, le tissu thyroïdien est parfois présent mais non fixant : persistance d'un reliquat de petite taille (ectopie), glande thyroïde non captante (saturation iodée ?), traitement débuté avant l'examen ou bien encore limite de résolution de la scintigraphie [17].

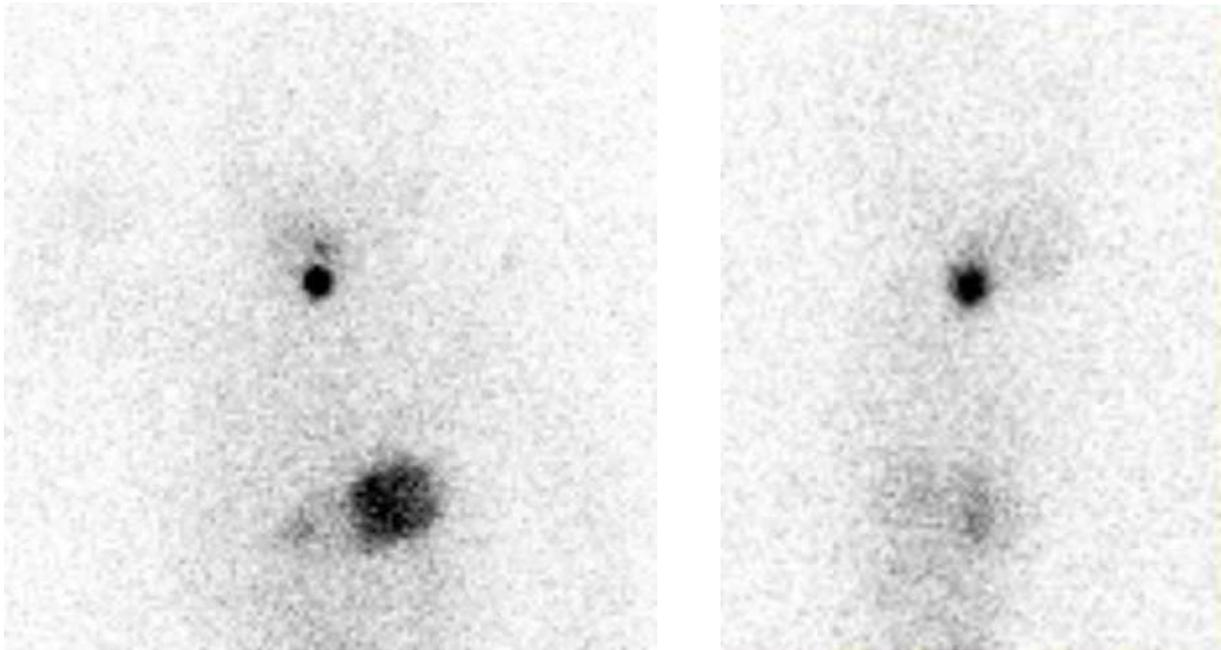


Figure 5 : *Illustration d'une scintigraphie à l'Iode 123, de face à gauche et de profil à droite*
Absence d'anomalie : glande thyroïdienne en position orthotopique (zone noire supérieure)
La zone noire inférieure correspond à l'estomac

L'échographie thyroïdienne est le second examen d'imagerie contributif pour le diagnostic étiologique et peut être considéré comme une alternative ou plutôt comme un complément utile à la scintigraphie. Elle est d'utilisation plus facile, elle peut être répétée à plusieurs reprises sans arrêt du traitement mais elle est opérateur-dépendant et moins sensible pour des petites quantités de tissu ectopique, même au doppler.

D'autres explorations peuvent également être utiles comme le dosage de la thyroglobuline (TG), qui devrait être réalisé systématiquement, dont la concentration traduit l'existence d'un tissu thyroïdien fonctionnel. Cela permet de distinguer, en l'absence de fixation à la scintigraphie, l'athyréose réelle (TG absente) d'une saturation iodée (TG normale), d'une hypoplasie sévère (TG normale) ou d'une ectopie de petite taille (TG augmentée). La recherche d'anticorps antithyroïdiens peut être demandée en cas de thyroïdite auto-immune maternelle ainsi que le dosage de l'iodémie et de l'iodurie à la recherche soit d'une surcharge iodée maternelle ou infantile, soit au contraire d'une carence iodée, fréquente dans certaines régions exposées. Plus rarement, la recherche d'altérations géniques peut être réalisée en cas d'antécédents familiaux, de consanguinité ou de malformations somatiques associées [17].

3. *Diagnostic de gravité*

L'étude de la maturation osseuse, en réalisant une radiographie du genou, permet de préciser la présence ou non des épiphyses (point tibial supérieur et point fémoral inférieur) et de mesurer leur surface. L'absence des points tibiaux et fémoraux ou une surface des 2 épiphyses $< 10 \text{ mm}^2$, associée à une concentration très basse de T4 libre est en faveur d'une hypothyroïdie sévère et nécessite l'institution d'un traitement très rapidement [17].

3) Etiologies

a) Hypothyroïdie permanente

1. *Dysgénésies thyroïdiennes*

Elles constituent la cause la plus fréquente, environ 85 % des cas d'hypothyroïdie permanente. Il s'agit d'anomalies du développement de la glande thyroïdienne regroupant :

- les **ectopies** dans 75 % des cas, qui correspondent à une anomalie de migration thyroïdienne pendant le développement embryonnaire ;



Figure 6 : *Illustration d'une scintigraphie au Technétium 99, de face et de profil*
Diagnostic d'ectopie : glande en position anormale, rétro-linguale

- les **athyréoses** dans 20 % des cas, qui sont une agénésie de la glande avec absence de tissu thyroïdien ;

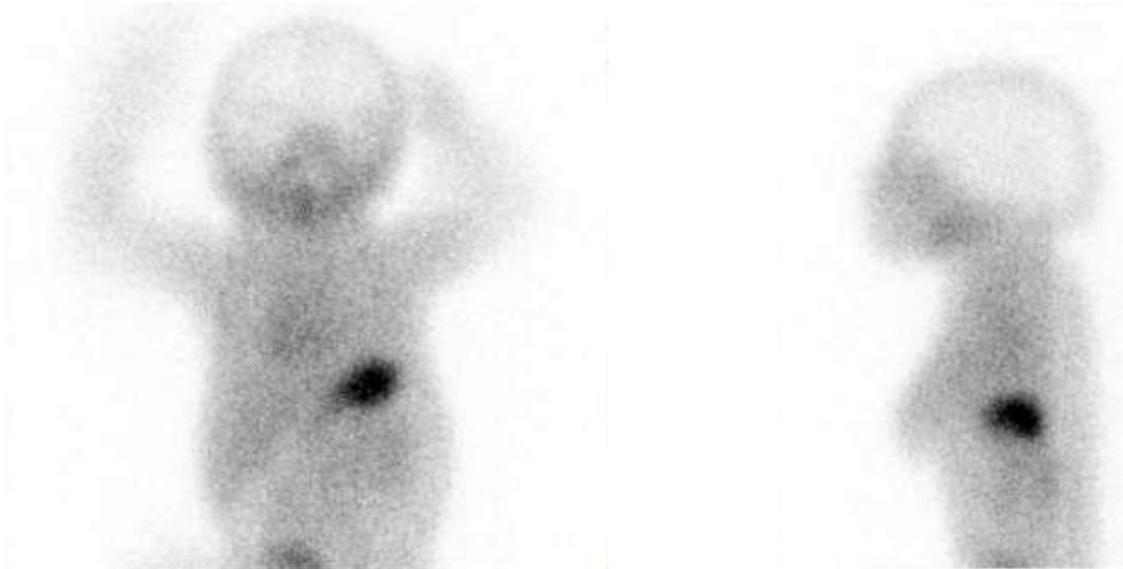


Figure 7 : *Illustration d'une scintigraphie au Technétium 99, de face et de profil*
Diagnostic d'athyréose : absence de fixation en zone cervicale

- les **hypoplasies** dans moins de 5 % des cas, avec glande orthotopique ;
- les **hémiagénésies** dans moins de 1 % des cas [16, 23, 34, 35].

2. Troubles de l'hormonosynthèse

Ils représentent environ 15 % des cas d'hypothyroïdie congénitale. Ce sont des affections héréditaires se transmettant selon le mode autosomique récessif et pouvant toucher toutes les étapes de la synthèse, de la sécrétion et de l'action des hormones thyroïdiennes.

L'existence d'un goître associé à une hypothyroïdie doit faire suspecter ce diagnostic. Il ne pourra être confirmé, en cette période néonatale, que dans quelques formes : 1/ défaut d'organification des iodures avec goître, fixation élevée à la scintigraphie et test au perchlorate positif (chute de la fixation supérieure à 85-90 %), 2/ défaut de captation des iodures avec goître palpable et absence de fixation à la scintigraphie et 3/ anomalie de la synthèse de la thyroglobuline avec goître, hypothyroïdie sévère et TG indosable.

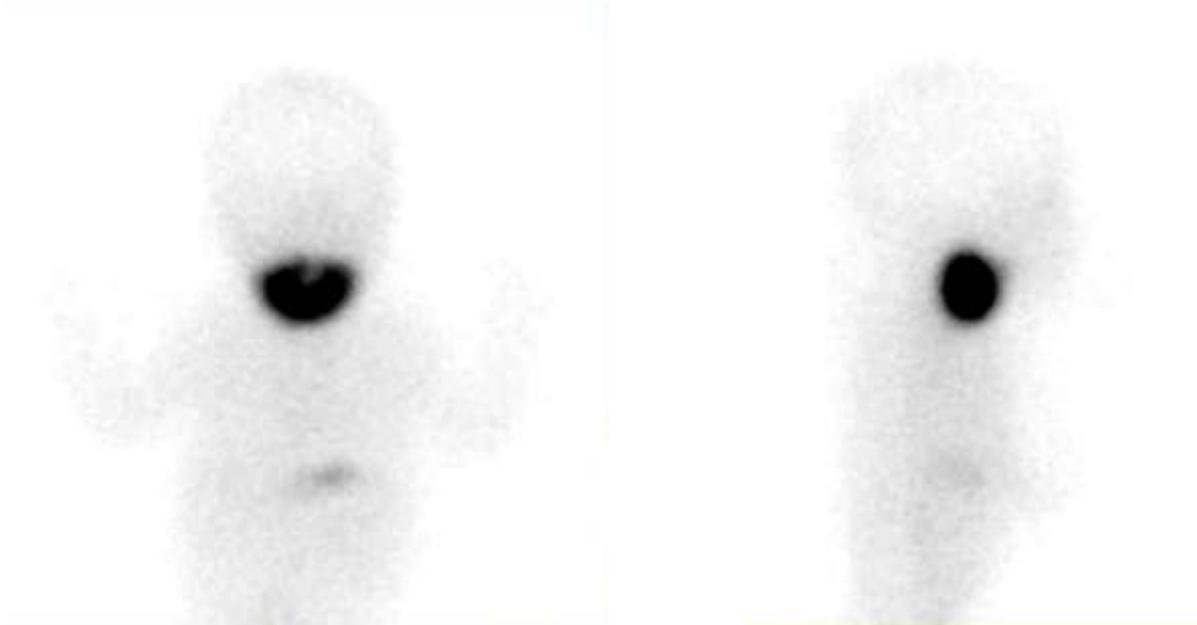


Figure 8 : *Illustration d'une scintigraphie au Technétium 99, de face et de profil*
Troubles de l'hormonogenèse probable avec hyperfixation franche en position orthoptopique

Les autres formes, défaut de couplage des iodotyrosines, défaut de déshalogénase (désiodase), nécessitent des explorations spécialisées plus longues qui ne peuvent être réalisées qu'au cours de la 2^{ème} ou 3^{ème} année de vie (après interruption du traitement de quelques semaines) pour ne pas retarder l'institution du traitement en période néonatale. De nombreux gènes sont en cause et parmi les anomalies, celles concernant la TPO sont les plus fréquentes (Tableau 8) [16, 23, 34, 35].

3. Origine centrale, hypothalamo-hypophysaire

Elle est très rare et représente moins de 1 % des cas d'hypothyroïdie congénitale. L'incidence réelle est difficile à estimer puisque cette forme d'HC n'est détectée que dans les pays pratiquant ou ayant pratiqué le dépistage par dosage de la T4. Le déficit en TSH peut être isolé avec HC sévère ou bien associé à d'autres déficits hypophysaires entrant dans le cadre d'un panhypopituitarisme plus ou moins complet. Les études génétiques ont permis de retrouver des mutations de gènes codant pour les facteurs de transcription jouant un rôle dans le développement hypophysaire tels que PIT1, HESX1, PITX2, LHX3, LHX4, SHH... (Tableau 8) [17]. A noter, une forme particulière qui concerne des mutations des gènes de la TSH et de son récepteur responsables du syndrome de résistance à la TSH [16, 23, 34, 35].

	Gènes	Phénotype thyroïdien et/ou hypophysaire	Signes associés
Dysgénésie Thyroïdienne	TTF-1	Athyréose ou hypoplasie thyroïdienne	Anomalies pulmonaires, choréo-athétose, retard mental
	TTF-2	Hypoplasie thyroïdienne	Fente palatine, atrésie choanale, cheveux hérissés
	PAX-8	Ectopie ou hypoplasie thyroïdienne	
Troubles de l'hormonosynthèse	TPO	Goître	Défaut d'organification
	THOX-2	Goître	Défaut d'organification
	TG	Goître	Déficit en thyroglobuline
	NIS	Goître	Absence de fixation de l'iode
	PDS	Goître	Surdité neurosensorielle
	MCT8	Goître	Troubles neurologiques, hypotonie, nystagmus
Hypothyroïdie hypothalamo-hypophysaire	PIT-1	Déficit en GH (GHD), TSH et Prolactine	Hypoplasie hypophysaire
	PROP-1	Déficit hypophysaire multiple (DHM)	Hypophyse normale ou hypoplasique
	HESX-1	DHM ou GHD isolé	Dysplasie septo-optique, hypoplasie hypophysaire
	PITX-2 ou RIEG	DHM	Anomalie oculaire
	LHX-3	DHM	Post-hypophyse ectopique, limitation rotation du cou
	LHX-4	DHM ou GHD isolé	Hypoplasie hypophysaire, post-hypophyse ectopique, anomalies cérébelleuses
	SHH	DHM ou GHD isolé	Incisive supérieure médiane, atrophie choanale, sténose du sinus piriforme
	PATCHED-1	DHM	Incisive supérieure unique, fente palatine, agénésie du corps calleux, holoprosencéphalie
	TSH β	Hypothyroïdie centrale isolée	
	Récepteur TSH	Hypothyroïdie centrale isolée	Syndrome de résistance à la TSH
	GNAS 1	Hypothyroïdie néonatale	Pseudohypoparathyroïdie, obésité

Tableau 8 : Gènes impliqués dans les hypothyroïdies congénitales, d'après [17]

b) Hypothyroïdie transitoire

La plupart des hypothyroïdies congénitales transitoires ont une origine environnementale ou iatrogénique à savoir : 1/ la carence en iode ; certaines zones géographiques et ethnies sont connues pour être carencées en iode avec comme conséquence directe une incidence plus élevée d'hypothyroïdie transitoire, 2/ la surcharge iodée aiguë, liée à des agents antiseptiques iodés appliqués sur la peau des nouveau-nés ou des femmes enceintes qui allaitent, peut provoquer une hypothyroïdie transitoire, surtout chez les enfants prématurés. Par ailleurs, 3/ la prise de médicaments antithyroïdiens de synthèse par la maman pendant la grossesse est la cause la plus fréquemment retrouvée dans les zones avec apport d'iode suffisant. Enfin, 4/ les anticorps anti-thyroïdiens maternels avec passage transplacentaire d'anticorps bloquant le récepteur de la TSH (TRB-Ab) sont également à l'origine d'une hypothyroïdie transitoire. Cette forme est caractérisée par l'existence d'une thyroïdite auto-immune maternelle, d'un goître néonatal et d'une hypothyroïdie transitoire disparaissant en 3 à 5 semaines [16, 23, 34, 35].

4) Traitement

Le traitement doit être instauré dès le résultat du dépistage, indépendamment de l'obtention d'images diagnostiques, et sans attendre les résultats de confirmation car chaque jour de retard pourrait entraîner une perte de QI.

Le traitement de choix repose sur l'utilisation de la L-thyroxine (lévothyroxine) en solution à raison de 5 µg/goutte. La détermination de la dose initiale est empirique et a fait l'objet de nombreuses controverses. Il est actuellement admis qu'un début de traitement dans les 2 premières semaines de vie à dose initiale élevée (10-15 µg/kg/j) est nécessaire pour que les enfants atteints d'HC sévère puissent développer tout leur potentiel intellectuel [16, 36-39].

Il faut, en règle générale, viser une normalisation de la T4 libre en moins de 2 semaines et de la TSH en 4 semaines au plus [16].

Le rythme de surveillance a été précisé par différentes recommandations dont la dernière date de 1999 (WESPE : Working group on congenital hypothyroidism of the European Society for Paediatric Endocrinology) [17].

C. Hyperplasie Congénitale des Surrénales

L'hyperplasie congénitale des surrénales regroupe une famille de maladies héréditaires autosomiques récessives impliquées dans la synthèse des hormones surrénaliennes. A chacune des étapes de la biosynthèse du cortisol correspond un enzyme dont l'absence partielle ou totale détermine un type clinique et biologique particulier de dysfonctionnement surrénalien [40]. Il s'agit dans 90 % à 95 % des cas d'un déficit en 21-hydroxylase.

Les déficits peuvent être classés en 2 groupes, ceux qui n'affectent que la biosynthèse surrénalienne, à savoir : le déficit en 21-hydroxylase, le déficit en 11 β -hydroxylase et le déficit en aldostérone-synthase et ceux qui affectent la biosynthèse du cortisol, de l'aldostérone et des hormones sexuelles : le déficit en 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (3 β -HSD), le déficit en 17 α -hydroxylase et le défaut de conversion du cholestérol en prégnénolone (HCS Lipoïde).

Par ailleurs, une autre forme de la maladie correspond à l'association de plusieurs déficits surrénaliens. Le point commun à toutes ces pathologies est la levée du rétrocontrôle négatif exercé par le cortisol sur la sécrétion d'ACTH. La rupture de cette boucle entraîne une hypersécrétion d'ACTH directement responsable de l'hypertrophie des surrénales.

Il est important de noter qu'il existe plusieurs formes cliniques de déficit en 21-hydroxylase avec un continuum entre la forme précoce (classique), souvent associée à une perte de sel, et la forme tardive (non classique). Le dépistage néonatal qui repose sur le dosage de la 17 α -hydroxyprogestérone (17OH-P) permet seulement de repérer les déficits en 21-hydroxylase et en 11 β -hydroxylase.

1) Physiopathologie

a) Ontogenèse

La glande surrénale a 2 origines embryologiques distinctes : le cortex qui dérive du mésoderme et la médullaire qui dérive du neuro-ectoderme. A la 4^{ème} semaine de gestation, le cortex fœtal est bien différencié et devient fonctionnel à la 8^{ème} semaine. Il a la particularité de présenter 3 zones :

- Une zone large, occupant la quasi-totalité du cortex interne, dite zone « fœtale ». Elle disparaîtra en grande partie en fin de gestation et donnera la **zone réticulée** qui se développera au moment de l'adrénarchie.
- Une zone mince, plus externe, dite zone « adulte » ou zone définitive (DZ), présente surtout en fin de gestation. Elle synthétise les minéralocorticoïdes et correspond à la **zone glomérulée**. Elle joue par ailleurs un rôle important dans la croissance de la zone fœtale par des phénomènes de migration centripète.
- Une zone transitionnelle (TZ) située entre les 2, individualisable au 2^{ème} trimestre qui synthétise le cortisol et qui donnera la **zone fasciculée** [41, 42].

L'évolution de l'ébauche médullaire est toute différente. Vers la 6^{ème} semaine, des cellules de la crête neurale migrent à l'intérieur du cortex fœtal. Au contact des stéroïdes hormonaux, ces cellules développent les caractéristiques de cellules chromaffines capables de synthétiser les catécholamines. Ce processus de migration dure jusqu'à la 27^{ème} semaine.

La croissance des glandes surrénales est exponentielle et leur taille à la naissance est voisine de celle des surrénales adultes avec un poids d'environ 8 g. Peu après la naissance, la zone foetale va rapidement involuer par apoptose pour atteindre la moitié de sa taille à 1 mois et environ le dixième à 1 an (1 g). Cette dégénérescence rapide peut d'ailleurs s'accompagner parfois d'hémorragies surrénaliennes. En parallèle de cette involution, il y a une différenciation des zones définitives et transitionnelles, respectivement en zones glomérulée et fasciculée. Le processus semble s'achever complètement vers 2 – 3 ans [40, 41].

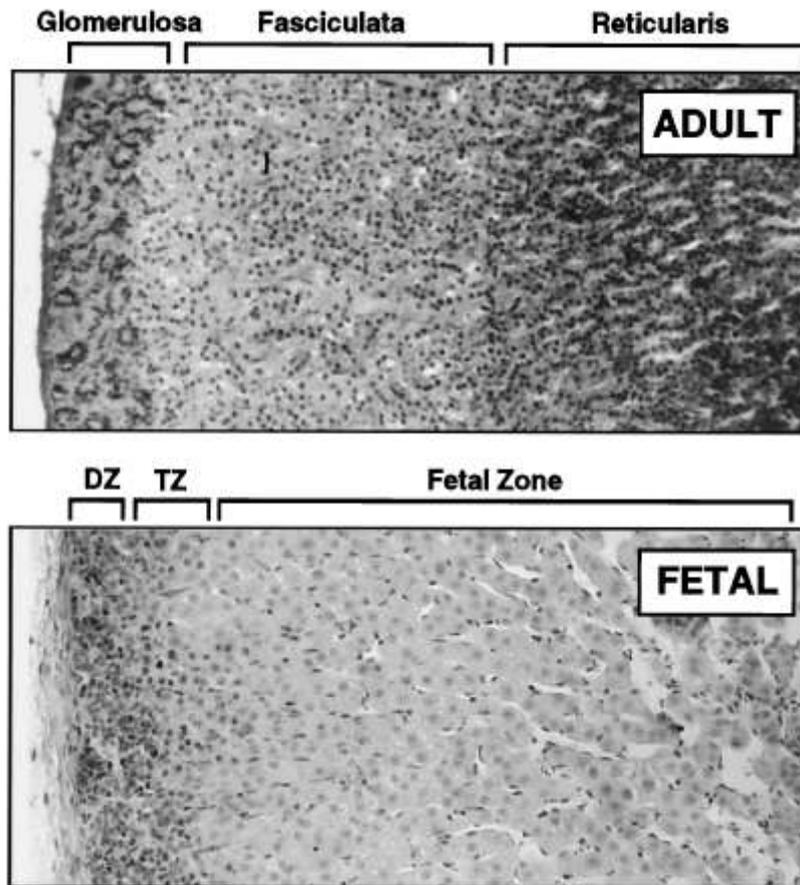


Figure 9 : Morphologie du cortex surrénalien adulte (en haut) et fœtal (en bas), d'après [42]

b) Stéroïdogénèse

La biosynthèse des stéroïdes est assurée par la zone fœtale du cortex surrénalien dès la 8^{ème} semaine. Deux types d'enzymes assurent la stéroïdogénèse : les cytochromes P450 (CYP) responsables de l'oxydation des substrats et les hydroxystéroïdes déshydrogénases (HSD) dotées d'une activité catalytique oxydative ou réductrice. Le fœtus ne pouvant pas synthétiser seul les stéroïdes, il le fait en collaboration avec le placenta. En effet, la glande fœtale ne possède pas l'ensemble des enzymes nécessaires à la stéroïdogénèse. Ainsi, le placenta exprime la 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (3 β -HSD) et des aromatasés tandis que la glande fœtale exprime des hydroxylases.

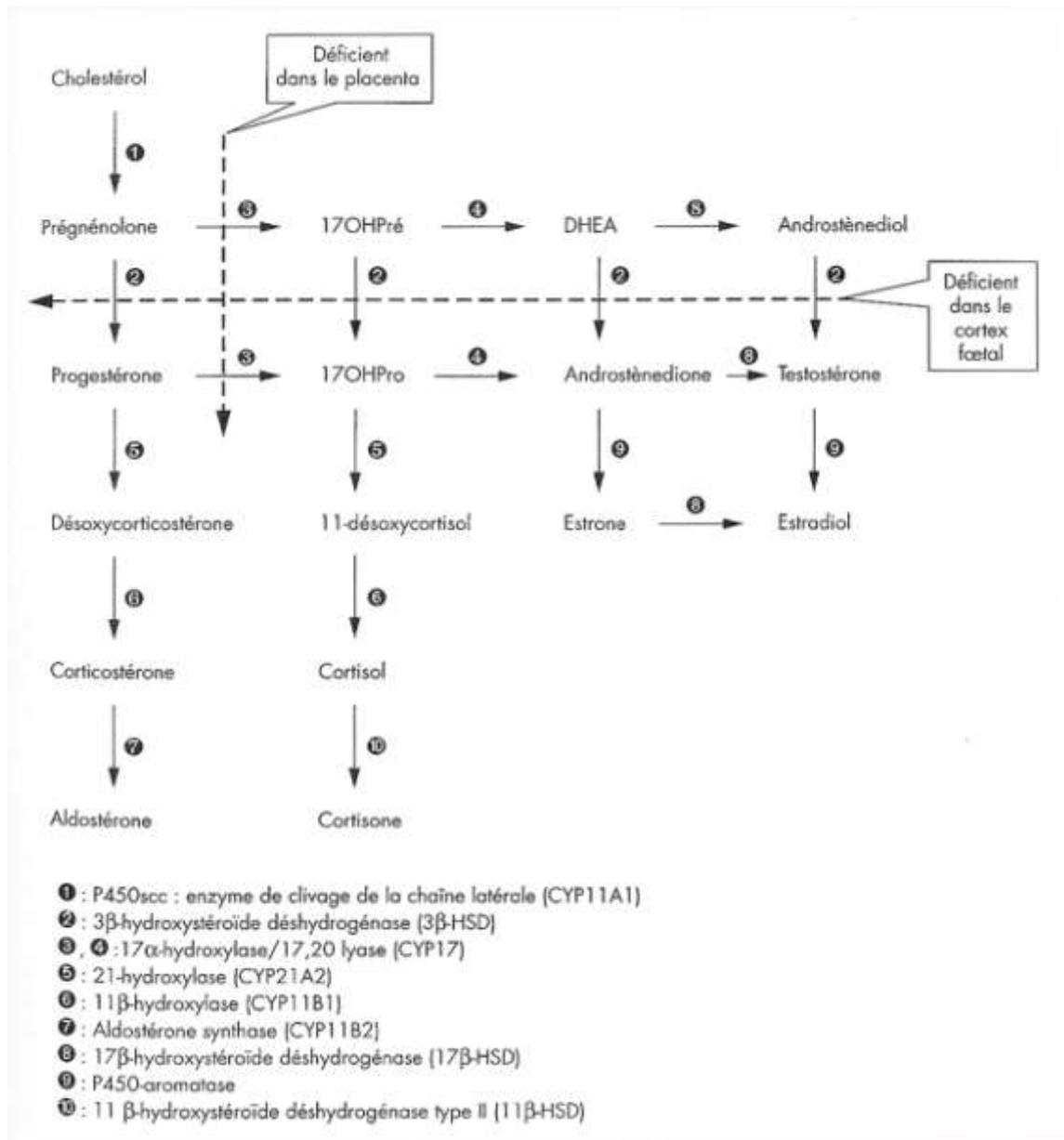


Figure 10 : Stéroïdogénèse au cours de la grossesse, d'après [41]

La surrénale fœtale extrait le cholestérol de la circulation fœtale et le convertit en prégnénolone. Cette dernière est convertie dans la surrénale en 17-hydroxyprégnénolone (17OHPré sur la figure) puis en déhydroépiandrostérone (DHEA).

Ces 3 stéroïdes ne pourront être transformés que grâce à la 3β-HSD présente au niveau placentaire avec transformation de la prégnénolone en progestérone, de la 17-hydroxyprégnénolone en 17-hydroxyprogestérone (17OHPro sur la figure 10) et de la déhydroépiandrostérone en androstènedione. La progestérone et la 17-hydroxyprogestérone retourneront au fœtus car elles sont précurseurs des glucocorticoïdes.

Ainsi, la zone fœtale produit de grandes quantités de DHEA car elle n'exprime pas la 3 β -HSD. Cette dernière n'apparaissant dans la surrénale fœtale que vers la 20^{ème} semaine.

A l'inverse, le placenta fabrique de grandes quantités d'oestrogènes du fait de la présence massive d'aromatases.

Ceci montre bien la complémentarité entre zone fœtale et placenta au niveau de la stéroïdogénèse [41-43].

c) Régulation

1. *In utero*

La croissance des glandes surrénales pendant la vie fœtale dépend directement de l'action de l'ACTH qui est synthétisée par l'hypophyse du fœtus dès la 6^{ème} semaine (l'ACTH maternelle ne franchit pas la barrière placentaire). Sa concentration est significativement élevée à la 12^{ème} semaine et le reste jusqu'à la 34^{ème} pour diminuer en fin de gestation [44]. Cette hormone favorise le développement de la zone fœtale et permet de réguler la stéroïdogénèse fœtale en favorisant la synthèse du cortisol à partir de la 17 hydroxyprogestérone produite par le placenta via l'action de la 3 β -HSD. Cette synthèse croit au cours de la grossesse et permet entre autre l'acquisition d'une maturation pulmonaire [41].

Il existe d'autres stimulants de la stéroïdogénèse comme l'hCG qui joue un rôle fondamental dans le maintien de la zone fœtale ainsi que dans la persistance du corps jaune qui permet la synthèse de progestérone dans les premières semaines avant le placenta.

Par ailleurs, il existe un lien étroit entre la prolifération cellulaire et la CRH. Ce peptide sécrété par le placenta a un effet indirect via l'hypophyse fœtale en stimulant la sécrétion d'ACTH [43]. D'autres facteurs tels que l'IGF 1, l'IGF 2, l'EGF ont eux un rôle essentiel en potentialisant et en modulant l'effet de l'ACTH contrairement au TGF β , qui lui, inhibe la prolifération et la fonction des cellules des zones adulte et fœtale [42].

L'axe hypothalamo-surrénalien du fœtus a une certaine autonomie de fonctionnement, mais celui-ci est influencé par les glucocorticoïdes maternels qui peuvent modifier la concentration plasmatique de cortisol fœtal. Ces derniers réduisent à la fois l'activité mitotique dans la zone fœtale et la synthèse de l'ACTH fœtale [44].

2. A la naissance

Après la naissance, il y a une interruption de la contribution placentaire et maternelle à la stéroïdogénèse ainsi que l'involution de la zone fœtale, à l'origine de la chute brutale des concentrations des hormones surrénaliennes [45]. Pour autant, le nouveau-né ne subit pas de période d'insuffisance surrénalienne.

Chez le prématuré, il semble que les concentrations de base des produits de la stéroïdogénèse soient plus élevées que chez l'enfant à terme. La relation semble être inversement proportionnelle au poids et au terme de naissance. Ceci est parfaitement logique si l'on admet que le taux d'apoptose des cellules de la zone fœtale est maximal à terme et que la concentration d'ACTH est relativement plus élevée jusqu'à 34 semaines de gestation [44, 46]. Par ailleurs, Bolt *et al.* ont mis en évidence, chez des enfants prématurés de moins de 33 semaines, des cortisolémies basses suggérant une immaturité de la 11 β -hydroxylase [47].

d) Déficit en 21-hydroxylase [40, 48-50]

Le déficit en 21-hydroxylase, qui peut être plus ou moins complet, empêche au niveau de la voie des glucocorticoïdes la transformation de la 17OH-Progestérone en 11-désoxycortisol (composé S) et de ce fait entraîne un défaut de sécrétion du cortisol. Il empêche par ailleurs au niveau de la voie des minéralocorticoïdes la transformation de la progestérone en 11-désoxycorticostérone (DOC) à l'origine d'un déficit en aldostérone.

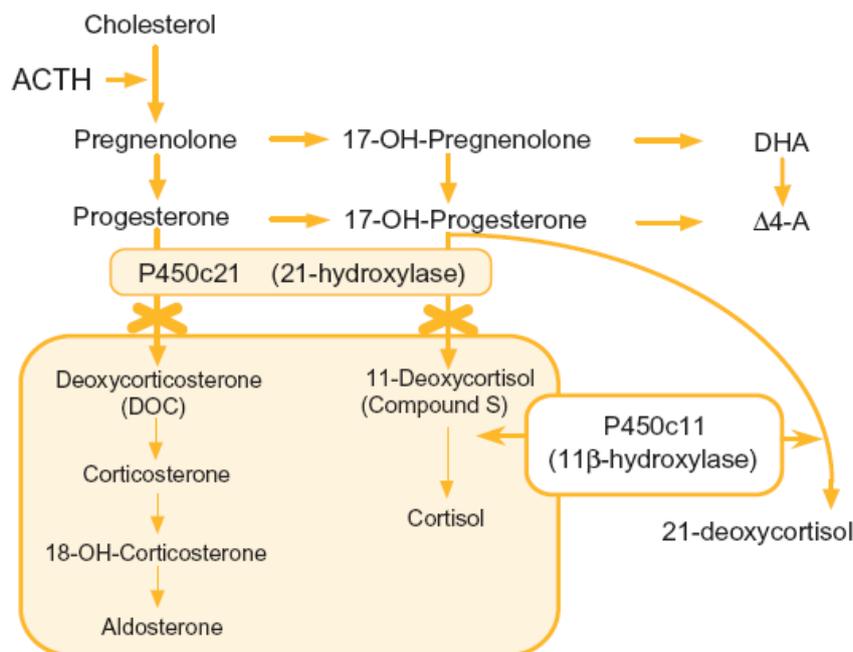


Figure 11 : Localisation du P450c21 dans la biosynthèse des stéroïdes surrénaliens
Bloc en 21-hydroxylase, d'après [50]

1. *Voie des glucocorticoïdes*

La synthèse du cortisol s'effectue dans la zone fasciculée de la corticosurrénale en 5 étapes. En cas de déficit en 21-hydroxylase, le défaut de synthèse du cortisol induit une hypersécrétion de CRF et d'ACTH (secondaire à la disparition du rétrocontrôle négatif) responsable de l'hyperplasie des surrénales. On retrouve une accumulation des précurseurs situés en amont du bloc enzymatique dont une grande partie va être déviée vers la biosynthèse des androgènes.

2. *Voie des minéralocorticoïdes*

Au niveau de la zone glomérulée, il y a normalement transformation de progestérone (P) en DOC. Lors d'un déficit en 21-hydroxylase, on observe une diminution de synthèse de DOC et donc d'aldostérone à l'origine d'une perte de sel, essentiellement au niveau urinaire. En plus, s'ajoute l'effet « antialdostérone » de la progestérone et de la 17OH-P par un effet antagoniste direct sur les récepteurs.

La perte de sel est variable et est le résultat d'un déficit en agonistes (DOC et aldostérone) associé à la présence d'antagonistes (P et 17OH-P). Cette perte de sel est responsable d'une hypovolémie qui entraîne une sécrétion de rénine qui elle-même induit la production d'angiotensine II visant à relever autant que possible la production d'aldostérone.

Si le déficit est partiel, l'hypersécrétion de rénine peut permettre de rétablir la sécrétion d'aldostérone dans les conditions de base. Ceci devient moins évident lors d'un stress ou d'un apport de sel insuffisant ce qui peut alors permettre de démasquer un déficit. Il semble qu'une activité enzymatique d'au moins 1 % de sa valeur normale suffise à assurer une production suffisante d'aldostérone permettant d'éviter une perte de sel significative. C'est ce qui est observé dans les formes virilisantes pures.

3. *Voie des stéroïdes sexuels*

La 17OH-Progestérone subit une transformation en Δ 4-androstènedione dont environ 10 % va subir une conversion périphérique en testostérone au niveau du foie, muscle et peau. La 17OH-prégnénolone est transformée en DHEA qui sera converti dans le foie en Δ 4-androstènedione puis en testostérone. Cet excès de testostérone va être responsable, dans la forme classique, d'une virilisation des organes génitaux externes chez un fœtus féminin et donc d'un « pseudo-hermaphrodisme féminin » (le caryotype est XX et les organes génitaux internes sont féminins du fait de l'absence de l'hormone anti-mullérienne). En revanche, dans

les formes non classiques, le bloc enzymatique n'est pas suffisant pour entraîner de telles conséquences prénatales et l'hyperandrogénie pourra se manifester plus tardivement dans l'enfance ou bien à l'âge adulte.

2) Bases génétiques

a) La 21-hydroxylase

La 21-hydroxylase ou P450c21 est un enzyme du réticulum endoplasmique des cellules des zones glomérulée et fasciculée des corticosurrénales qui appartient à la superfamille des cytochromes P450. Elle participe aux voies métaboliques de synthèse de l'aldostérone et des glucocorticoïdes en permettant la transformation de la progestérone en désoxycorticostérone (DOC) et de la 17 hydroxyprogestérone en 11-désoxycortisol dans le cortex surrénalien (Figure 11).

b) Structure du gène CYP21

Le gène codant pour le P450c21 est situé sur le bras court du chromosome 6. On retrouve, au niveau d'une région intervenant dans le système HLA DR de classe III, un gène fonctionnel CYP21 et un pseudo gène CYP21 P. Ces derniers sont situés de part et d'autre des gènes C4A et C4B qui codent pour le quatrième composant du complément [40].

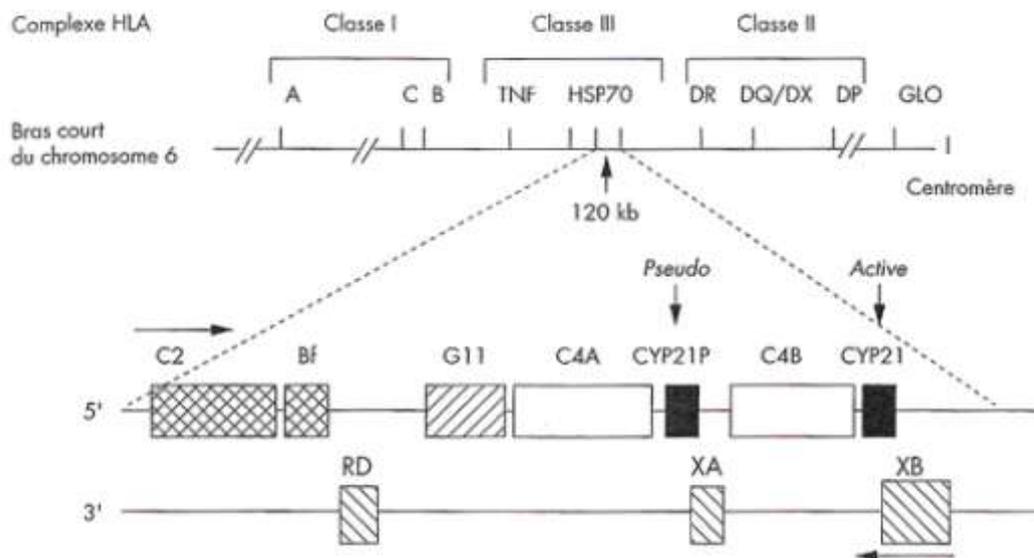


Figure 12 : Locus du gène de la 21-hydroxylase dans le bras court du chromosome 6, d'après [40]

Sur le plan structural, ces 2 gènes contiennent chacun 9 introns et 10 exons. Leurs séquences nucléotidiques sont identiques à 98 % [40, 51] et l'homologie entre CYP21 et CYP21 P est à l'origine de nombreux réarrangements entre les 2 gènes. Dans environ 75 % des cas, il s'agit de mutations ponctuelles et il en existe une centaine de décrites [50]. Les 12 mutations les plus fréquentes sont schématisées sur la figure 13 [40]. Dans les autres cas, il s'agit de réarrangements par larges délétions (~15 %) ou par conversions (~10 %) [52].

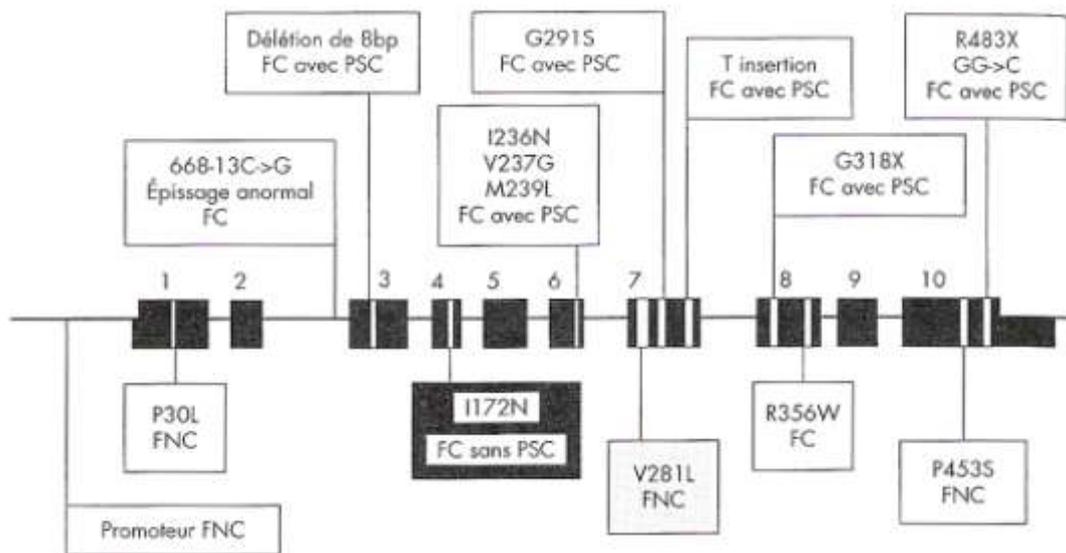


Figure 13 : Mutations ponctuelles responsables de déficit en 21-hydroxylase, d'après [40]. Les 10 exons (rectangles noirs) et les 9 introns sont schématisés. FC = Forme Classique, PSC = Perte de Sel Clinique et FNC = Forme Non Classique

c) Relation génotype – phénotype

Il existe une relation génotype – phénotype assez remarquable, c'est-à-dire que le retentissement des altérations géniques sur l'activité enzymatique est proportionnel au retentissement clinique.

Trois groupes d'anomalies génétiques peuvent ainsi être distingués quant à la pathogénie de la maladie (Figure 14) :

- Les mutations qui donnent une protéine tronquée sont responsables de la forme classique avec perte de sel. Ces mutations dites sévères sont regroupées sous le terme SW pour « Salt Wasting ». Ce sont par exemple les mutations donnant un codon stop (G318X, une triple mutation dans l'exon 6...).

- Les mutations responsables de la forme classique virilisante pure sont regroupées sous le terme de SV pour « Simple Virilization » avec par exemple la mutation I172N au niveau de l'exon 4.

- Les mutations se traduisant par des substitutions d'acides aminés de classes différentes donnent un déficit partiel et sont responsables de formes non classiques dites LO pour « Late Onset ». Par exemple, la mutation V281L remplaçant la Valine par la Leucine est associée à une forme atténuée de la maladie [40].

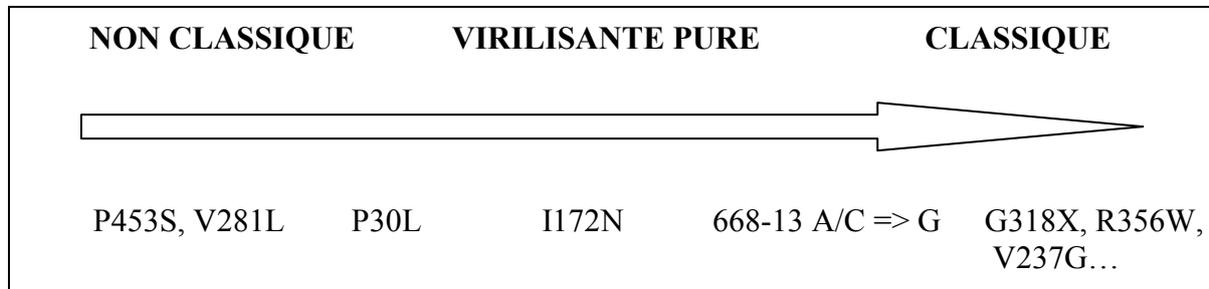


Figure 14 : Relation génotype - phénotype

Il est important de noter que chez les patients hétérozygotes composites, où l'on retrouve l'association d'une mutation peu sévère sur un chromosome avec n'importe laquelle des lésions décrites dans les formes classiques sur l'autre chromosome, c'est toujours la mutation la moins sévère qui déterminera la gravité de la forme clinique.

3) Diagnostic

Le diagnostic clinique de l'affection est aisé chez les filles en raison de l'existence d'une anomalie de développement des OGE. Ainsi, certaines équipes proposaient de ne généraliser le dépistage qu'aux garçons. Toutefois, en cas de virilisation très modérée (dans 10% des cas) ou au contraire complète (10 % des cas également) chez le nourrisson féminin, l'HCS peut ne pas être évoquée et ne se révéler qu'à l'occasion d'une perte de sel.

Chez les garçons, les signes sont ceux d'une déshydratation associée à des troubles digestifs peu spécifiques et le risque d'erreur diagnostique est beaucoup plus élevé. Ainsi, la majorité des études de cohortes d'enfants atteints d'HCS montre un excès de filles alors que l'affection est autosomique récessive [53, 54]. Cet excès de filles est probablement dû au décès précoce d'une partie des garçons atteints chez qui le diagnostic n'a pas été posé [35, 55, 56].

C'est pour ces raisons que le diagnostic de déficit en 21-hydroxylase est biologique. Il se fait par la mise en évidence d'une augmentation de la concentration du stéroïde situé en amont du bloc enzymatique à savoir la 17OH-P.

Chez le nouveau-né à terme sain, les concentrations plasmatiques de 17OH-P sont maximales à la naissance en raison de la 17OH-P d'origine placentaire. Elles chutent rapidement à J1 en raison de l'involution de la zone fœtale puis se stabilisent aux alentours de J7 [41, 57]. Ces concentrations se maintiendront en plateau jusqu'à l'âge de 3 mois puis diminueront régulièrement pour atteindre environ 5 % de la concentration initiale à 3 ans [58].

Pour permettre une thérapeutique précoce, avant l'installation de la perte de sel, il convient de réduire au maximum le délai de réponse afin que la confirmation diagnostique intervienne avant l'âge de 2 semaines. C'est pourquoi le prélèvement doit être réalisé à J3 [59].

Le dépistage vise essentiellement à prévenir la morbidité et la mortalité de l'affection chez les garçons atteints, grâce à un diagnostic rapide et la mise en route d'un traitement adapté précoce, avant la survenue de l'insuffisance surrénale [11, 49, 59, 60]. Mais il permet également de prévenir les erreurs d'assignement sexuel chez les filles [55, 59, 60] et de dépister les formes virilisantes pures afin de les traiter avant la survenue d'une hyperandrogénie dont les conséquences seraient néfastes sur la croissance. En second lieu, le dépistage peut permettre de découvrir des formes non classiques bien que cela ne présente pas une priorité médicale.

4) Epidémiologie

a) Formes classiques

D'une manière générale, l'incidence dans la plupart des pays est comprise entre 1/10000 et 1/18000, mais il faut noter que dans les populations à très fort taux de consanguinité, l'incidence est nettement plus importante. Ainsi, les études effectuées sur les nouveau-nés d'Alaska montrent une incidence très élevée de 1/700 à 1/300 chez les esquimaux Yupik [49, 61]. En France, une étude réalisée entre 1980 et 1996 a retrouvé une incidence proche de 1/12000 naissances pour les formes classiques [62]. La forme avec perte de sel est retrouvée dans 2/3 des cas quelle que soit la population étudiée [40].

b) Formes non classiques

Dans la population générale, la fréquence est estimée à environ 0,1 % (0,3 % dans la population caucasienne) mais elle atteint 1 à 2 % chez les espagnols et 3 à 4 % chez les juifs ashkénazes (Europe de l'est) [49]. Les yougoslaves et les italiens sont également beaucoup touchés par cette forme tardive puisqu'on note une incidence, respectivement de 1/63 et de 1/333 [50, 63]. Par ailleurs, 72 % des patients porteurs de déficit en 21-hydroxylase sont

hétérozygotes [64]. Ainsi, ce déficit dans sa forme tardive serait le désordre génétique à transmission autosomique récessive le plus fréquent [65, 66]. Notons enfin que chez les enfants présentant une puberté précoce, 4 à 7 % souffrent de la forme non classique du déficit en 21-hydroxylase [49].

5) Formes cliniques

Le déficit en 21-hydroxylase est caractérisé par un continuum de formes cliniques allant de la forme la plus grave (forme classique avec perte de sel) à des formes asymptomatiques, en passant par des formes atténuées (formes non classiques) à révélation plus tardive.

On peut toutefois décrire 3 formes de déficit en 21-hydroxylase à savoir : 1/ une forme classique qui comporte une forme avec perte de sel (80 %) et une forme avec virilisation pure (20 %), 2/ une forme non classique ou à révélation tardive comportant : pseudopuberté précoce, hirsutisme, acné et stérilité et 3/ une forme cryptique [40, 49].

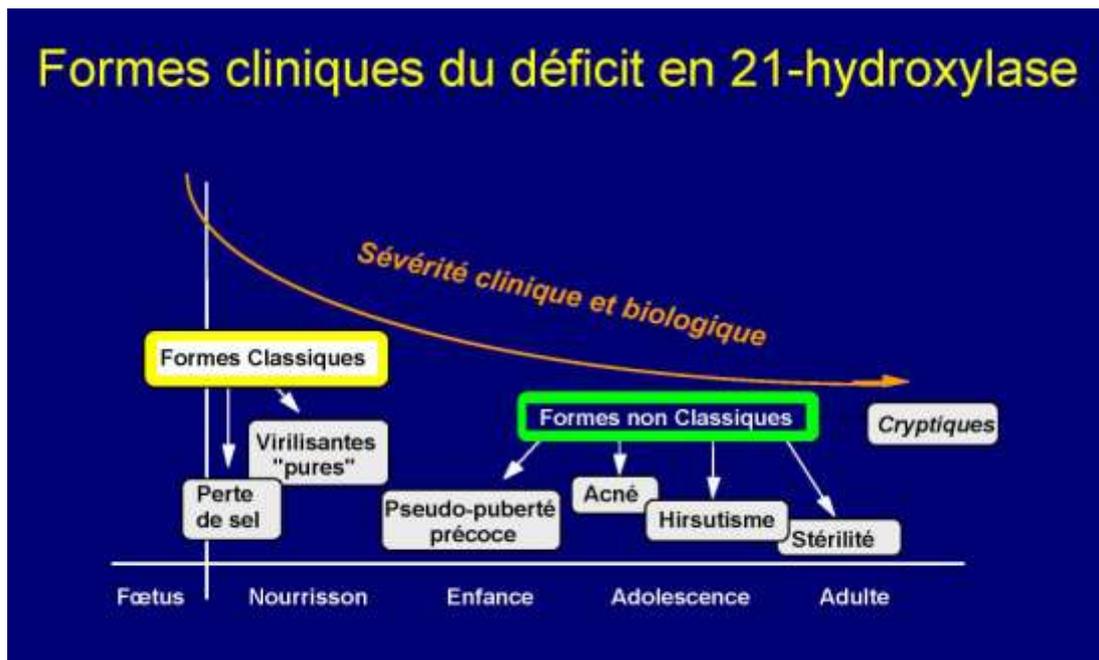


Figure 15 : Présentations cliniques du déficit en 21-hydroxylase, d'après [67]

a) Formes classiques

Ce sont les formes les plus sévères de la maladie qui s'expriment déjà in utero, mais sont fort heureusement les moins fréquentes. Elles peuvent être divisées en 2 sous groupes : le premier comporte les individus souffrant uniquement de virilisation et le deuxième, les individus qui doivent en plus faire face à une perte de sel du fait de la carence en aldostérone.

Le déficit en 21-hydroxylase s'exprime dès la 8^{ème} semaine, lorsque la glande surrénale devient fonctionnelle. Le fœtus est alors exposé à une forte concentration d'androgènes à laquelle sont sensibles le bourgeon et le bourrelet génital, entraînant une virilisation des OGE chez les fœtus de sexe féminin. Les glandes surrénales fabriquent une grande quantité de Δ 4-androsténone qui est transformée en testostérone dans les tissus périphériques puis en dihydrotestostérone (DHT) dans le tubercule génital grâce à la 5 α -réductase présente. Notons que les organes génitaux internes ne sont pas affectés. En effet, les ovaires, les trompes, l'utérus et le 1/3 supérieur du vagin se développent en absence d'hormone anti-mullérienne et ne sont pas sensibles aux androgènes.

Il existe, selon Prader et Gutner, 5 stades de virilisation classés par ordre croissant de sévérité (Figure 16). Les aspects les plus fréquemment rencontrés sont les stades III et IV.

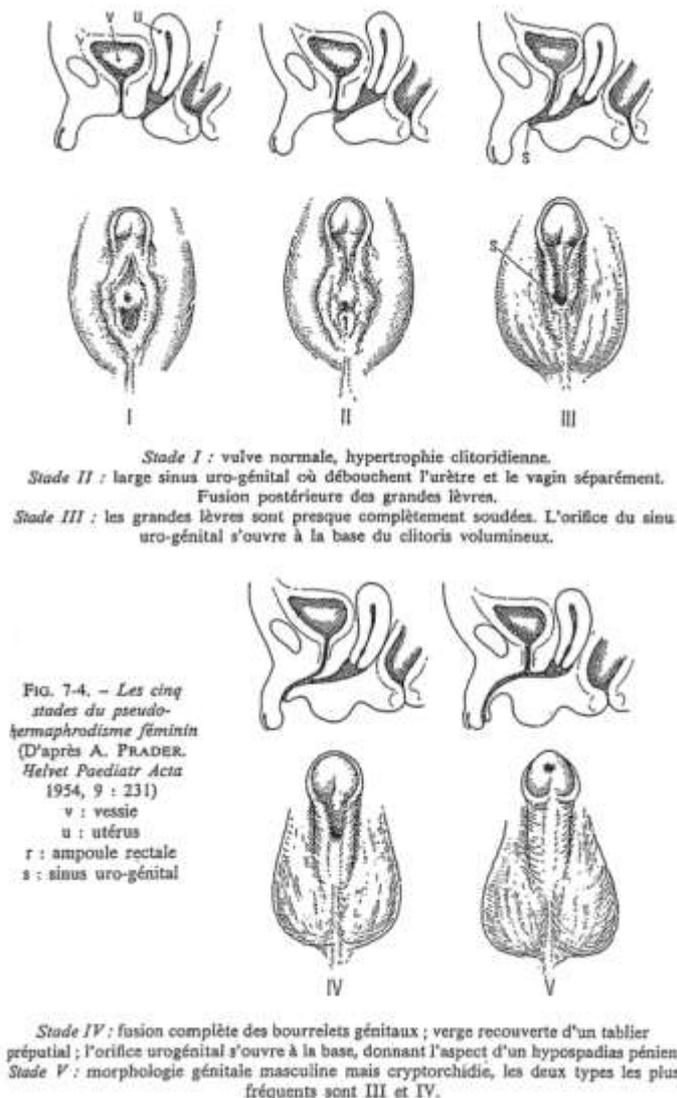


Figure 16 : Les 5 stades de la classification de Prader

1. *Forme classique avec perte de sel*

Cette forme représente la grande majorité des cas (>80 %). La présentation clinique est variable en fonction du sexe. Chez la fille, la clinique est typiquement celle d'un nouveau-né ayant une anomalie de développement des OGE qui peut attirer l'attention dès la naissance et qui développe assez rapidement une perte de sel. Chez le garçon, le diagnostic est plus tardif car il ne présente pas d'anomalie de développement des OGE et se révèle par une perte de sel vers 10-15 jours de vie associée à une hyperpigmentation des OGE. Cette perte de sel après un « intervalle libre » est le résultat de plusieurs phénomènes.

Le placenta, le rein et les surrénales maternelles permettent au fœtus atteint d'HCS de maintenir une homéostasie électrolytique. De ce fait, la perte de sel ne s'exprime le plus souvent qu'après quelques jours ou semaines (en général 2 semaines) après l'accouchement.

Le cortex surrénalien du nouveau-né est incapable de convertir la progestérone en DOC, compte tenu de la faible activité de la 21-hydroxylase, entraînant un déficit sévère en aldostérone à l'origine d'une perte de sel via le rein, le côlon et les glandes sudoripares.

Des taux élevés de glucocorticoïdes sont nécessaires pour un développement normal de la médulla surrénalienne et pour l'expression des enzymes nécessaires à la synthèse des catécholamines. Ainsi, les patients atteints de déficit en 21-hydroxylase présentent des concentrations de catécholamines réduites ce qui peut aggraver un choc dans le cadre d'une insuffisance surrénalienne. Enfin, la progestérone présente un effet anti-aldostérone.

L'expression du syndrome de perte de sel se caractérise par l'absence de prise pondérale après la naissance, des régurgitations, des difficultés de prise des biberons puis par l'apparition de troubles digestifs plus sévères avec diarrhées, vomissements, déshydratation hyponatrémique et hyperkaliémique, associés à une acidose métabolique et une hypoglycémie d'intensité variable. S'y ajoute la persistance de l'ictère physiologique avec hépatomégalie traduisant les perturbations du métabolisme du cortisol et de ses dérivés, qui s'expriment électivement dans cet organe chez le nouveau-né. En cas de méconnaissance diagnostique, l'évolution aboutit à l'insuffisance surrénalienne aiguë avec mise en jeu du pronostic vital.

2. *Forme classique avec virilisation pure*

Cette forme représente environ 20 % des cas mais il faut garder à l'esprit que la frontière entre ces 2 sous groupes n'est définie que par la présence ou l'absence de perte de sel en période néonatale, ce qui est bien évidemment arbitraire, d'autant qu'en réalité un certain degré de perte de sel existe mais qu'il est compensé.

La virilisation s'observe chez la petite fille à la naissance où l'on retrouve une anomalie de développement des OGE. Cette atteinte est plus ou moins importante pouvant aller d'une simple hypertrophie clitoridienne (Prader I) à une masculinisation complète (Prader V) avec aspect de garçon cryptorchide. On observe donc un « pseudo-hermaphrodisme féminin » (PHF) c'est-à-dire que ces filles pourront être à tort prises pour des garçons et déclarées comme tels.

Lorsque le diagnostic n'a pas été établi en période néonatale, cas de figure assez fréquent chez le garçon, ou lorsque le patient n'est pas traité ou insuffisamment traité, on peut observer, en général entre 2 à 10 ans, des signes de virilisation se manifestant par :

- Une pseudo-puberté précoce chez le garçon (développement rapide de la verge, de la pilosité pubienne et des caractères sexuels secondaires mais avec des testicules de petite taille) voire parfois une véritable puberté précoce ;
- Une hypertrophie du clitoris pouvant ressembler à un petit pénis, une absence des menstruations et des seins à l'âge de la puberté, une voix grave, un dysfonctionnement ovarien ;
- Une acné, un hirsutisme ;
- Une hypertrophie musculaire ;
- Un développement de la pilosité axillaire et pubienne ;
- Une accélération de la croissance et de la musculature [40, 48].

Le diagnostic et la mise en route du traitement sont parfois trop tardifs pour éviter l'une des conséquences majeures de l'hyperandrogénie à savoir la soudure prématurée des épiphyses osseuses (cartilage de conjugaison) qui fait de ces enfants apparemment trop grands, des adultes petits, trapus et musclés [68, 69].

b) Formes non classiques ou tardives

Ce sont les formes les plus fréquentes. Le déficit est partiel et les précurseurs stéroïdiens sont légèrement augmentés. Le retentissement clinique est bien moins important mais beaucoup plus varié. Ces formes peuvent se manifester dans les 2 sexes à divers âges de la vie mais habituellement, le diagnostic est posé après l'âge de 7 ans.

Pendant la période néonatale, les OGE sont normaux à la naissance avec parfois une légère hypertrophie clitoridienne chez la fille.

Pendant l'enfance, on peut observer une hyperandrogénie modérée qui se manifeste par un adrénarche précoce et par une croissance accélérée (pseudopuberté précoce). Parfois, des cas responsables d'un retard pubertaire chez le garçon, du fait d'un rétrocontrôle négatif exercé par les androgènes surrenaliens sur l'axe gonadotrope, ont été décrits [68].

Après la puberté, le plus souvent cette hyperandrogénie ne se manifeste pas et passe donc inaperçue chez l'homme. Parfois, on retrouve une acné sévère ou une infertilité. Chez la femme, il y a un virilisme (hypertrophie clitoridienne, acné, hirsutisme, syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)).

Dans ces formes non classiques, le syndrome de perte de sel n'est jamais présent mais des petites anomalies peuvent être observées dans les conditions de stress [48, 49]. Cependant, la synthèse de cortisol durant le stress n'est pas significativement diminuée et aucun décès par insuffisance surrénale aiguë n'a été rapporté dans ce cadre.

c) Formes cryptiques

Ce sont celles des sujets asymptomatiques qui sont mises en évidence lors d'enquêtes familiales. Elles peuvent présenter une légère augmentation de la concentration de 17OH-P après stimulation par l'ACTH [48].

6) Traitement

Le traitement de la forme classique est une urgence et doit être débuté le plus rapidement possible afin d'éviter toute perte de sel importante. Il a également pour but d'éviter toute virilisation chez la petite fille ou masculinisation accélérée chez le garçon [70]. Les principes du traitement de l'HCS reposent sur : 1/ la correction d'une éventuelle perte de sel en apportant de la fludrocortisone (9 α -fluorocortisone) et du chlorure de sodium, 2/ l'obtention d'une freination de l'hyperandrogénie grâce à l'hydrocortisone et la fludrocortisone afin de permettre une puberté puis une fonction de reproduction normale et d'assurer une croissance staturale et osseuse normales, et enfin 3/ le choix du sexe de l'enfant en cas d'anomalie de développement des OGE.

Dans la mesure du possible, l'enfant naissant avec une anomalie de développement des OGE et un PHF doit être élevé selon son sexe chromosomique. Cela implique une génitoplastie chez ces petites filles, le but de la chirurgie étant de restituer un orifice vaginal fonctionnel tout en préservant le clitoris.

a) Traitement par glucocorticoïde

Les glucocorticoïdes sont donnés à vie sous forme d'hydrocortisone par voie orale afin de freiner la sécrétion d'ACTH et donc la production d'androgènes. Ce traitement est à la fois substitutif pour la sécrétion de cortisol qui est diminuée et freinateur pour la sécrétion d'ACTH qui est augmentée [49]. Le glucocorticoïde le plus souvent utilisé est l'hydrocortisone car les autres (prednisone, dexaméthasone) présentent des effets indésirables fréquents. Le mode d'administration, en 2 ou 3 prises, varie selon les auteurs et les doses sont variables entre les individus. Selon l'European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) [59], la dose est de 10 à 15 mg/m²/j répartie en 3 prises égales. Cependant, beaucoup sont ceux qui préconisent de donner les 2/3 de la dose le soir afin de diminuer le pic de sécrétion d'ACTH nocturne et donc de mieux contrôler la concentration de 17OH-P du matin. Par ailleurs, certains auteurs préconisent une dose plus élevée en période néonatale afin d'obtenir rapidement une freination correcte [40]. Cette dose doit être doublée voire triplée en situation de stress. L'équilibre de ce traitement, difficile à obtenir, est un objectif principal car un sous dosage comme un surdosage peut avoir des conséquences néfastes sur la croissance de l'enfant. Les thérapies adjuvantes qui ont été utilisées dans les cas difficiles à contrôler par des doses habituelles d'hydrocortisone (kétocazole, acétate de cyprotérone) se sont montrées décevantes. Des protocoles utilisant des antiandrogènes et antiaromatases en association avec des corticoïdes permettraient une réduction des doses de ces derniers. Enfin, des traitements antagonistes de la CRH sont à l'étude [59].

b) Traitement par minéralocorticoïde

Les enfants présentant un syndrome de perte de sel ont besoin d'une supplémentation en fludrocortisone (0.05 à 0.3 mg/j) et en chlorure de sodium (1 à 3 g/j). En effet, un minéralocorticoïde n'est utile que si l'apport sodé est suffisant, c'est pourquoi cette supplémentation en sel est nécessaire [40]. Le traitement par minéralocorticoïde permet de diminuer les concentrations d'ADH et d'ACTH avec pour corollaire une réduction des doses de glucocorticoïdes [59]. En effet, l'angiotensine II stimule la sécrétion d'ACTH et maintient de ce fait un déséquilibre persistant susceptible de conduire à une augmentation des doses de glucocorticoïdes [40]. C'est pourquoi les enfants atteints de la forme virilisante pure, et bien que sécrétant des quantités d'aldostérone suffisantes, sont néanmoins traités par minéralocorticoïde dès le diagnostic. Ceci s'explique par le fait que ces derniers peuvent présenter des concentrations de rénine élevées, témoin de la perte de sel infra clinique relativement bien compensée à l'état basal [59].

c) Traitement chirurgical

Les anomalies anatomiques liées à l'hyperandrogénie sont caractérisées par une confluence anormale entre le vagin et l'urètre. Le canal commun issu de cette confluence correspond au sinus uro-génital. La cavité vaginale peut fusionner à tout niveau avec la paroi postérieure de l'urètre entre le col vésical (sinus uro-génital haut) et la partie distale de l'urètre (sinus uro-génital bas). Habituellement plus le sinus uro-génital est long, moins la cavité vaginale est développée. Les sinus uro-génitaux doivent être distingués des hypospades féminins qui correspondent à une malformation rare où l'urètre féminin fusionne avec la paroi antérieure du vagin à tout niveau entre la partie haute et basse du vagin. Dans les hypospades féminins sévères, le col vésical ainsi que l'urètre sont souvent atréiques [71].

Par ailleurs, on peut observer une soudure des bourrelets génitaux qui peuvent, aux stades IV et V de Prader, prendre un aspect plissé.

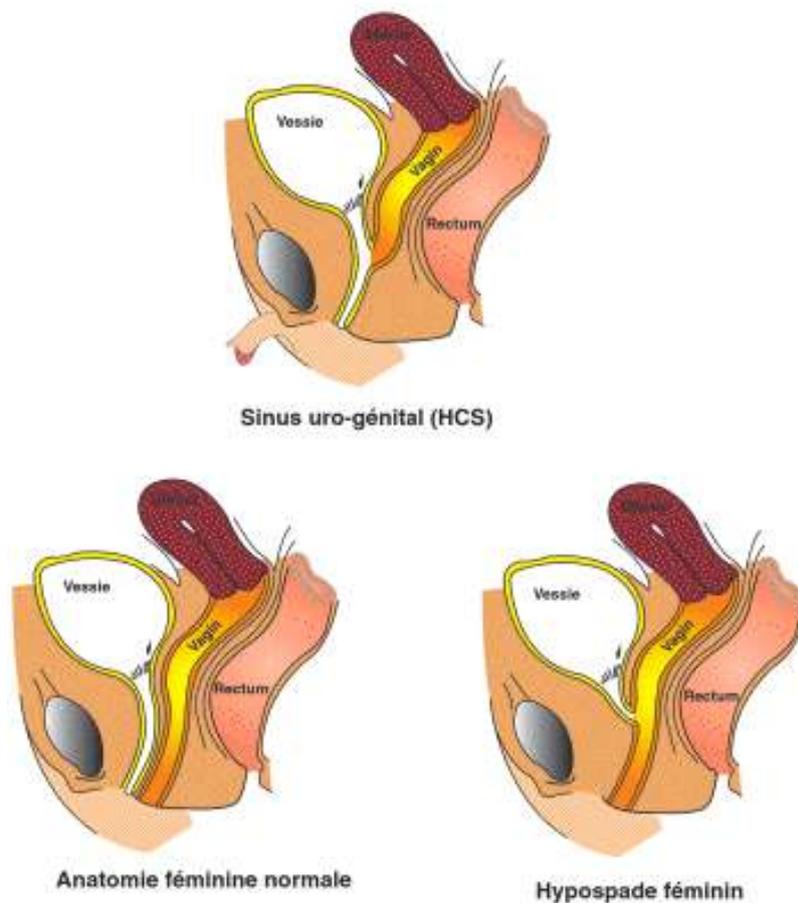


Figure 17 : Anatomie des sinus uro-génitaux comparée à l'anatomie féminine normale et à l'anatomie de l'hypospade féminin. D'après [71]

Les gestes chirurgicaux tels que clitoridoplastie, périnéoplastie, vaginoplastie sont proposés en cas d'anomalie de développement des OGE.

La correction chirurgicale est habituellement programmée entre l'âge de 2 et 6 mois, principalement pour des raisons psychologiques concernant à la fois les parents et l'enfant. Il est également admis qu'une apparence « normale des organes génitaux » est importante pour l'enfant afin de développer son identité sexuelle bien que cette détermination soit multifactorielle et reste mal connue. Notons que dans les atteintes les plus sévères, une reprise chirurgicale de la vaginoplastie est le plus souvent nécessaire à la puberté.

Rarement, on a recours à une surrénalectomie bilatérale afin de diminuer les effets des androgènes.



Figure 18 : *Illustration d'une anomalie de développement des OGE (Prader V) avant (à gauche) et après (à droite) génitoplastie, d'après [72]*

7) Surveillance

D'un point de vue clinique, elle repose essentiellement sur l'évolution staturo-pondérale mais également sur la surveillance de la tension artérielle et de l'apparition des signes pubertaires. Une surveillance radiologique avec l'âge osseux et biologique avec les concentrations plasmatiques de 17OH-P, testostérone, Δ 4-androstènedione et ARP est également réalisée. Les objectifs sont d'adapter le traitement aux besoins de l'enfant selon 3 règles de base :

1/ Le bilan biologique doit être fait en dehors de tout stress et/ou maladie intercurrente même banale ;

2/ Il ne faut pas modifier en même temps la dose de glucocorticoïde et celle de minéralocorticoïde ;

3/ Enfin, il faut s'assurer que la dose de minéralocorticoïde est suffisante (aldostérone/rénine normalisé) avant d'augmenter la dose de glucocorticoïde.

Les contrôles se feront tous les 3 mois chez le jeune enfant puis bi-annuellement après 3-4 ans. Si le traitement n'est pas jugé correct, un bilan sera pratiqué 2 semaines après la modification thérapeutique. La concentration d'androgènes doit être maintenue dans la zone normale pour l'âge. Par contre, vouloir ramener la concentration de 17OH-P à la normale fait courir le risque d'un surdosage, d'autant plus qu'un rythme nyctéméral ample est conservé [40, 59].

8) Diagnostic et traitement prénatal

a) Diagnostic

Il n'est justifié que pour les formes classiques pour lesquelles il existe un risque d'anomalie de développement des OGE chez la fille par hyperproduction d'androgènes pendant la vie fœtale. Le diagnostic prénatal est possible selon 2 techniques : la ponction de villosités chorales (PVC) et l'amniocentèse.

La ponction de villosités chorales permet une détermination du sexe fœtal et un génotypage du fœtus à condition qu'une étude moléculaire préalable ait été réalisée dans la famille avec identification des mutations responsables de la forme classique. Cette technique présente l'avantage de pouvoir être réalisée tôt, dès 10-12 semaines d'aménorrhée. Son principal inconvénient est le risque de fausse couche estimé entre 0,5 et 1 % contre 0,3 % pour l'amniocentèse.

L'amniocentèse permet un dosage hormonal dans le liquide amniotique (17OH-P, 11-désoxycortisol, Δ 4-androstènedione) et l'étude du gène CYP21 lorsque l'anomalie est identifiée. Les dosages hormonaux sont informatifs à condition que la mère ne soit pas sous traitement freinateur. L'inconvénient de cette technique est lié au fait qu'elle est réalisée alors que la grossesse est déjà bien avancée, idéalement entre 14 et 18 SA [59].

A noter toutefois que, plus récemment, certains auteurs ont proposé un diagnostic de sexe encore plus précoce, aux alentours de la 6^{ème} SA (datation par échographie) avec détermination du gène SRY par PCR sur prélèvement sanguin de la maman (l'ADN fœtal apparaît dans le sang de la mère entre la 6^{ème} et la 11^{ème} SA). Ceci permet la mise en place d'un traitement précoce des fœtus féminins afin d'éviter la formation d'anomalies des OGE qui sont susceptibles d'apparaître dès la 8^{ème} SA et permet d'éviter un traitement inutile des fœtus masculins, si le SRY est positif [50, 73-75].

b) Traitement

Le principe du traitement anténatal est de freiner l'hyperproduction d'androgènes en donnant un traitement par glucocorticoïde (dexaméthasone) capable de traverser le placenta afin d'atteindre une concentration élevée avant que ne débute le développement des organes génitaux [64]. Certaines équipes l'instaurent de façon systématique chez les mères à risque d'avoir un enfant atteint de déficit en 21-hydroxylase.

Du résultat du diagnostic prénatal dépendra l'attitude adoptée pour le reste de la grossesse. Si l'enfant n'est pas atteint, le traitement peut être arrêté. A l'inverse s'il est atteint, le traitement sera continué, ou si les parents ne désirent pas garder l'enfant, une interruption thérapeutique de grossesse pourra être réalisée. A noter par ailleurs qu'un traitement freinateur à la dexaméthasone qui aurait été mis en route, ne sera continué que dans les cas de fœtus féminins atteints de la forme classique, et ce jusqu'à l'accouchement.

Certaines controverses s'appuient sur des résultats expérimentaux mettant en évidence un retentissement des corticoïdes à forte dose tant sur le plan neuronal et vasculaire que sur le plan staturo-pondéral. Cependant, selon le consensus actuel, le rapport bénéfice risque semble être en faveur de ce traitement [40].

II. Organisation du dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale et de l'hyperplasie congénitale des surrénales à Nantes

A. ANDEMEGEN

1) Historique et implantation régionale

Créée en 1975, l'Association Nantaise pour le Dépistage et l'Etude des Maladies de l'Enfant pendant la Grossesse Et à la Naissance est en charge du dépistage systématique de 5 maladies graves sur 4 départements.

L'association est créée, sous l'instigation du Professeur M.F. LERAT, au sein du service de Gynécologie Obstétrique de la maternité du CHU de Nantes et financée grâce à la générosité des commerçants nantais, lors de leur semaine commerciale.

Le dépistage de la phénylcétonurie est mis en place en 1975, suivi par le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale en 1979 puis par celui de l'hyperplasie congénitale des surrénales en 1995, de la drépanocytose en 1996 et enfin, plus récemment, en 2000, celui de la mucoviscidose.

Pour des raisons de rentabilité et de qualité de suivi, il était nécessaire qu'un assez grand nombre d'exams soit effectués dans le même laboratoire. Ainsi l'ANDEMEGEN assure le dépistage coordonné et systématique de 4 maladies (la drépanocytose est dépistée auprès d'une population dite « à risque ») dans 4 départements : La Loire-Atlantique, La Vendée, Les Deux-Sèvres et La Charente Maritime. Elle organise la distribution du matériel destiné au prélèvement ainsi que les papiers buvards. Le centre d'Angers assure les exams pour les autres départements des Pays de la Loire et du Poitou Charente.

C'est grâce à un véritable réseau professionnel que l'ANDEMEGEN peut assurer un suivi régulier des enfants dépistés. Ce réseau est composé :

- des services d'accouchements publics et privés où sont réalisés les prélèvements et l'information des parents ;
- des services de PMI (Protection Maternelle et Infantile), de pédiatrie et des médecins de ville ;
- d'un réseau de médecins spécialistes hospitaliers et privés dits « référents » qui assurent la prise en charge et le suivi des malades.

2) Le secrétariat

Le prélèvement effectué à la maternité par les sages femmes et puéricultrices est acheminé le jour même au laboratoire par la Poste via les enveloppes T fournies par l'association. L'envoi doit être quotidien pour minimiser les délais de dosage et de résultats.

L'enregistrement de chaque prélèvement s'accompagne d'une numérotation par incrémentation automatique qui sera utilisée au laboratoire comme identification.

Toute maternité ou service de pédiatrie reçoit chaque mois le listing des enfants dépistés au laboratoire ainsi que les résultats. Ceci leur permet de vérifier que tous les enfants nés dans leur service ont été dépistés.

Le secrétariat gère les fichiers de prélèvements, de résultats et de suivi des résultats.

Il assure les contacts téléphoniques et écrits avec :

- les maternités pour les tests reçus et le rendu des résultats ;
- le laboratoire pour les résultats normaux, anormaux et le suivi des tests de contrôle ;
- les médecins traitants pour les demandes de prélèvement de contrôle et les demandes de convocation d'un nouveau-né « suspect » ;
- les médecins spécialistes dans le cadre du diagnostic et du suivi.

Il transmet à l'AFDPHE : 1/ la fiche de déclaration individuelle de chaque malade comprenant la confirmation diagnostique, la prise en charge et le suivi du malade (**Annexes 2 et 3**), 2/ les statistiques trimestrielles d'activité, 3/ la comptabilité selon les règles définies, 4/ le bilan annuel d'activité.

3) Le laboratoire

Il assure le dépistage de 4 maladies : la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie congénitale des surrénales et la mucoviscidose. Pour la drépanocytose, l'ANDEMEGEN envoie quotidiennement les prélèvements sous enveloppe à Lille.

Le laboratoire a mis en place un système d'assurance qualité basé sur l'utilisation de contrôles internes régulièrement intercalés (tous les 50 prélèvements) permettant de déceler une éventuelle dérive technique. Chaque résultat anormal doit être vérifié, en double, sur une autre pastille du même prélèvement. Par principe, les puits précédant et suivant le « suspect » doivent être vérifiés afin d'éliminer toute contamination. Tout résultat anormal est communiqué à un médecin référent nommément identifié qui se chargera, après discussion clinico-biologique, de joindre les parents du bébé dépisté afin de réaliser un examen clinique et un prélèvement de contrôle dans le but de confirmer le diagnostic.

B. Dépistage de l'hypothyroïdie congénitale

1) Principes du dépistage à Nantes

Il repose sur le dosage de la TSH plasmatique d'un éluat de sang séché sur papier buvard. Une concentration élevée de TSH dans le sang du nouveau-né est la manifestation biologique la plus précoce de l'hypothyroïdie primaire. Grâce à sa haute sensibilité et spécificité, le dosage de la TSH est la méthode de choix pour le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale. A noter toutefois que le dépistage utilisant uniquement ce paramètre ne permet pas de détecter les hypothyroïdies d'origine centrale (hypothalamo-hypophysaire) [17].

2) Modalités pratiques

Le prélèvement de sang séché sur la carte est découpé en cercle de 3,2 mm de diamètre par le DBS Puncher et tombe dans un puits de la plaque de dosage.

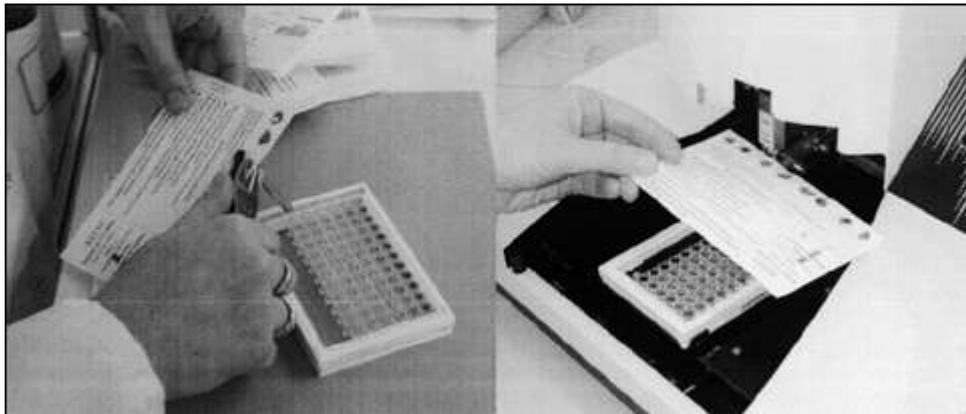


Figure 19 : *Découpe à l'emporte-pièce dans les tâches de sang séché, jadis (à gauche) et aujourd'hui (à droite), par un système permettant la lecture de code-barres et la création des listes de travail. D'après [7]*

A Nantes, on utilise le système automatique d'immunodosage 1235 AutoDELFIA™. La trousse utilisée est destinée à la mesure quantitative de la hTSH (human ThyreoStimulin Hormone) dans les échantillons de sang séché sur papier filtre. Après élution de la TSH par un tampon, le dosage complet ne nécessite qu'une seule étape d'incubation.

La méthode AutoDELFIA hTSH néonatale est un dosage immunofluorimétrique à 2 sites sur phase solide. Elle est fondée sur le principe du « sandwich » direct. En effet, 2 anticorps monoclonaux de souris sont dirigés contre 2 sites antigéniques distincts de la molécule de TSH. L'un est adsorbé sur la phase solide et l'autre est marqué à l'euporium (Traceur). Les échantillons contenant la TSH vont réagir simultanément avec les anticorps monoclonaux immobilisés dirigés contre un site antigénique spécifique de la sous-unité β de la TSH et avec

les anticorps monoclonaux marqués à l'Europium (dirigés contre un site antigénique différent, localisé en partie sur la sous-unité α et en partie sur la sous-unité β). Après lavage des puits, la solution de développement dissocie les ions europium de l'anticorps marqué qui forment alors des chélates hautement fluorescents avec les composants de la solution. On mesure alors la fluorescence dans chaque puits qui est proportionnelle à la concentration de TSH présente dans l'échantillon.

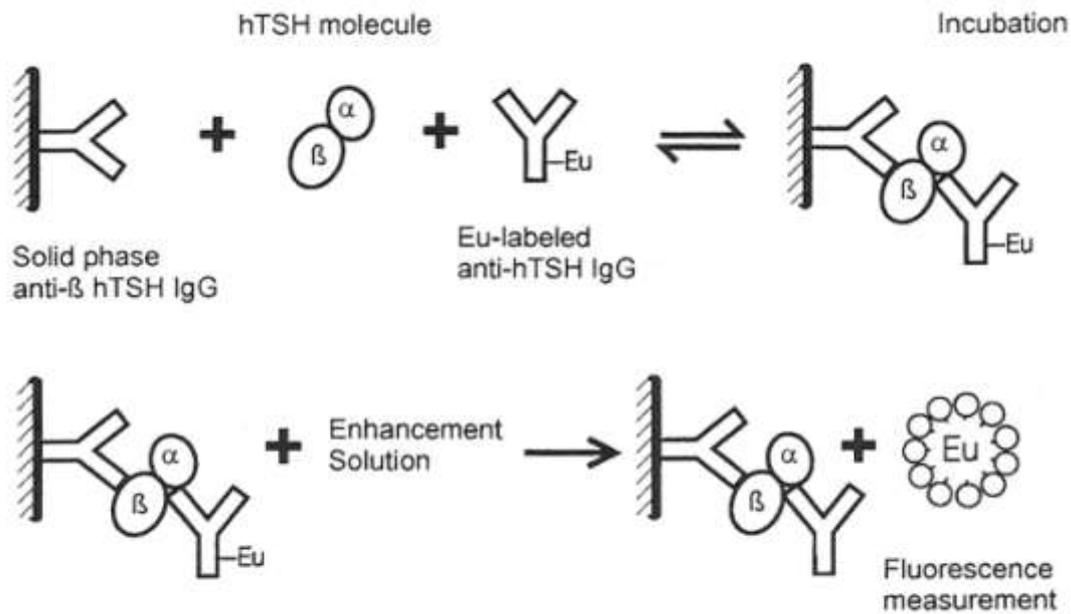


Figure 20 : Principe de la méthode de dosage de la TSH par technique sandwich AutoDELFIA - Données Perkin Elmer

La limite de détection est de 2 $\mu\text{UI/mL}$ et la trousse AutoDELFIA hTSH néonatale ne présente aucune réactivité croisée avec d'autres hormones de structure apparentée telles que la LH, la FSH et l'HCG.

3) Interprétation des résultats

Le seuil a été fixé à 15 $\mu\text{UI/mL}$ (seuil d'alerte). A partir de ce seuil, il est effectué un redosage, en double, à partir du même prélèvement de sang sur 2 tâches différentes. Si la valeur moyenne des 3 résultats obtenus est supérieure à 20 $\mu\text{UI/mL}$ (seuil d'action), le laboratoire prévient le médecin référent qui se chargera d'obtenir un prélèvement de contrôle et/ou de convoquer les parents et le bébé dépisté afin de réaliser un examen clinique et un bilan complémentaire.

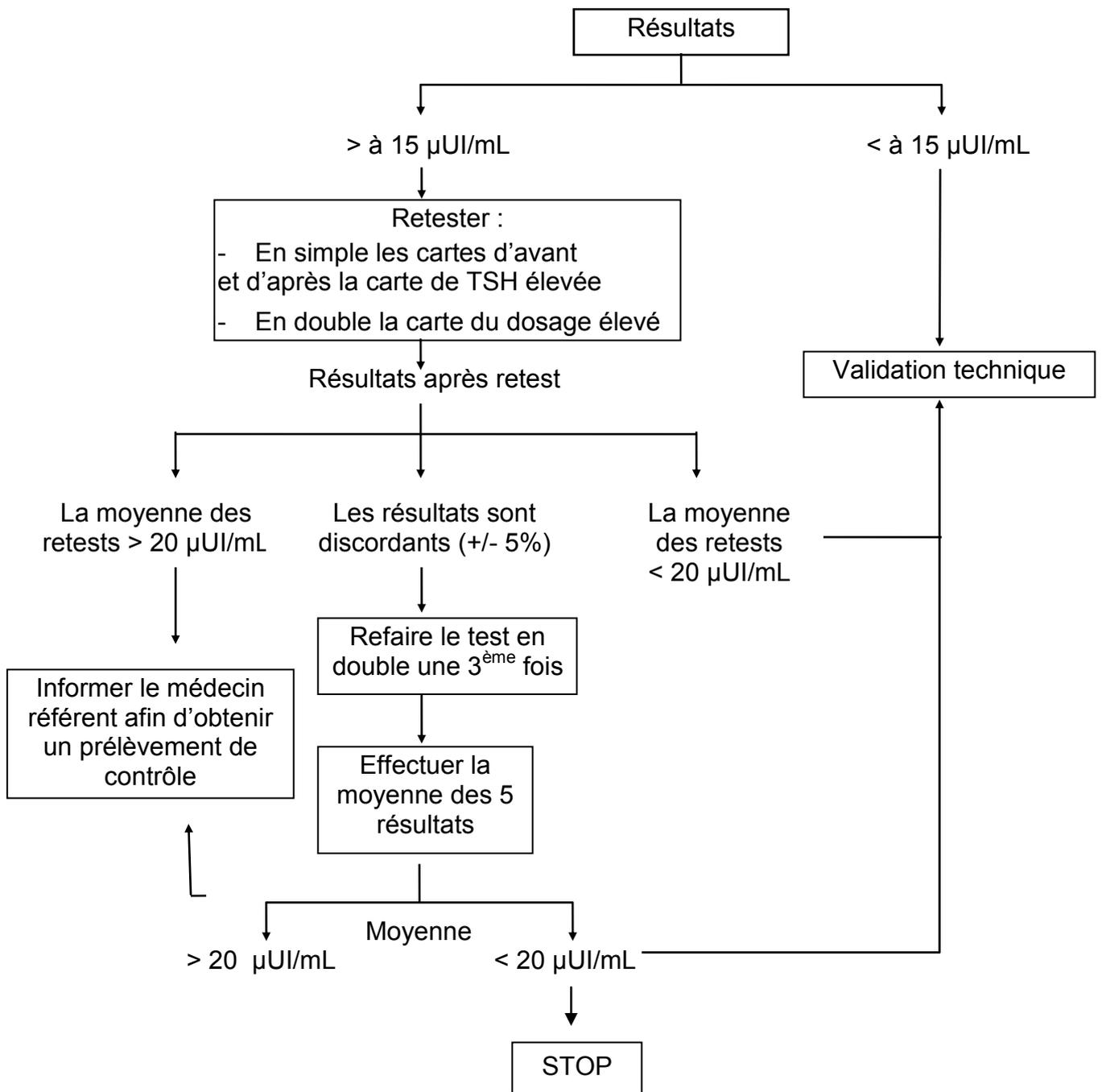
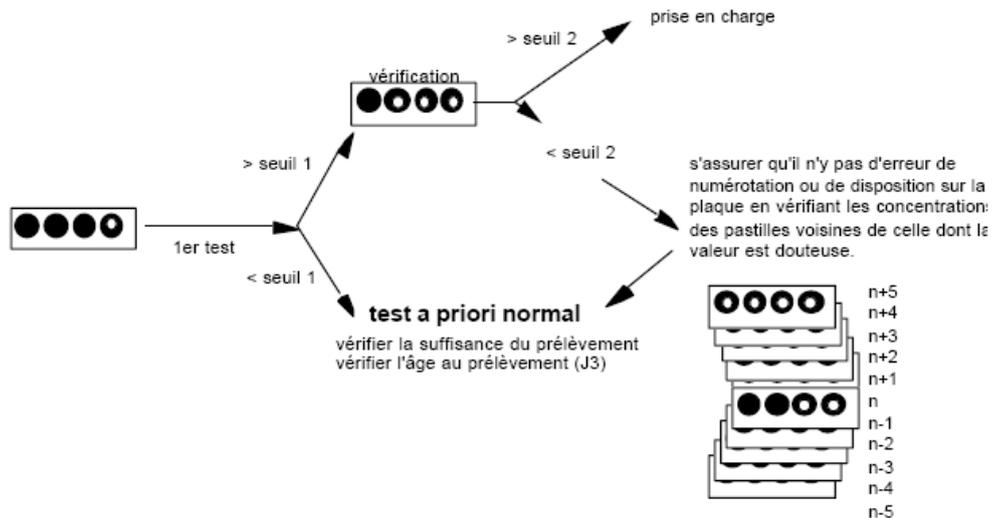


Figure 21 : Organigramme décisionnel : résultats du dosage de la TSH
Source ANDEMEGEN



Les valeurs seuils sont celles pour des prélèvements réalisés à J3 (72 heures de vie)

Figure 22 : Modalités pratiques de redosage en fonction des seuils d'alerte et d'action
Seuil 1 = 15 μ UI/mL (alerte) et Seuil 2 = 20 μ UI/mL (action)

Concernant le bilan biologique complémentaire, la TSH, la T4 libre et la Thyroglobuline seront dosées sur un prélèvement veineux par une technique d'électrochimiluminescence (ECL Roche) pour les 2 premiers et par une technique RIA pour le dosage de la thyroglobuline.

C. Dépistage de l'hyperplasie congénitale des surrénales

1) Principes du dépistage à Nantes

Il repose sur le dosage de la 17OH-P plasmatique d'un éluat de sang séché sur papier buvard. A la naissance, des concentrations élevées de 17OH-P sont retrouvées dans le sang de cordon et dans la circulation générale des nouveau-nés sains. Ces concentrations s'abaissent ensuite rapidement dans les premiers jours de vie. En revanche, chez un enfant atteint d'HCS, les concentrations de 17OH-P restent élevées voire augmentent encore. Au moment où l'on collecte le sang sur papier filtre, les concentrations de 17OH-P n'ont pas encore atteint le niveau le plus bas chez le nourrisson normal. Une détermination précise de la valeur seuil est donc nécessaire pour distinguer les nouveau-nés normaux de ceux atteints d'HCS.

2) Modalités pratiques

Le prélèvement de sang séché sur la carte est découpé en cercle de 3,2 mm de diamètre par le DBS Puncher et tombe dans un puits de la plaque de dosage.

A Nantes, on utilise la méthode AutoDELFIA 17OH-P néonatale qui repose sur un dosage immunofluorimétrique sur phase solide. Il est basé sur la compétition entre la 17OH-P marquée à l'euprium et la 17 OH-P de l'échantillon vis-à-vis d'une quantité limitée de sites de liaison sur des anticorps polyclonaux de lapin dirigés spécifiquement contre la 17OH-P. Le danazol facilite la libération de la 17OH-P des protéines porteuses.

Un 2^{ème} anticorps dirigé contre le fragment Fc des IgG de lapin est lié à la phase solide permettant ainsi une bonne séparation de l'antigène lié à l'anticorps et de l'antigène libre.

La solution de développement dissocie les ions europium de l'anticorps marqué. Les ions ainsi libérés forment des chélates hautement fluorescents et la fluorescence de chaque échantillon sera inversement proportionnelle à la concentration de 17OH-P contenue dans l'échantillon. La limite de détection de la méthode est de 2 nmol/L.

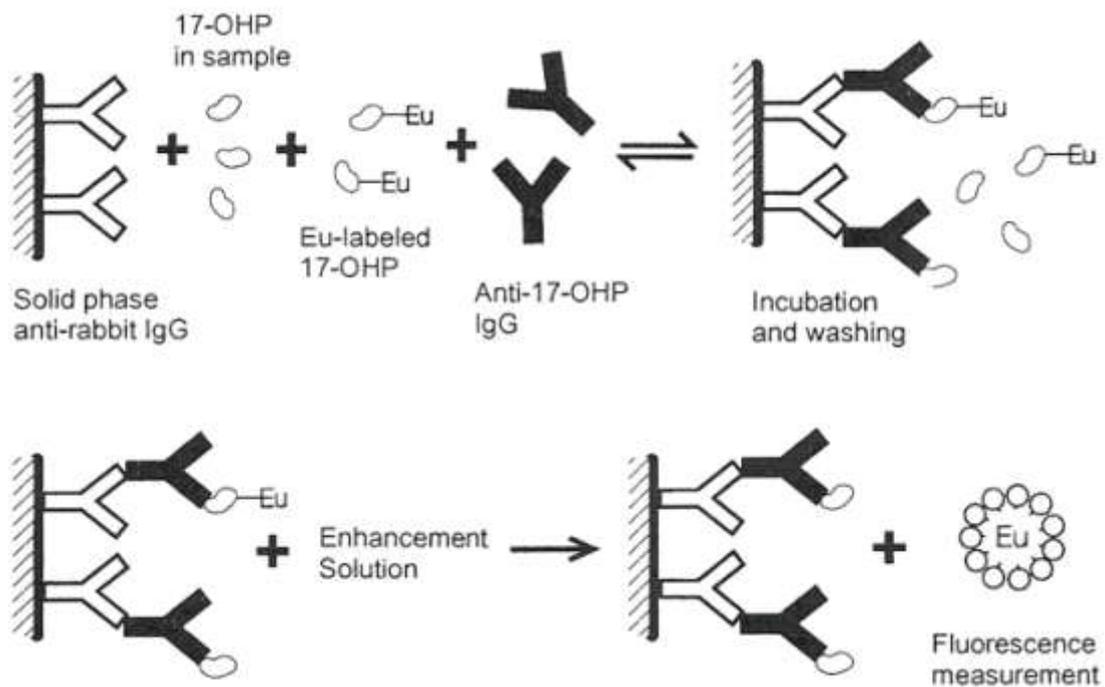


Figure 23 : Principe de la méthode de dosage de la 17OH-P par compétition AutoDELFIA - Données Perkin Elmer

Le principal inconvénient de cette technique concerne les interférences avec certains dérivés conjugués, présents notamment chez les nouveau-nés prématurés. La réactivité croisée de la trousse AutoDELFIA 17OH-P néonatale avec les principales autres hormones est présentée dans le tableau 9.

Hormone	% de réactivité croisée
Progesterone.	3,60
4-prégné-11 β -17 α -diol-3,20-dione.	1,75
11-déoxy-17-hydroxycorticostérone.	0,33
16 α -hydroxyprogesterone.	0,30
17 α -hydroxyprégnénolone.	0,13
11-déoxycortisol.	0,04
Déoxycorticostérone.	0,03
Prégnénolone.	<0,01
α -aldostérone.	<0,01
Testostérone.	<0,01
β -estradiol.	<0,01
Cortisone.	<0,01
Cortisol.	<0,01
Prednisolone.	<0,01
Prednisone.	<0,01
Déxaméthasone.	<0,01
4-androsténe-3,17-dione.	<0,01

Tableau 9 : Pourcentage de réactivité croisée de la trousse AutoDELFIA 17OH-P néonatale avec les principales hormones - Source AFDPHE

3) Interprétation des résultats

Le seuil a été fixé à 50 nmol/L (seuil d'alerte). A partir de ce seuil, il est effectué un redosage, en double, à partir du même prélèvement de sang sur 2 tâches différentes. Si la valeur moyenne des 3 résultats obtenus est supérieure à 60 nmol/L (seuil d'action), le médecin référent est prévenu en urgence afin de convoquer les parents et le bébé dépisté. Un examen clinique et des prélèvements complémentaires seront réalisés avec notamment un dosage de 17OH-P sur prélèvement veineux par une technique RIA compétition, après extraction à l'éther (Trousse Beckman). Notons toutefois qu'à Nantes, lorsqu'il s'agit de nouveau-nés prématurés et/ou de petits poids de naissance, le laboratoire appelle le médecin référent pour discuter de l'état clinique et proposer un contrôle à distance. En effet, ces enfants étant

fréquemment hospitalisés et de ce fait sous étroite surveillance, un contrôle non immédiat est envisageable. C'est finalement un dialogue clinico-biologique au cas par cas qui est instauré, ce qui permet d'apprécier au mieux le risque pour chaque nouveau-né prématuré et/ou de petit poids de naissance ayant un prélèvement supérieur au seuil d'alerte.

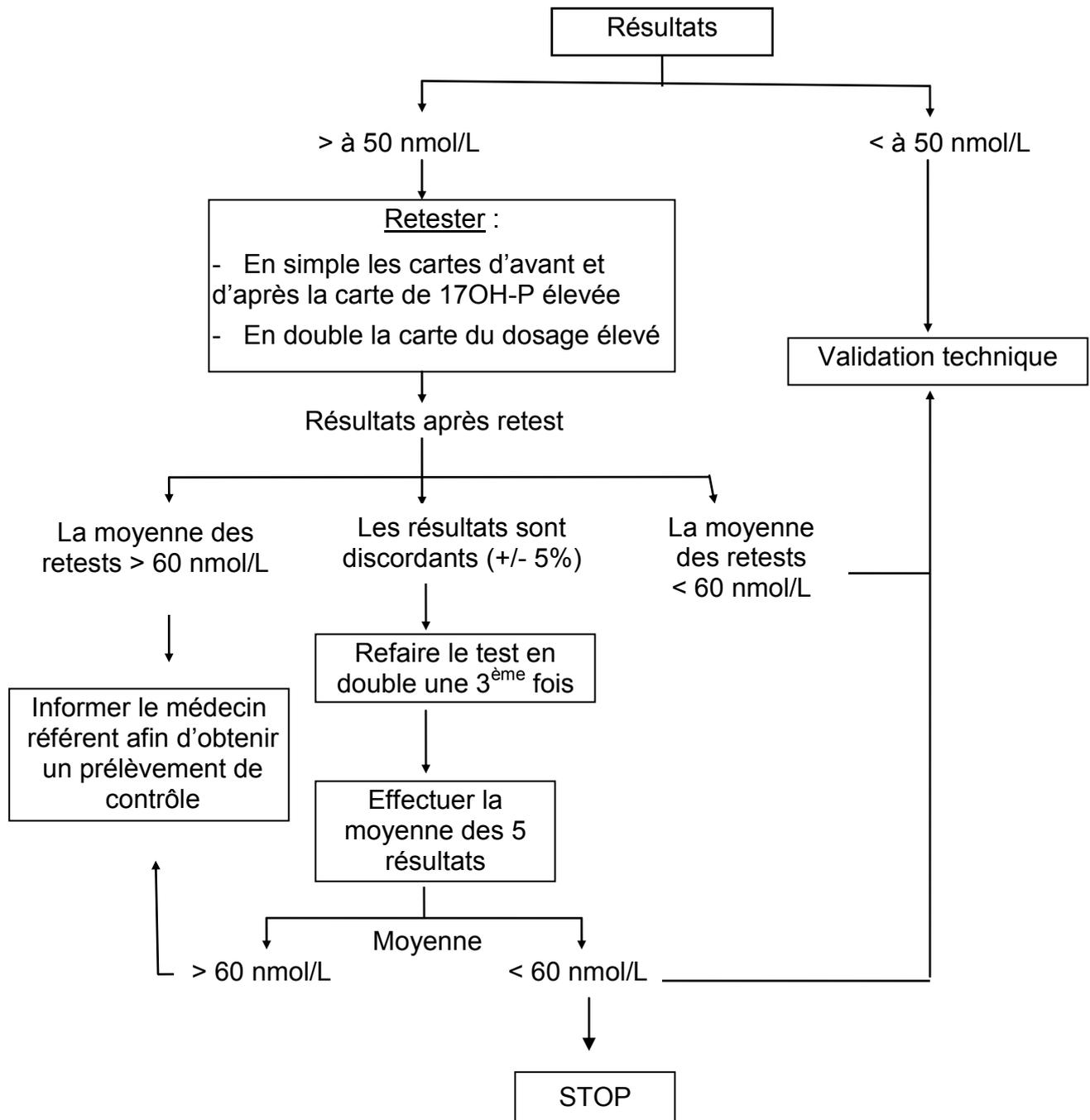


Figure 24 : Organigramme décisionnel : résultats du dosage de la 17OH-P
Source ANDEMEGEN

III. Objectifs

L'objectif de notre travail est d'analyser les résultats du dépistage néonatal des 2 pathologies endocriniennes, effectué à Nantes entre le 1/01/2000 et le 31/12/2007 sur plus de 250 000 nouveau-nés.

A. Hypothyroïdie congénitale

- Etude de l'efficacité du dépistage via l'analyse rétrospective et descriptive des caractéristiques cliniques, biologiques et d'imagerie des patients dépistés positifs et atteints d'hypothyroïdie congénitale.
- Discussion de la modification du seuil de rappel via l'analyse rétrospective et descriptive des caractéristiques cliniques et biologiques des patients faux positifs pour le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale.

B. Hyperplasie congénitale des surrénales

- Etude de l'efficacité du dépistage via l'analyse rétrospective et descriptive des caractéristiques cliniques, biologiques et génétiques des patients dépistés positifs et atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales.
- Analyse du seuil de rappel et proposition de limiter le nombre de contrôles en cas de dépistage positif, en particulier chez le prématuré, 1/ en adaptant ce seuil au terme et/ou au poids de naissance, 2/ en différant le contrôle à une date proche du terme et 3/ en discutant l'utilisation d'autres techniques de dosage, plus performantes, via l'analyse rétrospective et descriptive des caractéristiques cliniques et biologiques des patients faux positifs pour le dépistage de l'hyperplasie congénitale des surrénales.

IV. Matériel et méthodes

A. Patients

Sur une période de 8 années, s'étendant du 1/01/2000 au 31/12/2007, nous avons étudié le nombre d'enfants dépistés via l'ANDEMEGEN. Il s'élevait à 255 224 nouveau-nés pour une aire géographique couvrant la Loire Atlantique, la Vendée, les Deux-Sèvres et la Charente Maritime.

B. Méthodes

1) Hypothyroïdie congénitale

Pour l'ensemble des nouveau-nés dépistés positifs, nous avons collecté le sexe, le terme (âge gestationnel exprimé en semaines d'aménorrhée), le poids de naissance ainsi que les dates du premier prélèvement et les valeurs du premier dosage de TSH sur buvard. Nous avons suivi la démarche de contrôle de ces nouveau-nés en précisant les dates et valeurs des contrôles réalisés. Pour un certain nombre d'entre eux, il n'a pas été possible d'avoir des informations exploitables et certaines parties de notre étude portent donc sur un nombre restreint de nouveau-nés.

En ce qui concerne les enfants atteints d'HC, nous avons, en plus, analysé les concentrations sériques de TSH, T4 libre, T3 libre et thyroglobuline, les éléments cliniques, le délai d'instauration du traitement, les résultats d'imagerie ainsi que la présence ou l'absence d'antécédents familiaux d'HC.

Pour la classification des différentes étiologies, nous avons considéré (parmi les nouveau-nés ayant des résultats confirmés positifs) comme :

- Athyréose : l'absence de glande visible à l'échographie et surtout l'absence de fixation à la scintigraphie associées à une thyroglobuline < 5 ng/mL ;
- Ectopie : la présence d'une glande en position non orthotopique (sub-linguale le plus souvent) visible à l'échographie et/ou à la scintigraphie ;
- Glande en place avec trouble de l'hormonogénèse probable : la présence d'une glande en position orthotopique visible à l'échographie et à la scintigraphie, tout particulièrement lorsqu'un goître était présent ;

- Glande en place avec trouble de l'hormonogénèse suspecté : la présence d'une glande en position orthotopique visible à l'échographie mais sans scintigraphie de confirmation avec absence de goître ;
- Hypothyroïdie transitoire : les hypothyroïdies dont les valeurs de TSH n'ont été élevées que ponctuellement, avec une cause bien identifiée, sans examen scintigraphique réalisé et qui ont nécessité la mise en place d'un traitement d'une durée limitée.

2) Hyperplasie congénitale des surrénales

Pour l'ensemble des nouveau-nés dépistés positifs, nous avons collecté le sexe, le terme (âge gestationnel exprimé en semaines d'aménorrhée), le poids de naissance ainsi que les dates du premier prélèvement et les valeurs du premier dosage de 17OH-P sur buvard. Nous avons suivi la démarche de contrôle de ces nouveau-nés en précisant les dates et valeurs des contrôles réalisés. Pour un certain nombre d'entre eux, il n'a pas été possible d'avoir des informations exploitables et certaines parties de notre étude portent donc sur un nombre restreint de nouveau-nés.

En ce qui concerne les enfants atteints d'HCS, nous avons, en plus, analysé les concentrations sériques de 17OH-P, testostérone, Δ 4-androstènedione et rénine, les éléments cliniques, le délai d'instauration du traitement, les caractéristiques hydro-électrolytiques initiales ainsi que la présence ou l'absence d'antécédents familiaux d'HCS et les résultats des analyses génétiques.

En l'absence de notion de contrôle de la TSH ou de la 17OH-P (buvard ou sérique) dans les archives du laboratoire et dans les dossiers cliniques, nous avons tout d'abord vérifié que la demande de contrôle avait bien été faite puis nous avons envisagé la possibilité d'un changement d'état civil par reconnaissance paternelle entre la réalisation du premier buvard et d'un éventuel contrôle (vérification de l'état civil des parents). De plus, nous avons contacté les médecins de chacun de ces enfants afin de s'assurer qu'ils ne présentaient pas de signes en faveur d'une de ces pathologies.

V. Résultats

A. Dépistage de l'hypothyroïdie congénitale

Au cours des 8 années de la période d'évaluation, le nombre d'enfants ayant bénéficié du dépistage est de 255 224 et parmi ces enfants, 217 ont eu un dosage de TSH positif, c'est-à-dire supérieur à la valeur seuil d'action fixée à 20 $\mu\text{UI/mL}$, dont 75 présentaient une hypothyroïdie congénitale documentée. La stratégie mise en place pour ces 217 enfants dépistés positifs est représentée sur la figure 25. Notons que 3 nouveau-nés n'ont pas bénéficié du dépistage secondairement au refus exprimé par leurs parents.

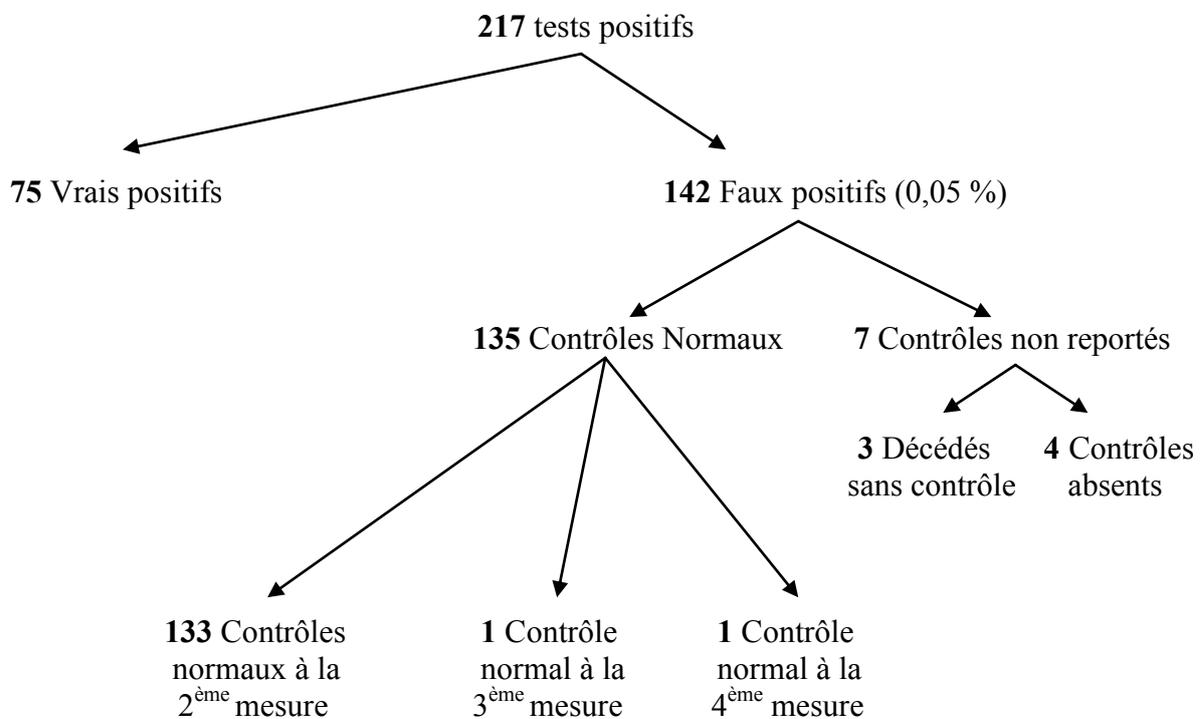


Figure 25 : Répartition des nouveau-nés ayant eu un test positif lors du dépistage de l'HC

1) Patients atteints d'hypothyroïdie congénitale (Vrais positifs)

Le diagnostic d'hypothyroïdie congénitale a été évoqué chez 75 enfants en raison de la positivité du ou des prélèvements de contrôles réalisés sur buvard ou, dans la grande majorité des cas, sur sérum. Au total, 70 enfants étaient porteurs d'une HC permanente, 4 d'une HC transitoire et 1 d'une HC d'étiologie indéterminée (polymalformation).

a) Incidence et sexe ratio

Sur les 255 224 nouveau-nés dépistés, 75 ont présenté une HC ce qui correspond à une incidence de 1/3403 avec 48 filles atteintes (64%) pour 27 garçons (26%) soit un sexe ratio de 1,77 en faveur des filles.

b) Terme et poids

Dans notre étude, le terme moyen des nouveau-nés dépistés est de 39,2 semaines d'aménorrhée avec un écart-type de 1,7 [33 – 42] et le poids de naissance moyen est de 3219 grammes avec un écart-type de 620 [1350 – 4510]. Notons qu'il n'y a que 5 enfants prématurés.

c) Etiologies

En se basant sur les critères cités précédemment, parmi les 70 nouveau-nés présentant une HC permanente, 49 [65,5 %] présentaient une dysgénésie thyroïdienne (33 ectopies [44%] et 16 [21,5%] athyréoses), 21 [28%] une glande en place (15 [20%] troubles de l'hormonogénèse probables et 6 [8%] troubles de l'hormonogénèse suspectés). Par ailleurs, 4 [5,5%] présentaient une HC transitoire : 1 cas secondaire à une hyperthyroïdie maternelle gravidique ayant nécessité un traitement par Propylthiouracile® (PTU), 1 cas lié à une surcharge en iode faisant suite à une désinfection par Bétadine® lors d'une chirurgie et 2 cas de traitement par Cordarone® pour des troubles du rythme du bébé, dont 1 cas où la maman a présenté une hypothyroïdie secondaire au traitement ayant nécessité la prise d'hormones thyroïdiennes. Enfin, chez 1 nouveau-né présentant une polymalformation, l'étiologie n'a pas pu être retrouvée (examens non réalisés).

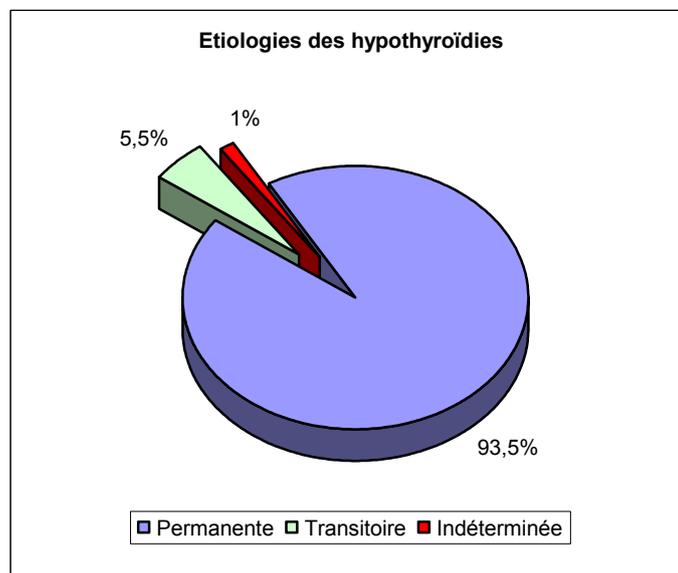
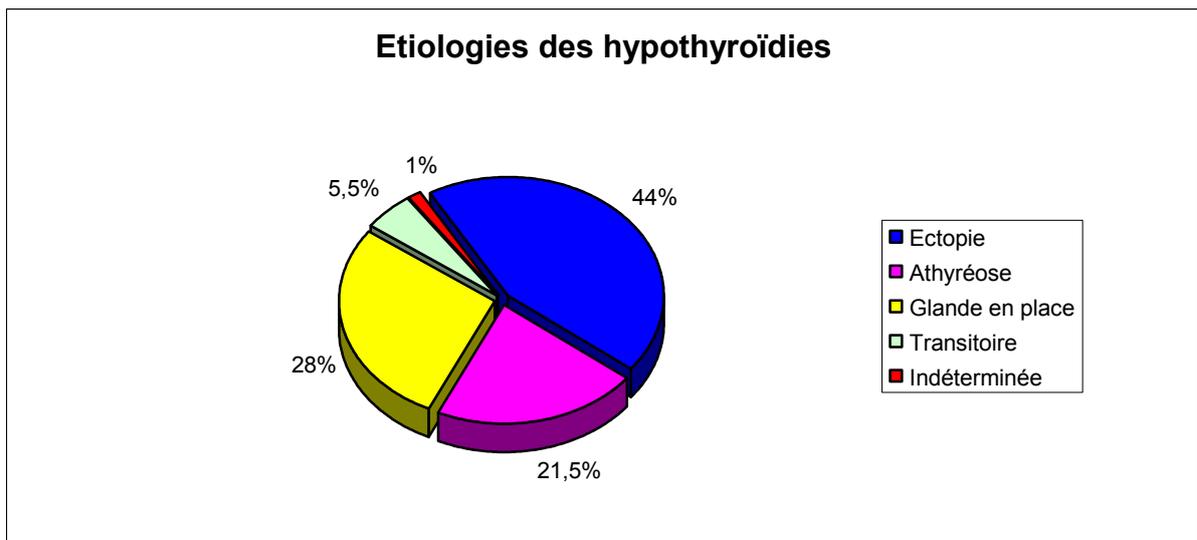


Figure 26 : Répartition des différentes étiologies des hypothyroïdies congénitales dépistées à Nantes entre 2000 et 2007

d) Date du dépistage et délai d'instauration du traitement

Dans notre étude, le dépistage sur papier buvard a été réalisé en moyenne à 4,3 jours. Ce délai supérieur à J3 s'explique par le fait que pour les 4 cas d'hypothyroïdies transitoires, les prélèvements ont été réalisés plus tard car les causes (iatrogènes) étaient connues. Ainsi, si on ne prend pas en considération ces 4 données, la moyenne retrouvée est de 3,7 jours. Par ailleurs, le dépistage a permis de débiter un traitement en moyenne à 14,3 jours de vie.

e) Caractéristiques biologiques

La valeur moyenne de TSH sur le 1^{er} buvard était de $133,5 \pm 109,1$ $\mu\text{UI/mL}$ [N < 20 $\mu\text{UI/mL}$]. Concernant le prélèvement de contrôle, la valeur moyenne de TSH s'élevait à $138 \pm 116,3$ $\mu\text{UI/mL}$ sur papier buvard et à $291 \pm 286,8$ $\mu\text{UI/mL}$ sur sérum [N = 0,2 – 8 $\mu\text{UI/mL}$]. Par ailleurs, les concentrations de T4 libre étaient de 6 ± 7 pg/mL [N = 9 – 25 pg/mL] et celles de T3 libre de $3,2 \pm 1,7$ pg/mL [N = 1,5 – 6 pg/mL]. Notons qu'un des nouveau-nés était déjà traité à cette période et si nous ne prenons pas en compte ses résultats, nous retrouvons une valeur moyenne de TSH de $296,6 \pm 287$ $\mu\text{UI/mL}$ et de T4 libre de $5,2 \pm 3,7$ pg/mL .

f) Résumé des principales caractéristiques des nouveau-nés vrais positifs

Le tableau ci-dessous récapitule les moyennes et écarts-type des principales caractéristiques des nouveau-nés atteints. A noter que l'enfant présentant un trouble de l'hormonogénèse, dont le traitement avait été débuté avant le prélèvement de contrôle, n'a pas été pris en compte dans les statistiques. De même, nous n'avons pas représenté les valeurs de l'enfant atteint d'une polymalformation dont l'étiologie n'a pas été retrouvée.

	Ensemble	Ectopies	Athyréose
	n = 75	n = 33	n = 16
Sexe F/G	48 / 27	26 / 7	11 / 5
Terme (SA)	$39,2 \pm 1,7$	$39,7 \pm 1,1$	$39,4 \pm 1,3$
Poids (grammes)	3219 ± 620	3385 ± 517	3309 ± 587
Date du dépistage (jours)	$4,3 \pm 3,6$	$3,5 \pm 0,6$	$4,4 \pm 2,9$
TSH Buvard 1 ($\mu\text{UI/mL}$)	$133,5 \pm 109,1$	$147,2 \pm 92,6$	$172,9 \pm 125$
Date du contrôle (jours)	$11,8 \pm 5,8$	$10,2 \pm 2,4$	$13,2 \pm 5,8$
TSH Buvard 2 ($\mu\text{UI/mL}$)	$138 \pm 116,3$	$146,4 \pm 129,7$	$152,2 \pm 42,6$
TSH Sérum ($\mu\text{UI/mL}$)	$296,6 \pm 287$	$342,9 \pm 223,4$	$452,4 \pm 435,4$
T4 Libre Sérum (pg/mL)	$5,2 \pm 3,7$	$5,2 \pm 3,3$	$2,4 \pm 1,5$
T3 Libre Sérum (pg/mL)	$3,2 \pm 1,7$	$3,7 \pm 1,7$	$2,1 \pm 2,3$
TG Sérum (ng/mL)	$89,2 \pm 78,6$	$112,1 \pm 76,6$	$1,8 \pm 2$
Date du Traitement (jours)	$14,3 \pm 8,1$	$12,8 \pm 3,8$	$12,5 \pm 3,5$

	GEP (TH probable)	GEP (TH suspecté)	H. Transitoire
	n = 15	n = 6	n = 4
Sexe F/G	4 / 11	5 / 1	1 / 3
Terme (SA)	39 ± 2,1	37,9 ± 3	37,3 ± 0,9
Poids (grammes)	3211 ± 634	2664 ± 892	2605 ± 216
Date du dépistage (jours)	3,4 ± 0,5	4 ± 1,1	17 ± 12
TSH Buvard 1 (µUI/mL)	74,6 ± 54	156,2 ± 201,2	54 ± 35,7
Date du contrôle (jours)	15 ± 12,8	17 ± 6	16,6 ± 27,1
TSH Buvard 2 (µUI/mL)	96,7 ± 132,8	200,5 ± 246,8	///
TSH Sérum (µUI/mL)	156,8 ± 183,5	143,4 ± 143,3	71,6
T4 Libre Sérum (pg/mL)	5 ± 4,5	10,8 ± 2,7	6,8 ± 2,2
T3 Libre Sérum (pg/mL)	3,5 ± 1,7	2,3	2,65 ± 0,35
TG Sérum (ng/mL)	60,5 ± 54,2	///	///
Date du Traitement (jours)	17,8 ± 10,9	18,3 ± 11,7	17,3 ± 26,6

Tableau 10 : Principales caractéristiques des nouveau-nés atteints d’HC (Vrais positifs)
GEP = Glande en place / TH = Trouble de l’hormonogénèse

2) Patients faux positifs

Des résultats faussement positifs ont été retrouvés chez 142 nouveau-nés soit 0,05 % de la population soumise au dépistage. L’âge gestationnel moyen dans cet échantillon était de 38,5 ± 2,7 SA avec des poids de naissance moyens de 3057 ± 626 grammes. Le taux de prématurité s’élevait à 6 % avec seulement 9 enfants nés avant 37 SA. Le 1^{er} buvard a été réalisé dans un délai moyen de 3,9 jours avec des valeurs moyennes de TSH de 25,1 ± 12,8 µUI/mL. Le délai entre le dépistage et le contrôle est de 10,5 ± 7,2 jours. Les contrôles de TSH ont été réalisés en moyenne à 14,3 ± 7,7 jours grâce à un prélèvement sur papier buvard dans 96,3 % des cas et sur sérum dans 3,7 % des cas. Les concentrations moyennes de TSH étaient de 3,7 ± 7,1 µUI/mL (de 0,5 à 6,5) par buvard et de 8,08 ± 0,15 µUI/mL (de 8 à 8,3) dans le prélèvement veineux. Dans 2 cas, le contrôle s’est avéré être encore supérieur aux valeurs seuils et a donc nécessité une 3^{ème} voire même une 4^{ème} mesure avant de se négativer. Le tableau ci-dessous récapitule les principales caractéristiques des nouveau-nés faux positifs.

	Ensemble	Prématurés	A terme
	n = 142	n = 9	n = 133
Sexe F/G	72 / 70	3 / 6	69 / 64
Terme (SA)	38,5 ± 2,7	33,3 ± 3,4	39,4 ± 1,1
Poids (grammes)	3057 ± 626	2130 ± 904	3159 ± 499
Date du dépistage (jours)	3,9 ± 3,4	10 ± 12,33	3,5 ± 0,75
TSH Buvard 1 (μUI/mL)	25,1 ± 12,8	27,7 ± 12	25 ± 12,9
Date du contrôle (jours)	14,3 ± 7,7	26,2 ± 16,4	13,8 ± 6,8
TSH Buvard 2 (μUI/mL)	3,7 ± 7,1	1,87 ± 1,66	3,8 ± 7,23
TSH Sérum (μUI/mL)	8,1 ± 0,15	///	8,1 ± 0,15
Délai dépistage - contrôle (jours)	10,5 ± 7,2	19,6 ± 13,4	10,2 ± 6,6

Tableau 11 : *Principales caractéristiques des nouveau-nés dépistés faux positifs pour l'HC*

Notons que les chiffres concernant les dates et valeurs des contrôles ainsi que le délai entre le dépistage et le contrôle ne tiennent pas compte des 7 nouveau-nés n'ayant pas eu de prélèvement de confirmation. En effet, parmi ces 142 nouveau-nés faux positifs, 7 contrôles n'ont pas été réalisés. Il s'agit de décès avant la réalisation du prélèvement de contrôle pour 3 d'entre eux (2 prématurés et 1 né à terme). Nous avons recherché dans les dossiers cliniques les causes probables du décès et vérifié l'absence d'argument en faveur d'une suspicion d'HC. Bien que des causes précises aient été identifiées pour chaque cas (1 arrêt cardiaque, 1 hémorragie intraventriculaire stade III et 1 hypertension artérielle pulmonaire) nous ne pourrions jamais exclure formellement une HC chez ces nouveau-nés décédés avant contrôle.

En ce qui concerne les 4 autres cas de nouveau-nés faux positifs dont le contrôle n'a pas été réalisé, nous avons vérifié que la feuille de demande de contrôle avait bien été envoyée et que les services ou médecins concernés étaient prévenus. L'étude des dossiers cliniques ne retrouvait pas de devenir particulier chez ces enfants. Le recul du suivi clinique de ces enfants s'étend de 5 ans à plus de 7 ans et les médecins que nous avons contactés n'ont aucun argument en faveur d'une éventuelle HC.

a) Sexe ratio

Dans cette population de faux positifs, on note une quasi équivalence entre le nombre de garçons (49,3 %) et le nombre de filles (50,7 %).

b) Terme

La grande majorité des faux positifs sont des enfants nés à terme comme l'illustre la figure 27. Plus de 85 % des enfants sont nés après 37 SA.

Notons que le terme de 81 enfants n'a pas été retrouvé et que le graphique présenté ci-dessous est basé sur l'étude de seulement 61 nouveau-nés faux positifs.

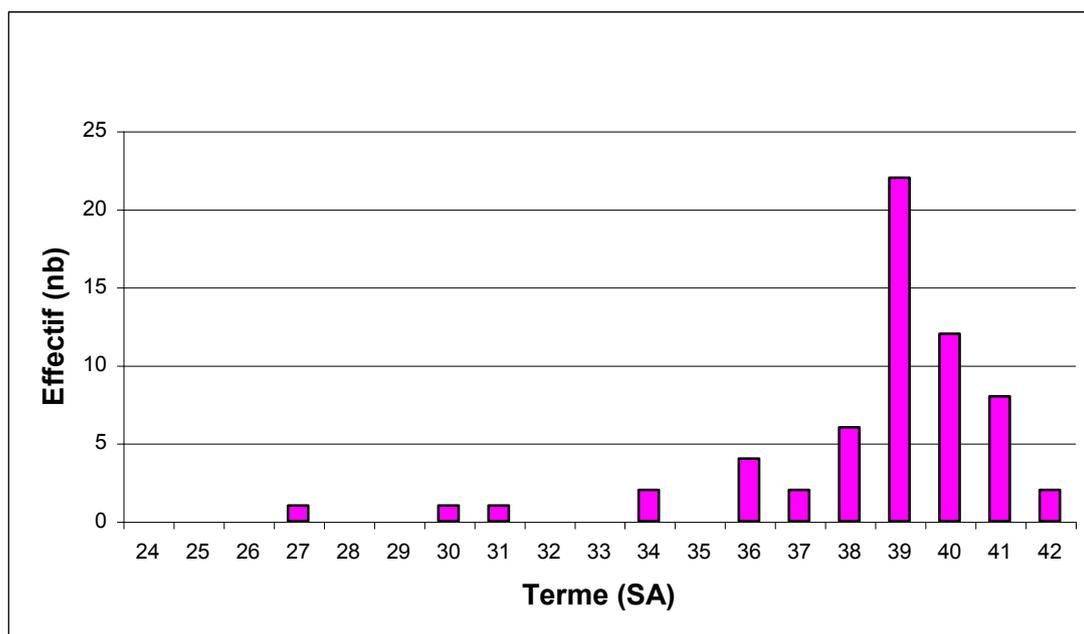


Figure 27 : Répartition du nombre d'enfants dépistés faux-positifs pour l'HC en fonction du terme

c) Poids

La population étudiée est en majeure partie composée de nouveau-nés de poids de naissance « normal ». En effet, 87 % des nouveau-nés ont un poids de naissance supérieur à 2500 grammes.

Notons que le poids de 50 enfants n'a pas été retrouvé et que le graphique présenté ci-dessous est basé sur l'étude de seulement 92 nouveaux-nés faux positifs.

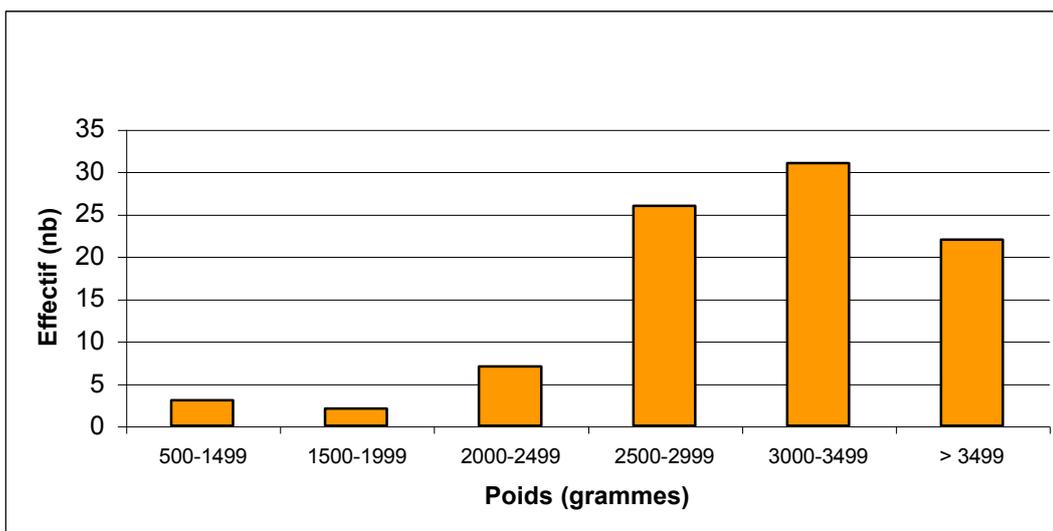


Figure 28 : Répartition du nombre d'enfants dépistés faux-positifs pour l'HC en fonction du poids de naissance

d) Concentrations de TSH

Les valeurs élevées de TSH chez ces 142 nouveau-nés ne semblent pas être liées au terme et/ou au poids de naissance. Pour une certaine partie de ces résultats faussement positifs (25 cas), des problèmes techniques ont été retrouvés à savoir un contrôle de technique ayant des valeurs trop basses ce qui amenait à sous estimer les résultats des nouveau-nés ou bien encore des résultats discordants entre les différentes pastilles du même buvard. Ainsi, pour éviter tout risque d'erreur, ces prélèvements ont été contrôlés et font donc partie des faux positifs. Par ailleurs certains prélèvements (7 cas) n'ont pas été réalisés entre J3 et J5. Enfin, il est important de noter que la très grande majorité (105 cas) des autres résultats faussement positifs ont des valeurs de TSH proche du seuil fixé à 20 $\mu\text{UI/mL}$. Seuls 5 cas ont une TSH supérieure à 50 $\mu\text{UI/mL}$.

1. TSH et terme

On observe sur la figure 29 que la valeur moyenne de TSH est indépendante du terme. Pour la réalisation de cette figure, nous avons sélectionné les nouveau-nés ayant bénéficiés du dépistage sur buvard entre J2 et J5 afin d'être le plus précis possible quant à l'exactitude des résultats. Par ailleurs, nous n'avons pas retrouvé le terme pour un certain nombre de nouveau-nés. L'effectif étudié correspond donc à 56 nouveau-nés.

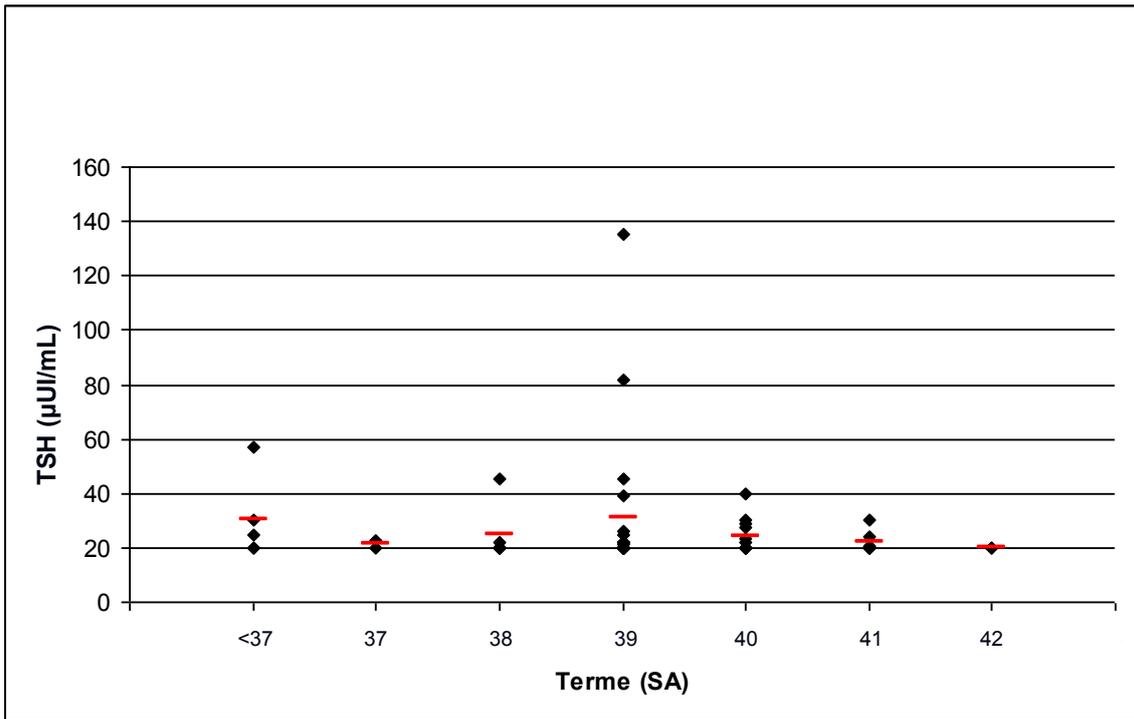


Figure 29 : Répartition des concentrations de TSH observées chez les nouveau-nés dépistés faux positifs, en fonction du terme - La barre représente la moyenne

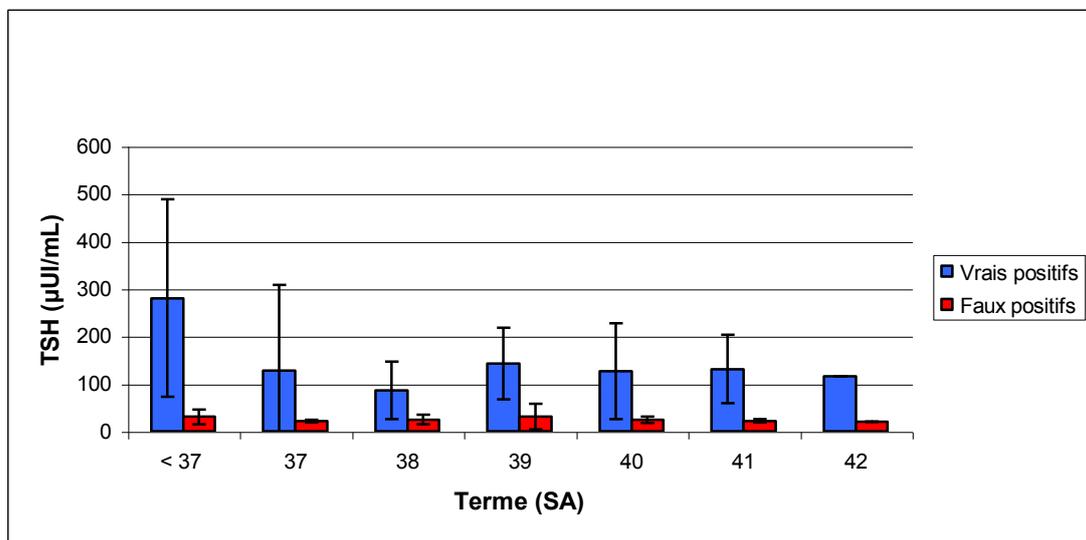


Figure 30 : Répartition des concentrations moyennes de TSH entre les nouveau-nés vrais positifs et les nouveau-nés faux positifs, en fonction du terme

2. TSH et poids

On observe sur la figure 31 que la valeur moyenne de TSH est indépendante du poids de naissance. Notons que l'effectif étudié correspond à 87 nouveau-nés.

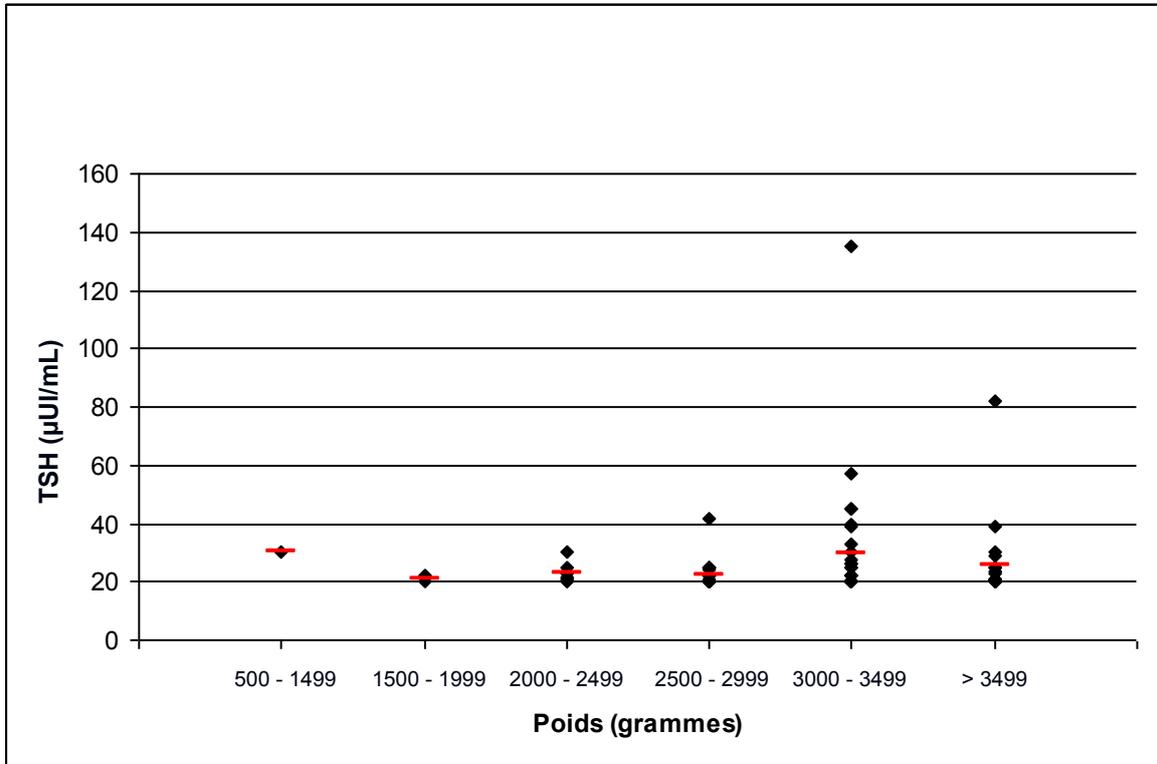


Figure 31 : Répartition des concentrations de TSH observées chez les nouveau-nés dépistés faux positifs, en fonction du poids de naissance - La barre représente la moyenne

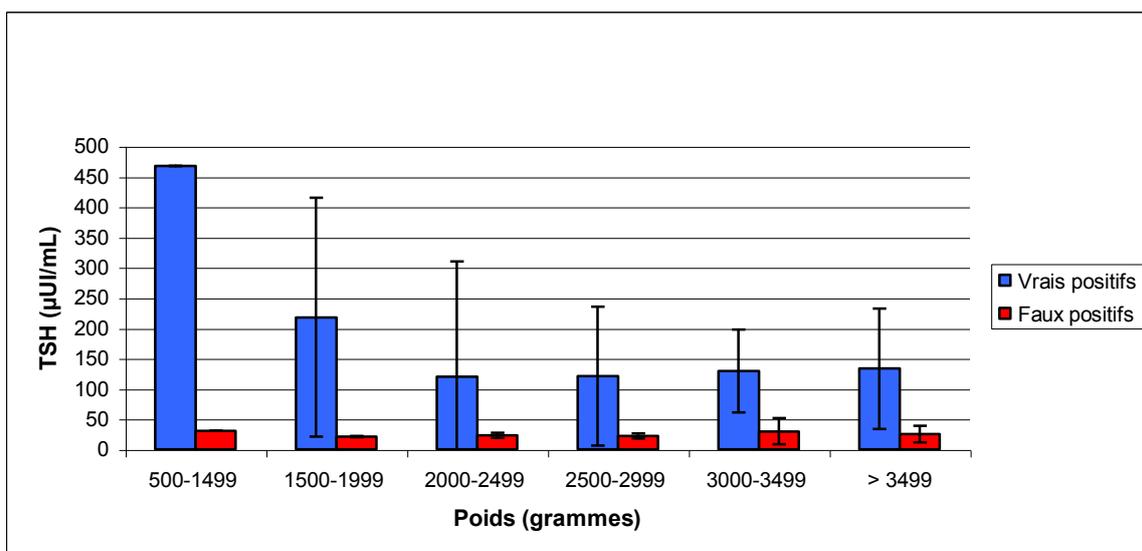


Figure 32 : Répartition des concentrations moyennes de TSH entre les nouveau-nés vrais positifs et les nouveau-nés faux positifs, en fonction du poids de naissance

B. Dépistage de l'hyperplasie congénitale des surrénales

Au cours des 8 années de la période d'évaluation, le nombre d'enfants ayant bénéficié du dépistage est de 255 224 et parmi ces enfants, 314 ont eu un dosage de 17OH-P positif, c'est-à-dire supérieur à la valeur seuil d'action fixée à 60 nmol/L, dont 18 présentaient une hyperplasie congénitale des surrénales documentée. La stratégie mise en place pour ces 314 enfants dépistés positifs est représentée sur la figure 33. Notons que 3 nouveau-nés n'ont pas bénéficié du dépistage secondairement au refus exprimé par leurs parents.

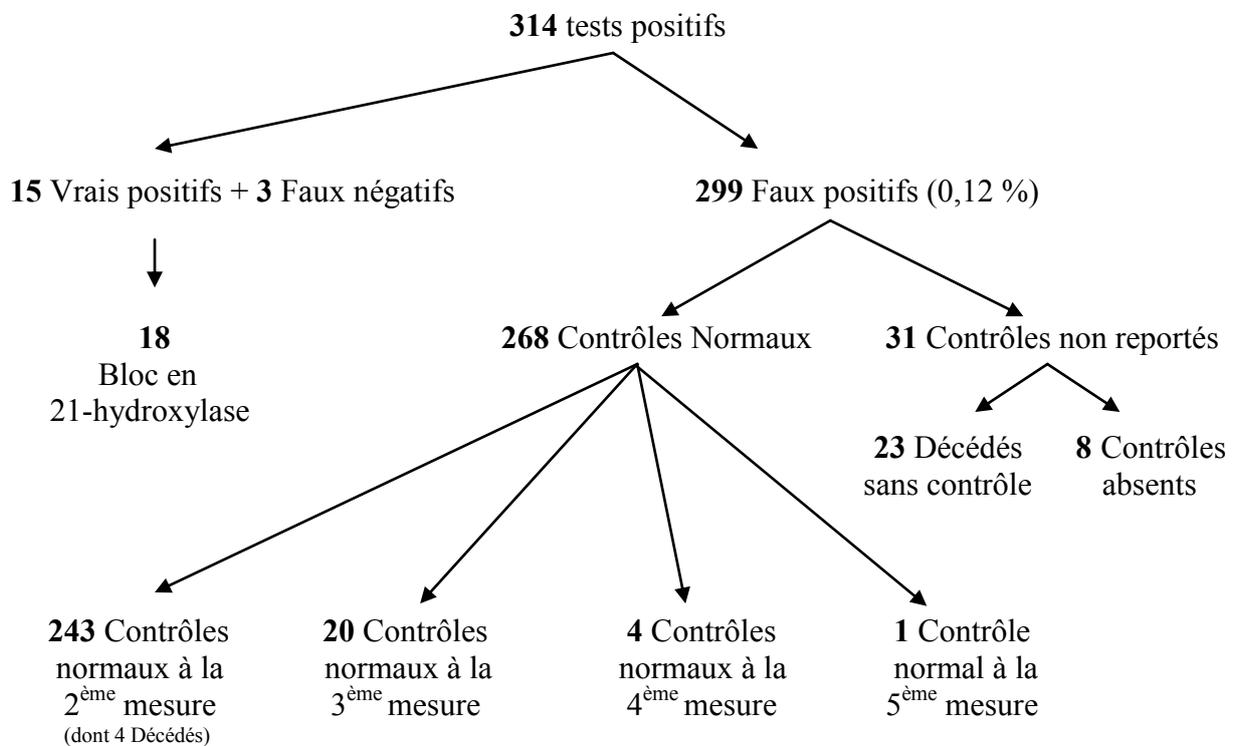


Figure 33 : Répartition des nouveau-nés ayant eu un test positif lors du dépistage de l'HCS

1) Patients atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales (Vrais positifs)

Le diagnostic d'hyperplasie congénitale des surrénales a été évoqué chez 18 enfants en raison de la positivité du ou des prélèvements de contrôles réalisés sur buvard ou, dans la grande majorité des cas, sur sérum. Au total, 18 enfants étaient porteurs d'une HCS par bloc en 21-hydroxylase.

a) Incidence et sexe ratio

Sur les 255 224 nouveau-nés dépistés, 18 ont présenté une HCS par bloc en 21-hydroxylase ce qui correspond à une incidence de 1/14179 avec 9 garçons atteints pour 9 filles soit un sexe ratio de 1.

b) Terme et poids

Dans notre étude, le terme moyen des nouveau-nés dépistés est de 39,9 semaines d'aménorrhée avec un écart-type de 1,33 [37 – 42] et le poids de naissance moyen est de 3562 grammes avec un écart-type de 557 [2310 – 4570]. Notons qu'il n'y a aucun enfant prématuré.

c) Symptômes

Parmi les 18 cas d'HCS, le diagnostic avait été suspecté ou affirmé avant le dépistage chez 4 enfants, 3 garçons et 1 fille. En effet, les 3 garçons présentaient des antécédents familiaux et la fille était née avec une anomalie de développement des OGE (Prader V) découverte en anténatal. L'échographie montrait des OGE masculins, le caryotype était 46XX et le dosage de 17OH-P réalisé sur le liquide amniotique prélevé lors de l'amniocentèse était élevé. Notons que le résultat de son dosage de 17OH-P sur le 1^{er} buvard était faussement négatif avec une valeur à 15,5 nmol/L car le traitement avait été institué dès J2.

Parmi les 8 autres filles, 7 présentaient une anomalie de développement des OGE à la naissance : 1 avec un stade Prader II, 1 avec un stade Prader III, 4 avec un stade Prader IV et 1 avec un stade Prader V. La seule fille atteinte d'HCS n'ayant pas présenté d'anomalie de développement des OGE (doute sur un stade Prader I) s'est avérée être un faux négatif du dépistage. En effet, la valeur de 17OH-P réalisée à J3, 40,4 nmol/L, était inférieure au seuil de redosage (50 nmol/L) et le diagnostic a seulement été posé à 13 mois de vie avec une valeur

de 17OH-P sur sérum s'élevant à 248 ng/mL. Il s'agit de la seule forme virilisante pure retrouvée dans notre étude.

Concernant les garçons, nous avons également recensé un nouveau-né faux négatif qui, fort heureusement, faisait partie des 3 garçons ayant des antécédents familiaux. Le garçon concerné avait une sœur atteinte d'HCS et un diagnostic de sexe fœtal a donc été réalisé à 6 SA montrant qu'il s'agissait d'un garçon lui évitant ainsi un traitement anténatal. La valeur de 17OH-P sur le buvard réalisé à J3 était égale à 21,4 nmol/L alors que le contrôle effectué sur sérum retrouvait une valeur bien positive à 49 ng/mL (normales du laboratoire : 0,4 – 2 ng/mL). Enfin, les 6 garçons restants (soit 66 %), dont le diagnostic n'était pas soupçonné, étaient retournés à domicile et c'est grâce au dépistage qu'ils ont été reconvoqués. Cinq d'entre eux présentaient une absence de prise de poids dont 2 avaient une mélanodermie des OGE et le dernier n'avait aucun signe clinique.

d) Analyses génétiques

Dans notre cohorte d'enfants atteints, la répartition syndromique était la suivante : 17 cas sur 18 (95 %) présentaient une forme avec perte de sel (SW) et 1 cas sur 18 (5%) une forme virilisante pure (SV).

Le tableau ci-dessous montre les mutations retrouvées pour 15 nouveau-nés atteints. Pour les 3 manquants, nous n'avons pas pu récupérer d'informations pour le premier, il y a eu un problème lors de la réalisation du prélèvement pour le second et pour le dernier, étant né en décembre 2007, l'étude génétique n'a pas encore été réalisée.

SW	Hémizygote	IVS2-13 A/C>G intron 2	délétion 8 pdb
SW	Hémizygote	IVS2-13 A/C>G intron 2	large lésion CYP21
SW	Hémizygote	mutation île de la réunion	large lésion CYP21
SW	Hémizygote	large délétion	conversion génique de l'extrémité 5' => pseudogène
SW	Hétérozygote composite	I172N exon 4	IVS6+75 C>T
SW	Hétérozygote composite	IVS2-13 A/C>G intron 2	R356W
SW	Hétérozygote composite	IVS2-13 A/C>G intron 2	R356W
SW	Hétérozygote composite	IVS2-13 A/C>G intron 2	R356W
SW	Hétérozygote composite	IVS2-13 A/C>G intron 2	R356W
SW	Hétérozygote composite	IVS2-13 A/C>G intron 2	c.952C>T (p.Gln318stop)
SW	Hétérozygote composite	IVS2-13 A/C>G intron 2	c.952C>T (p.Gln318stop)
SW	Hétérozygote composite	IVS2-13 A/C>G intron 2	p.Ile172Asn (c.515T>A) exon 4
SW	Homozygote pour 2 mutations ponctuelles	IVS2-13 A/C>G intron 2	P453S
SW	Homozygote	IVS2-13 A/C>G intron 2	
SV	Homozygote	I172N exon 4	

Tableau 12 : Mutations retrouvées chez 15 des enfants ayant un diagnostic confirmé d'HCS

La mutation la plus fréquemment retrouvée dans notre étude correspond à celle qui est le plus souvent mise en évidence dans les formes classiques de la maladie. Il s'agit de la mutation IVS2-13 A/C>G (668-13 A/C => G) au niveau de l'intron 2, entraînant un décalage de lecture et aboutissant à la synthèse d'une protéine tronquée non fonctionnelle. Elle entraîne une diminution très importante de l'activité de la 21-hydroxylase (~1%) à l'origine de la forme avec perte de sel, mais elle peut également se voir dans les formes virilisantes pures [76]. Notons la présence de la mutation I172N au niveau de l'exon 4 habituellement responsable de la forme virilisante pure [50]. En effet la protéine mutée garde une activité faible (3 à 7 % in vitro) [40] mais suffisante pour assurer la sécrétion d'aldostérone et ainsi éviter la perte de sel. Dans notre étude, l'unique forme virilisante pure correspond à cette mutation à l'état homozygote.

e) Date du dépistage et délai d'instauration du traitement

Dans notre étude, le dépistage sur papier buvard a été réalisé à J3 ou J4 sauf pour une des filles qui présentait une anomalie de développement des OGE où il a été réalisé à J0. La moyenne des dates de dépistage est de 3,3 jours. Le dépistage a permis de débiter un traitement en moyenne avant le 7^{ème} jour de vie : $6,9 \pm 3,9$, en ne prenant pas en compte dans

ce calcul la date d'instauration du traitement de la fille présentant une forme virilisante pure diagnostiquée à 13 mois de vie avec un début de traitement au 475^{ème} jour de vie. Il est intéressant de noter que les filles ont bénéficié d'une mise en place du traitement plus précocement (3,9 jours) que les garçons (9,3 jours).

f) Caractéristiques hydro-électrolytiques et hormonales

La valeur moyenne de 17OH-P sur le 1^{er} buvard était de 315,8 nmol/L. Précisons tout de même que ce résultat est probablement sous estimé car la fille dont le diagnostic avait été réalisé en anténatal a été traitée très précocement, avant même le prélèvement sur buvard. Le résultat de son dépistage (15,5 nmol/L) est donc faussement négatif à cause du traitement. Par ailleurs, il ne faut pas oublier les 2 autres nouveau-nés faux négatifs avec des valeurs de 21,4 et 40,4 nmol/L. La valeur moyenne de 17OH-P sur le prélèvement de contrôle sérique était de 154,2 ng/mL. Notons que 3 des nouveau-nés étaient déjà traités à cette période.

En ce qui concerne la natrémie et la kaliémie initiales, nous retrouvons respectivement une moyenne de $135,3 \pm 4,4$ mmol/L et de $5,6 \pm 1$ mmol/L. Ces chiffres, globalement normaux, concordent avec le traitement mis en place précocement avant l'apparition d'une perte de sel.

Sexe	Terme (SA)	Poids (Grammes)	J	17OH-P B (nmol/L)	17OH-P S (ng/mL)	Testostérogène (ng/mL)	$\Delta 4$ (ng/mL)	Rénine (pg/mL)	Na ⁺ (mmol/L)	K ⁺ (mmol/L)	Anomalies Dvpt OGE	ATC D	Forme	TTT
F	40	3770	4	15,5	215	19,3	15	69,6	136	5	Oui - V	Non	SW	2
F	37	2310	4	510	198,04	24	154	134,7	140	5	Oui - IV	Non	SW	4
F	41	3860	3	233	124	12,74	65	57	137	5,1	Oui - V	Non	SW	4
F	39,5	3580	3	160	109	0,87	8,09	960,6	134	5	Oui - II	Non	SW	8
F	40	3800	3	440	82,61	13,51	19,6	57,3	140	6,8	Oui - IV	Non	SW	3
F	40	2900	3	40,4	248	0,69	6,72	64,4	138	4,5	Non	Non	SV	475
F	40	3420	0	500	251	14,23	52,29	52,4	137	5,7	Oui - IV	Non	SW	1
F	40	3740	4	588	35,75	14,93	37,7	78	139	5,8	Oui - IV	Non	SW	///
F	41,1	3080	3	308,8	297	13,3	///	182	140	4,4	Oui - III	Non	SW	5
G	38	3065	4	411	153	7,05	18,13	2088,7	132	6,5	Non	Non	SW	7
G	40	3030	3	21,4	49	0,96	3,67	1515	134	5	Non	Oui	SW	10
G	37,6	3385	3	150	55	4,38	9,6	839	133	5,6	Non	Oui	SW	8
G	39,2	4570	4	242	220	1,28	11,1	2238	132	5,8	Non	Non	SW	13
G	41	4190	4	609	227	11	38	11,9	141	4	Non	Oui	SW	3
G	39	4010	4	469	89	1,92	///	1403,1	130	7,4	Non	Non	SW	9
G	41,2	3750	4	362	65,7	0,75	///	3200	132	5,4	Non	Non	SW	12
G	41	3350	3	160	92	1,84	5,4	514	136	5,3	Non	Non	SW	9
G	42	4300	4	463,5	265,2	27,1	38,6	///	124	8	Non	Non	SW	13

Tableau 13 : Récapitulatif des caractéristiques des nouveau-nés atteints d'HCS

J = Jour du dépistage / 17OH-P B = valeur de la 17OH-P sur le 1^{er} buvard / 17OH-P S = valeur de la 17OH-P sur sérum / Δ4 = Δ4-androstènedione / Anomalies Dvpt OGE = Anomalie de développement des organes génitaux externes / SW = Salt Wasting / SV = Simple Virilization / TTT = jour d'instauration du traitement

Les valeurs de référence de notre laboratoire pour les différents paramètres hormonaux, en fonction du sexe et de l'âge, sont reportées dans le tableau ci-dessous.

		17OH-P (ng/mL)	Testostérone (ng/mL)	Δ4-androstènedione (ng/mL)	Rénine (pg/mL)
2 - 11 jours	Fille	0,4 - 3	< 0,05	0,1 - 1,2	3 – 45,6
	Garçon	0,4 - 2	0,1 - 0,9	0,3 - 1,2	3 – 45,6
12 - 120 jours	Fille	0,2 - 3	< 0,05	0,1 - 1	3 – 45,6
	Garçon	0,3 - 2,5	0,5 - 4,8	0,3 - 1,4	3 – 45,6

Tableau 13 : Valeurs normales de 17OH-P, Testostérone, Δ 4-androstènedione et Rénine chez le nouveau-né dans notre laboratoire, selon la FRH (Fondation de Recherche en Hormonologie, 1994)

Le tableau 15 récapitule les moyennes et écarts-type des principales caractéristiques des nouveau-nés atteints. A noter que la fille présentant une forme virilisante pure et dont le diagnostic n'a été fait qu'à 13 mois de vie n'a pas été intégré au calcul des dates du dépistage et de mise en place du traitement.

Sexe F/G	9 / 9
Terme SA	39,9 \pm 1,3
Poids Grammes	3562 \pm 577
Date du dépistage (jours)	3,3 \pm 1
17OH-P Buvard (nmol/L)	315,8 \pm 194,7
Délai dépistage - contrôle (jours)	6 \pm 4,5
17OH-P Serum (ng/mL)	154,2 \pm 85,8
Testostérone (ng/mL)	9,4 \pm 8,5
D4-androstènedione (ng/mL)	32,2 \pm 38,5
Rénine (pg/mL)	792,1 \pm 973,9
Na initial mmol/L	135,3 \pm 4,4
K initial mmol/L	5,6 \pm 1
Date du traitement (jours)	6,9 \pm 3,9

Tableau 14 : Principales caractéristiques des nouveau-nés atteints d'HCS (Vrais positifs)

2) Patients faux positifs

Des résultats faussement positifs ont été retrouvés chez 299 nouveau-nés. L'âge gestationnel moyen dans cet échantillon était de $30,5 \pm 3,8$ SA avec des poids de naissance moyens de 1612 ± 737 grammes. Le taux de prématurité s'élevait à 94 % avec seulement 15 enfants nés à terme (≥ 37 SA). Le 1^{er} buvard a été réalisé dans un délai moyen de 5,3 jours avec des valeurs moyennes de 17OH-P de $97 \pm 68,2$ nmol/L. Le délai entre le dépistage et le contrôle est de $14,7 \pm 13,3$ jours. Les contrôles de 17OH-P ont été réalisés en moyenne à $20,1 \pm 15,7$ jours grâce à un prélèvement sur papier buvard dans 93,3 % des cas et sur sérum dans 6,7 % des cas. Les concentrations moyennes de 17OH-P étaient de $32,6 \pm 24,1$ nmol/L (de 1,1 à 176,5 nmol/L) sur buvard et de $4,66 \pm 4,55$ ng/mL (de 0,15 à 13,7 ng/mL) sur prélèvement veineux. Dans 25 cas, le contrôle s'est avéré être encore supérieur aux valeurs seuils et a donc nécessité une 3^{ème}, 4^{ème} voire même une 5^{ème} mesure avant de se négativer.

	Ensemble	Prématurés	A terme
	n = 299	n = 284	n = 15
Sexe F/G	121 / 178	115 / 169	6 / 9
Terme (SA)	$30,5 \pm 3,8$	$30 \pm 3,5$	$38,4 \pm 1,4$
Poids (grammes)	1612 ± 737	1538 ± 664	3039 ± 573
Date du dépistage (jours)	$5,3 \pm 7,9$	$5,3 \pm 8,1$	$4,3 \pm 3,6$
17OH-P Buvard 1 (nmol/L)	$91,9 \pm 45,9$	$91,9 \pm 46,6$	$90,2 \pm 27,9$
Date du contrôle (jours)	$20,1 \pm 15,7$	$20,3 \pm 16$	$13,1 \pm 6,25$
17OH-P Buvard 2 (nmol/L)	$32,6 \pm 24,1$	$32,6 \pm 24$	$29,2 \pm 27,3$
17OH-P Sérum (ng/mL)	$4,66 \pm 4,55$	$4,99 \pm 5,01$	$3,44 \pm 1,78$
Délai dépistage - contrôle (jours)	$14,7 \pm 13,3$	$14,8 \pm 13,5$	$8,6 \pm 5,6$

Tableau 15 : Principales caractéristiques des nouveau-nés dépistés faux positifs (HCS)

Un élément important est à préciser en ce qui concerne la valeur de 17OH-P sur le premier buvard d'une fille et d'un garçon nés à terme qui avaient des valeurs très élevées respectivement de 592 et 581 nmol/L. En étudiant leurs dossiers cliniques, nous nous sommes aperçus qu'ils étaient tous les 2 nés de mère séropositive pour le VIH et que ces dernières

avaient reçu des traitements anti-rétroviraux pendant leur grossesse et au moment de l'accouchement. Nous avons donc envisagé le fait que le traitement anti-rétroviral ait entraîné une interférence ou une modification du métabolisme des stéroïdes aboutissant à ces résultats élevés. Notre recherche bibliographique est restée vaine et ces valeurs élevées sembleraient être liées au prélèvement sanguin qui a été réalisé en veineux (sur tube EDTA à priori) avec dépôt des gouttes de sang sur papier buvard, dans un second temps. L'anticoagulant interférerait-il dans le dosage réalisé ? Nous n'avons pas d'argument formel pouvant l'expliquer. Néanmoins, cette méthode de prélèvement doit être proscrite, d'autant plus que les prélèvements de contrôle effectués sur sérum pour ces 2 enfants étaient normaux à 3,66 ng/mL pour la fille et 0,66 ng/mL pour le garçon. Notons que les 2 valeurs élevées n'ont pas été intégrées au calcul de la moyenne de 17OH-P sur buvard présentée dans le tableau 16.

Parmi ces 299 nouveau-nés faux positifs, 31 contrôles n'ont pas été réalisés. Il s'agit de décès avant la réalisation du prélèvement de contrôle pour la majorité des enfants. Ainsi 23 nouveau-nés, 10 filles et 13 garçons, sont décédés à un âge moyen de $17,5 \pm 14,3$ jours. Ils étaient tous extrêmement prématurés avec un terme de naissance moyen de $26 \pm 1,6$ SA et un poids moyen de 800 ± 192 grammes. Le premier buvard a été réalisé dans un délai moyen de 5,5 jours avec des valeurs de 17OH-P moyennes de $108,2 \pm 41,5$ nmol/L (de 60 à 195 nmol/L). Il est très difficile de pouvoir imputer rétrospectivement avec certitude un décès à une éventuelle HCS, notamment chez le prématuré. En effet, les infections et les pathologies cardiorespiratoires ainsi que leurs traitements peuvent provoquer une élévation de la 17OH-P. Nous avons donc recherché dans les dossiers cliniques les causes probables du décès et vérifié l'absence d'argument en faveur d'une suspicion d'HCS. Bien que des causes précises, majoritairement neurologiques, aient été identifiées pour chaque cas, nous ne pourrions jamais exclure formellement une HCS chez ces nouveau-nés décédés prématurément.

Circonstances de décès	Nombre de décès
Infections - Choc septique	4
Causes neurologiques (Hémorragie intraventriculaire)	12
Causes pulmonaires (Hémorragie - DBP - Pneumothorax)	4
Causes cardiaques (Arrêt cardiaque)	3

Tableau 16 : *Circonstances de décès des nouveau-nés faux positifs pour le dépistage de l'HCS, avant contrôle – DBP = Dysplasie Broncho-Pulmonaire*

En ce qui concerne les 8 autres cas de nouveau-nés faux positifs dont le contrôle n'a pas été réalisé, l'étude des dossiers cliniques ne retrouvait pas de devenir particulier chez ces enfants, hormis les séquelles respiratoires et neurologiques attribuables à leur prématurité. Le recul du suivi clinique de ces enfants s'étend de 5 mois à plus de 7 ans et les médecins que nous avons contactés n'ont aucun argument en faveur d'une éventuelle HCS.

a) Sexe ratio

Dans cette population de faux positifs, on note une légère prédominance des garçons (59,5 %) par rapport aux filles (40,5 %). Nous savons qu'il existe une surmortalité masculine à la naissance. En France, le taux de mortalité néonatale est d'environ 3 ‰ pour les garçons et 2,5 ‰ pour les filles. Un taux de stéroïdes plus élevé à la naissance chez le garçon serait-il le reflet d'une moins bonne adaptation ? Des études complémentaires seraient nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

b) Terme

La grande majorité des faux positifs sont des prématurés comme l'illustre la figure 34, ci-dessous. Plus de 94 % des nouveau-nés sont des prématurés et il y a donc très peu de faux positifs chez les enfants nés à terme. Notons que le terme de 45 enfants n'a pas été retrouvé et que le graphique présenté ici est basé sur l'étude de 254 nouveau-nés faux positifs.

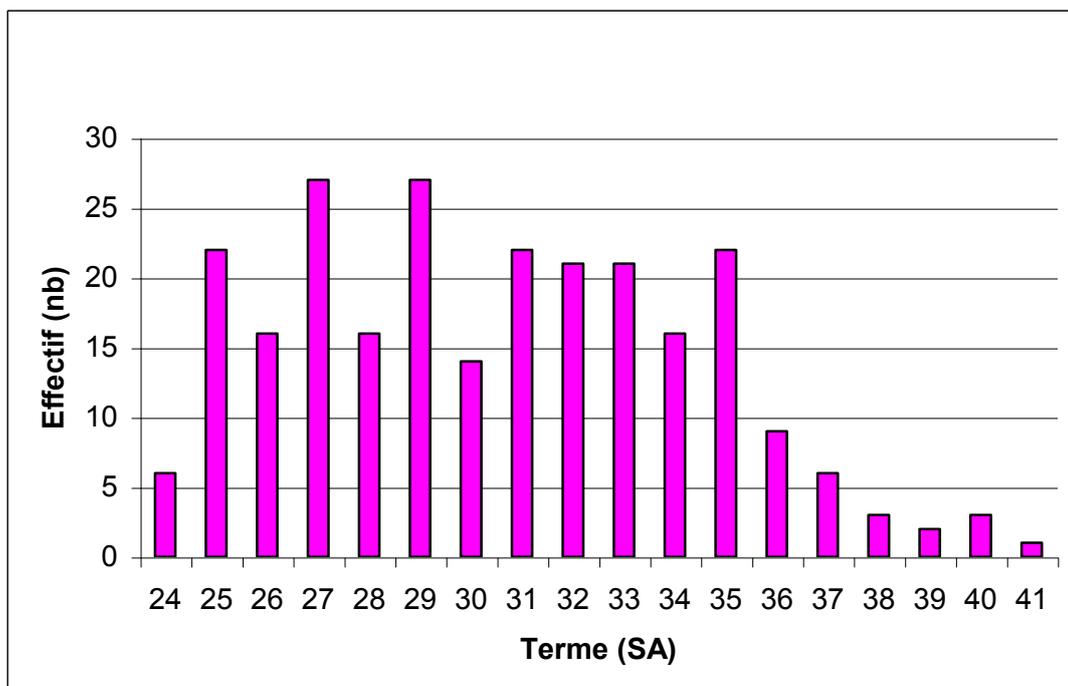


Figure 34 : Répartition du nombre d'enfants dépistés faux positifs pour l'HCS en fonction du terme

c) Poids

La population étudiée est en majeure partie composée de nouveau-nés de faible poids de naissance. En effet, 89 % des nouveau-nés ont un poids de naissance inférieur à 2500 grammes. Notons que le poids de 29 enfants n'a pas été retrouvé et que le graphique présenté ici est basé sur l'étude de 270 nouveau-nés faux positifs.

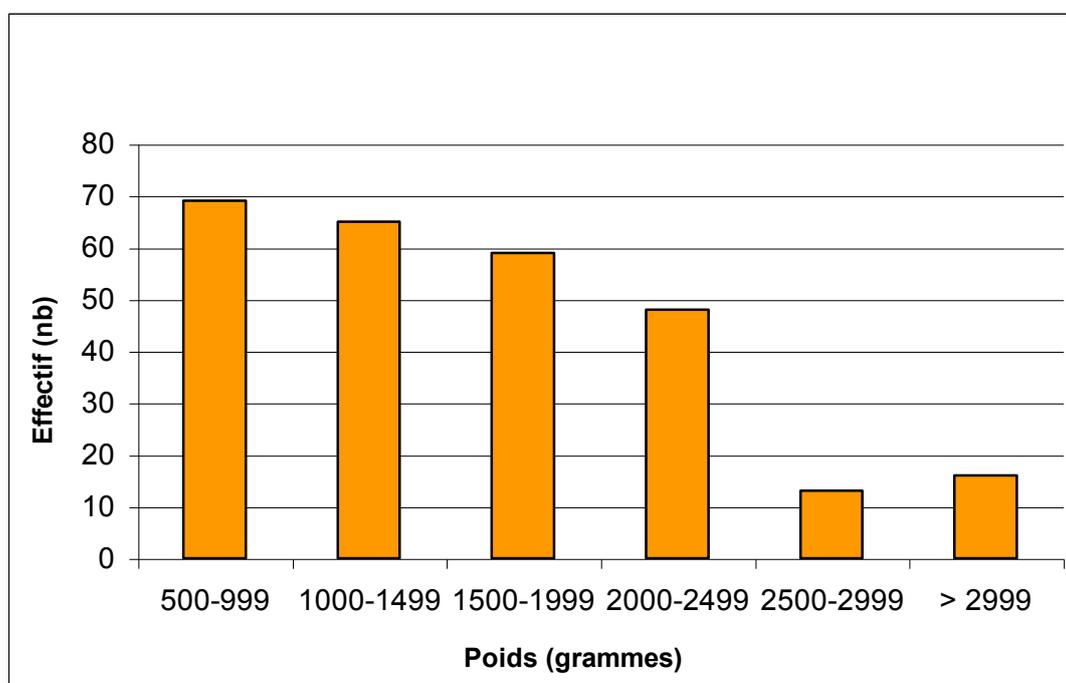


Figure 35 : Répartition du nombre d'enfants dépistés faux positifs pour l'HCS en fonction du poids de naissance

d) Concentrations de 17OH-P

Etant donné le nombre très important d'enfants prématurés et/ou de petits poids de naissance dans notre cohorte de nouveau-nés faussement dépistés positifs, nous avons analysé la concentration de 17OH-P en fonction du terme et du poids de naissance.

Dans cette population de prématurés, il existe une immaturité enzymatique de la 11 β -hydroxylase qui est en partie responsable de l'élévation de la 17OH-P et de la baisse du cortisol. A ce phénomène, se rajoute la persistance de la zone fœtale, source de taux élevés de stéroïdes avant 34 semaines d'aménorrhée. Enfin, l'immaturité hépatique et rénale induisent une diminution de la clairance du stéroïde surrénalien entraînant de ce fait son accumulation. Il est intéressant de noter que dans notre étude 82 % des enfants sont nés avant 34 SA.

1. 17OH-P et terme

On observe sur la figure 36 que la valeur moyenne de 17OH-P est supérieure chez les nouveau-nés prématurés par rapport à ceux nés à terme et que la valeur est d'autant plus augmentée que la prématurité est importante.

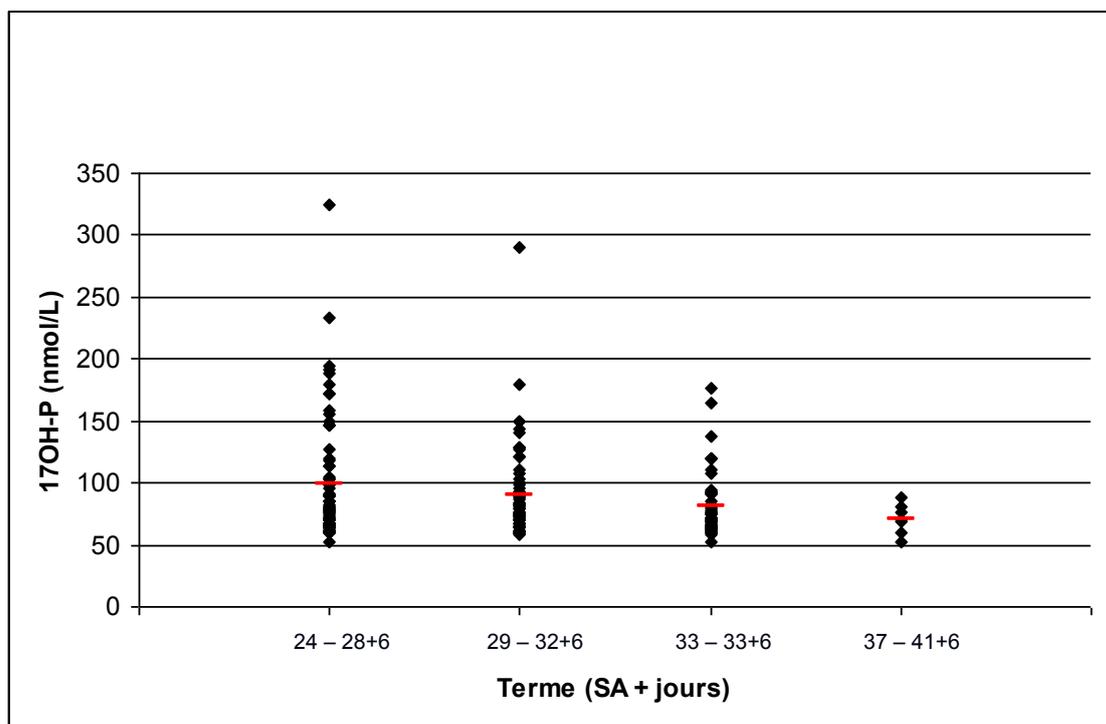


Figure 36 : Répartition des concentrations de 17OH-P observées chez les nouveau-nés dépistés faux positifs, en fonction du terme - La barre représente la moyenne

Pour la réalisation de cette figure, nous avons sélectionné les nouveau-nés ayant bénéficiés du dépistage sur buvard entre J2 et J5 afin d'être le plus précis possible. Notons que pour 2 nouveau-nés, nous n'avons pas de valeurs chiffrées de 17OH-P. Ceci ramène donc l'effectif global étudié à 204 nouveau-nés.

2. 17OH-P et poids

On observe sur la figure 37 que la valeur moyenne de 17OH-P est supérieure chez les nouveau-nés de petits poids de naissance par rapport à ceux nés avec un poids considéré « normal » et que la valeur est d'autant plus augmentée que le poids de naissance est faible. Selon les mêmes critères de sélection que pour la figure 36, l'effectif global étudié est de 220 nouveau-nés.

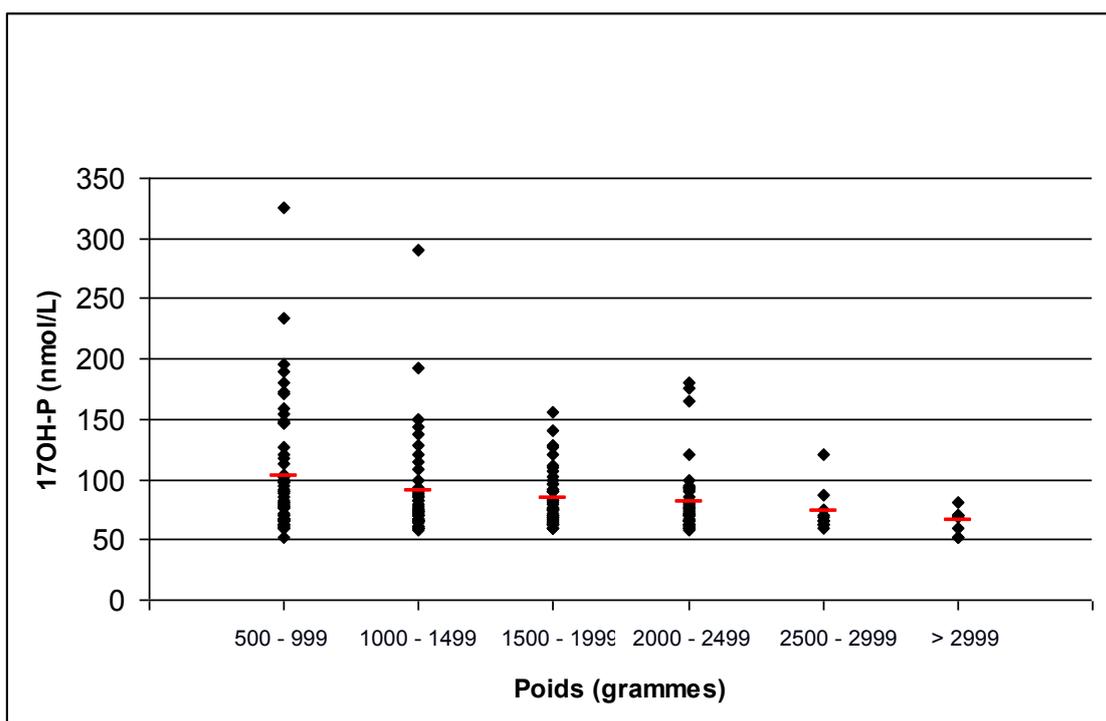


Figure 37 : Répartition des concentrations de 17OH-P observées chez les nouveau-nés dépistés faux positifs, en fonction du poids - La barre représente la moyenne

VI. Discussion

A. Hypothyroïdie congénitale

C'est en raison des lourdes séquelles somatiques et surtout intellectuelles de l'hypothyroïdie congénitale que son dépistage systématique dès la naissance s'est avéré indispensable. Cette affection était un véritable fléau social si le diagnostic n'était pas fait dans les 3 premiers mois de vie, ce qui était malheureusement souvent le cas. En effet, les symptômes initiaux pouvaient être banalisés à tort, ce qui entraînait un diagnostic trop tardif. Ces patients avaient alors peu de chance d'accéder à un niveau social normal en raison de leur déficience intellectuelle, parfois associée à une petite taille. Les premiers essais de dépistage sur papier buvard furent réalisés au Québec par Dussault dans les années 70 [7, 77] et cette expérience positive fut rapidement reprise en France. Depuis près de 40 ans, de nombreux pays ont ainsi décidé de mettre en place un dépistage systématique concernant cette pathologie. Par ailleurs, de nombreuses études ont démontré l'intérêt de ce dépistage et à ce jour la quasi-totalité des pays développés et de plus en plus de pays en voie de développement le réalisent de manière systématique et ce sont ainsi quelques 24 millions d'enfants qui sont dépistés chaque année avec 6000 à 8000 HC diagnostiquées [17]. Le développement physique, la croissance et la maturation osseuse sont normaux sous traitement [78, 79]. L'acquisition de la masse osseuse chez l'enfant est normale et aucun effet délétère lié à l'administration prolongée de L-thyroxine n'a été observé [80]. Le but essentiel du dépistage qui est l'amélioration du pronostic mental et moteur a globalement été accompli [81, 82]. Les performances scolaires sont normales dans la majorité des cas et comparables à la population générale [83, 84]. Les facteurs qui conditionnent le pronostic intellectuel de ces sujets sont : 1/ la sévérité initiale de l'hypothyroïdie (évaluée sur les valeurs des hormones thyroïdiennes et l'importance du retard de maturation osseuse au moment du diagnostic, 2/ l'âge au début du traitement et 3/ la dose initiale de L-thyroxine utilisée, qui conditionne la durée de la normalisation de la TSH [36, 84]. La compliance au traitement tout au long de l'évolution est également très fortement liée au pronostic à long terme. De même, les conditions environnementales et socio-économiques ainsi que les affections associées pouvant affecter le développement mental sont des éléments à prendre en compte dans l'évaluation de ces sujets.

Dans notre travail, les principaux éléments à retenir concernent la réalisation d'un prélèvement précoce (J 4,3) et l'instauration d'un traitement précoce ($J 14,3 \pm 8,1$) associés à un suivi régulier permettant un développement « normal » de ces enfants, avec des facultés intellectuelles équivalentes aux enfants « sains ».

1) Incidence

L'incidence dans nos 4 départements étudiés est de 1/3403 (mais si les 4 cas d'HC transitoire ne sont pas inclus dans le calcul comme le préconise l'AFDPHE, on retrouve une incidence de 1/3595). Cette dernière est conforme aux valeurs habituellement constatées, comprise entre 1/3000 et 1/4000 [16, 17]. On note que cette incidence s'est révélée être supérieure à celle attendue à partir de registres de patients reconnus cliniquement (1/8000), démontrant que le syndrome de « myxœdème congénital » n'était pas si facilement reconnu à la naissance [7]. En effet, seulement 1 à 4 % des cas sont diagnostiqués cliniquement [16].

2) Sexe ratio

Dans notre étude, nous retrouvons un sexe ratio de 1,77 en faveur des filles avec environ 2/3 de filles pour 1/3 de garçons. Notre cohorte montre donc bien qu'il s'agit d'une pathologie à prédominance féminine conformément aux résultats de plusieurs études [85-88].

3) Etiologies

Nous avons retrouvés 44 % d'ectopies, 21,5 % d'athyréoses, 28 % de glandes en place (20 % avec troubles de l'hormonogénèse probable et 8 % avec trouble de l'hormonogénèse suspecté) et 5,5 % d'HC transitoire.

Ces chiffres sont globalement concordants avec les résultats nationaux. Notre pourcentage d'ectopies n'est que très légèrement inférieur et nos pourcentages d'athyréoses et de glandes en place semblent varier dans le même sens que celui retrouvé au point de vue national comme l'illustre la figure 38.

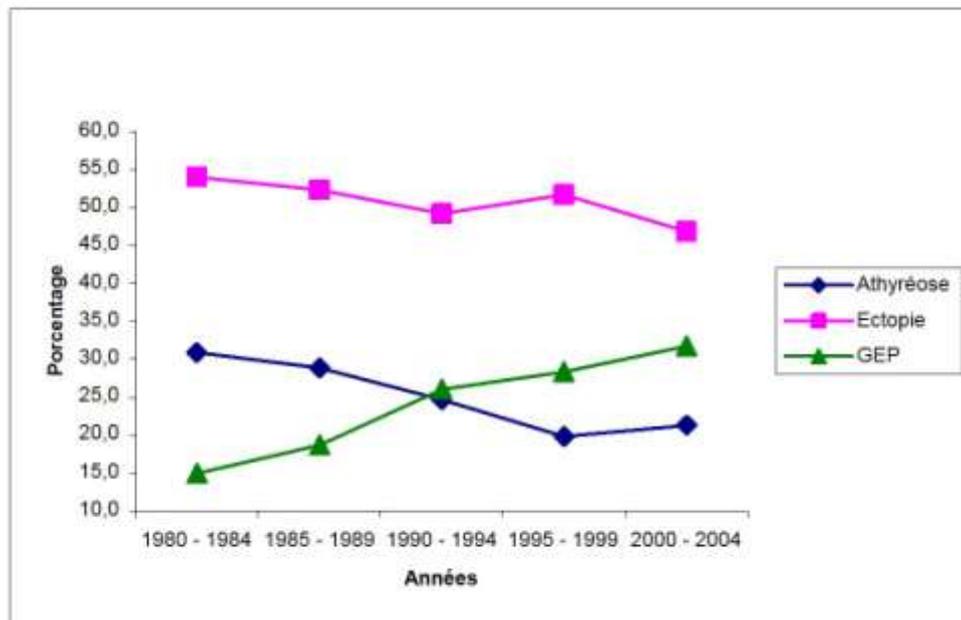


Figure 38 : Evolution de la répartition des étiologies des hypothyroïdies congénitales de 1980 à 2004, d'après [13] - GEP = Glande En Place

En effet, on assiste au niveau national à une augmentation progressive du pourcentage des glandes en place, qui de 15 % pour la période 1980-1984 est passé à 32 % pour la période 2000-2004. Ce glissement continu fait évoquer 2 hypothèses :

- Une définition nouvelle de l'HC avec glande en place qui serait élargie à des perturbations mineures du bilan thyroïdien néonatal, s'apparentant plus à une hyperTSHémie (transitoire ou permanente) qui a pu nécessiter une prescription limitée de L-thyroxine. La question est de savoir si on doit les classer comme hypothyroïdie congénitale, qui dans le concept du programme de dépistage, s'adresse à des hypothyroïdies franches et définitives. Notons que les néonatalogues parlent « d'hypothyroïdie primaire retardée du prématuré » pour des enfants qui ont une TSH normale à J3 mais élevée à J15 et dont l'évolution est régressive (donc transitoire) avec une prescription de L-thyroxine de quelques semaines.

- Un classement étiologique erroné suite à l'utilisation de méthodes de diagnostic de fiabilité discutable chez un nouveau-né de quelques jours voire semaines, où les repères anatomiques sont difficiles à préciser ; c'est le cas de la scintigraphie au technétium et plus encore de l'échographie thyroïdienne dont l'imprécision est reconnue de façon consensuelle.

4) Efficience du dépistage

a) Délai de dépistage et d'instauration du traitement

Notre programme, avec un délai moyen de dépistage réalisé à 4,3 jours, a permis de débiter une prise en charge thérapeutique à un âge moyen de $14,3 \pm 8,1$ jours. Ces résultats sont concordants avec les recommandations d'autres études qui préconisent un début de traitement dans les 2 premières semaines de vie [16, 36-38]. En effet, sur les 75 nouveau-nés atteints d'HC, 49 ont reçu un traitement avant le 14^{ème} jour de vie. Cette prise en charge rapide permet d'éviter les complications cérébrales et c'est ainsi que les enfants atteints d'HC traités précocement et bénéficiant d'un suivi attentif et régulier ne présentent pas de différence significative d'un point de vue intellectuel avec les enfants sains [84].

b) Sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive

1. *Sensibilité*

La réalisation du prélèvement sur papier buvard a lieu au 4^{ème} jour de vie (J3) dans la majorité des programmes de dépistage, notamment dans le programme Français. Toutefois, si l'augmentation de la TSH a lieu de manière retardée (comme c'est parfois le cas chez certains prématurés), on s'expose au risque de faux négatif. Dans la littérature comme dans notre étude, il est difficile d'identifier avec certitude ces faux négatifs.

Dans le cadre de notre étude sur 8 années couvrant 4 départements, nous n'avons recensé aucun cas de faux négatif sur les 255 224 nouveau-nés dépistés et nous n'avons pas connaissance de diagnostic tardif d'HC. La sensibilité est donc égale à 100 %. Ce résultat est en accord avec le nombre de faux négatif estimé en France à 1/250 000 naissances.

2. *Spécificité et valeur prédictive positive*

Dans la majorité des études, la spécificité du dépistage est supérieure à 99 % en raison de la fréquence de l'affection.

La valeur prédictive positive (VPP) est donc plus intéressante à analyser. Elle décrit la probabilité d'être atteint lorsque l'on a un test positif à savoir dans notre étude, la probabilité d'être atteint d'HC lorsqu'on a une concentration de TSH supérieure à la valeur seuil. A noter que l'évaluation de la VPP est légèrement perturbée en raison de l'existence de 7 tests positifs jamais contrôlés. Bien qu'aucun des 3 décès n'ait été attribué à une HC et que les 4 enfants dont les contrôles ne nous sont pas parvenus ne présentaient pas de signes en faveur de la

maladie, nous ne pourrions jamais l'exclure formellement. Donc si l'on admet qu'aucun des enfants non contrôlés est atteint, la VPP est égale à 34,6 % (75 / 217). Dans notre population, nous avons retrouvés un taux de faux positifs égal à 0,05 % (142 / 255 224).

	HC+	HC-	
Test +	75	142	217
Test -	0	255007	255007
	75	255149	255224

34,56 %	VPP
100,00 %	VPN

100,00 %	99,94 %
Sensibilité	Spécificité

Tableau 17 : *Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN) du dépistage de l'HC*

Parmi les 142 cas faux positifs, il est intéressant de noter que 137 nouveau-nés (96,5 %) ont une TSH < 50µUI/mL et que 113 (80 %) ont même une TSH < 25 µUI/mL. Il est donc légitime de se demander si une modification du seuil, en l'augmentant à 25 µUI/mL voire même 50 µUI/mL au lieu de 20 µUI/mL actuellement, ne serait pas envisageable dans le but de diminuer le nombre de faux positifs (donc le nombre de contrôles) mais également de supprimer la période anxiogène que vivent les parents après l'annonce d'un dépistage douteux. Si nous avons retenu un seuil de 50 µUI/mL, seulement 5 nouveau-nés parmi les faux positifs auraient été au-dessus de ce dernier. De plus, cette augmentation du seuil se justifierait par le fait qu'il n'y a pas de risque vital immédiat et que l'on a donc le temps de faire un contrôle des nouveau-nés, sur sérum de préférence. Malheureusement, cette démarche n'est pas réalisable en pratique car dans le groupe des vrais positifs, 15 nouveau-nés (20 %) ont une valeur de TSH < 50 µUI/mL et 4 d'entre eux (5,5 %) une valeur < 25 µUI/mL. Or il s'agit d'un test de dépistage qui se doit d'avoir la meilleure sensibilité possible (idéalement 100 %) afin de n'avoir aucun faux négatif. C'est pourquoi, bien qu'après étude du groupe des faux positifs nous soyons tentés d'augmenter le seuil, l'étude du groupe des vrais positifs nous prouve et justifie la position du seuil actuel fixé à 20 µUI/mL.

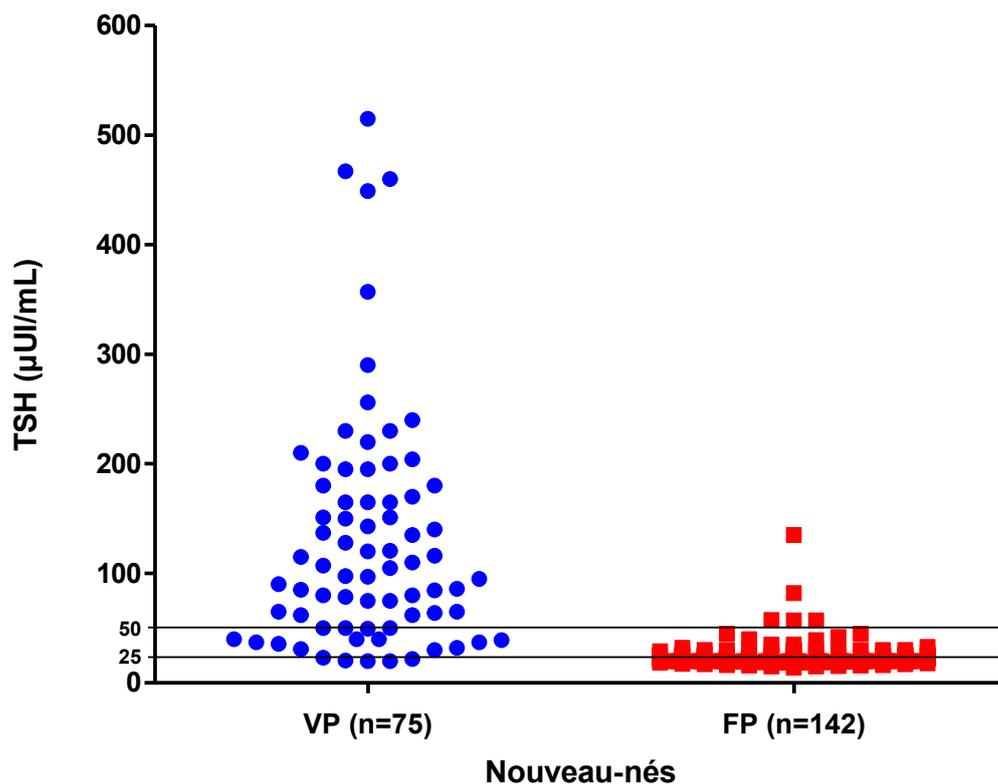


Figure 39 : *Comparaison des valeurs de TSH entre les nouveau-nés vrais positifs et les nouveau-nés faux positifs*

Néanmoins, en maintenant le seuil de 20 $\mu\text{UI/mL}$, nous pourrions proposer une démarche diagnostique reposant en première intention sur un contrôle du résultat douteux de TSH sur sérum et non pas sur un second buvard. En effet, la technique utilisée dans les laboratoires est fiable, réalisée tous les jours (contrairement aux techniques sur buvard) et permet un rendu rapide, dans la demi-journée suivant le prélèvement. De plus, il s'agit d'un examen non invasif auquel est généralement associé le dosage de la T4 libre et de la thyroglobuline. En parallèle, une échographie peut bien évidemment être réalisée. Ensuite, en seconde intention et non pas dans une démarche de diagnostic positif mais dans une démarche étiologique, la scintigraphie trouve toute sa place.

Finalement, l'analyse des résultats du dépistage de l'HC sur les 8 dernières années, dans nos 4 départements, prouve que ce dernier est totalement justifié. Il permet un diagnostic précoce, la mise en place rapide d'un traitement à dose adéquate et l'instauration d'un suivi attentif et régulier. Toutefois, une instauration encore plus précoce du traitement, avant le 7^{ème} jour, semble aujourd'hui être la nouvelle cible à atteindre, en particulier pour les HC sévères. Notons également qu'il persiste quelques problèmes quant à la classification des HC, mais le suivi du devenir des enfants atteints devrait permettre de mieux préciser les différents diagnostics.

B. Hyperplasie congénitale des surrénales

La première étude pilote permettant d'évaluer la faisabilité du dépistage a été réalisée en Alaska dans la population des esquimaux Yupik [89]. Elle a été suivie d'études semblables qui ont précédées la mise en place des programmes de dépistage de l'HCS [56]. Actuellement, plus d'une vingtaine de pays dont les Etats-Unis ont instauré le dépistage systématique de l'HCS dans leurs programmes nationaux et plus de 30 millions de nouveau-nés ont bénéficiés du dépistage [90]. Plusieurs études ont proposé une évaluation de la performance et de l'efficacité de ces programmes conformément aux critères de sélection des maladies dépistées à savoir que « tout programme de dépistage organisé doit être évalué régulièrement » [55, 62, 89, 91-96].

Toutefois, comme nous l'avons vu précédemment, les modalités de dépistage telles que les méthodes de dosage, les valeurs seuils utilisées ainsi que la définition du contrôle divergent d'un programme à l'autre et il est important de prendre en compte cette notion pour l'analyse des performances des différents programmes de dépistage. Dans notre travail, les principaux éléments à retenir concernent :

- 1/ La réalisation d'un prélèvement précoce (J 3,4) permettant l'instauration d'un traitement précoce (J 6,9 ± 3,9) ;
- 2 / Le diagnostic précoce des formes non soupçonnées, en particulier chez 6 garçons ;
- 3 / L'absence d'erreur d'assignement de sexe.

Le problème majeur de ce dépistage, dans notre travail comme dans de nombreuses études, est celui du nombre élevé de faux positifs en particulier chez les prématurés. En effet, nous avons retrouvé 94 % de nouveau-nés prématurés dans notre cohorte et compte tenu des progrès de la réanimation néonatale, ce nombre ne cesse de s'accroître et par conséquent, il devient urgent de proposer une solution adaptée.

1) Incidence

L'incidence dans nos 4 départements étudiés est de 1/14179. Cette dernière est supérieure à celle retrouvée avant l'instauration du dépistage en France.

<i>Childs et al.</i>	1956	Maryland, USA	1/67000
<i>Bois et al.</i>	1985	France	1/23000
<i>Werder et al.</i>	1977	Suisse	1/15472
<i>Rosenbloom</i>	1966	Wisconsin, USA	1/15000
<i>Qazi et al.</i>	1972	Toronto, Canada	1/13000
<i>Mutarza et al.</i>	1980	Pays de Galles, Royaume-Uni	1/12099
<i>Zachmann et al.</i>	1977	Suisse	1/10000
<i>Muller et al.</i>	1979	Tyrol, Autriche	1/8991
<i>Mauthe et al.</i>	1977	Bavière, Allemagne	1/8838
<i>Hubble et al.</i>	1966	Birmingham, Royaume-Uni	1/7255
<i>Prader et al.</i>	1958	Suisse	1/5045
<i>Hirschfeld et al.</i>	1969	Alaska (Esquimos Yupik), USA	1/490

Tableau 18 : *Fréquence de l'HCS avant la mise en place du dépistage, d'après [97]*

Notons que certaines études ne retrouvent pas de différence significative entre les régions dotées du dépistage et les régions ne le pratiquant pas, avec comme exemple les Pays Bas où l'incidence est respectivement de 1/11778 et de 1/11753 dans les régions avec et sans dépistage [95].

L'incidence mondiale est évaluée à 1/15000 naissances [98]. Elle varie de 1/280 à 1/23000 [49, 50] avec des régions à forte prévalence comme l'Alaska ou la Réunion [60, 99] et des régions à faible prévalence comme la Nouvelle-Zélande [50, 100]. Notons qu'environ 1 personne sur 60 est hétérozygote pour une lésion du gène de la 21-hydroxylase responsable d'une forme classique [50, 91, 101, 102].

2) Sexe ratio

Dans notre étude, nous retrouvons un sexe ratio égal à 1. A noter que dans la majorité des études de cohortes d'enfants atteints d'HCS dans des régions dépourvues de dépistage, on retrouve un excès de fille, alors que l'HCS est une maladie autosomique récessive [53]. Cet excès de filles est probablement dû au décès précoce d'une partie des garçons atteints chez qui le diagnostic n'a pas été posé, les filles étant plus facilement repérables en raison de leurs anomalies génitales [35, 55, 60, 103]. Le syndrome de perte de sel survenant avec un intervalle libre de 1 à 2 semaines après la naissance, les enfants ont alors réintégré le domicile familial. Les premiers signes, peu spécifiques, peuvent n'alerter les parents que tardivement

alors que l'insuffisance surrénalienne est déjà installée, voire même entraîner la mort de l'enfant avant que le diagnostic ne soit posé. Ainsi, Kovacs *et al* montrent que dans les régions sans dépistage systématique, le temps nécessaire au diagnostic des enfants de sexe masculin atteints d'HCS est le double de celui nécessaire au diagnostic des filles, dans les formes avec perte de sel [53]. Brosnan *et al* montrent qu'il y a plus de garçons diagnostiqués et ceci plus rapidement dans les régions avec dépistage que dans les régions sans dépistage [103]. Ainsi, on s'aperçoit que la mise en place du dépistage a modifié le sexe ratio de manière significative en faveur des garçons. En Italie par exemple, d'après l'étude de Balsamo *et al*, il est passé de 0,6 à 1,8 [91]. Ceci renforce l'idée que les garçons décédaient probablement avant que le diagnostic d'HCS n'ait été posé.

Toutefois, Perry *et al* retrouvent un sexe ratio égal à 1 dans leur étude portant sur 59 enfants atteints d'HCS dans la forme classique (30 filles et 29 garçons) alors qu'il n'existe pas de programme de dépistage systématique de cette pathologie au Québec [104]. Des résultats semblables sont retrouvés dans d'autres études de cohortes pédiatriques concernant des populations sans dépistage [95, 105]. Les auteurs rattachent ces performances à une attention médicale accrue envers cette pathologie. On notera cependant que dans ces cohortes, les garçons atteints se présentaient de manière retardée par rapport aux filles (1 à 2 semaines après) avec un tableau plus sévère nécessitant une hospitalisation plus longue [95, 104].

3) Efficience du dépistage

a) Symptômes

Dans la littérature, le taux d'HCS dépistées uniquement sur la symptomatologie clinique ou les antécédents familiaux est de 33 % [62], mais certaines équipes vont jusqu'à dépister 53 % [55] avant le dosage de la 17OH-P ceci grâce à une attention plus importante des équipes médicales et à une meilleure connaissance de la maladie [95, 105]. Cependant, le taux de garçons dépistés uniquement sur l'anamnèse et les signes cliniques reste très inférieur à celui des filles. Dans la cohorte de Thil'en *et al*, il est de 75 % chez les filles mais seulement de 27 % chez les garçons [55]. On notera également qu'environ 1/3 des anomalies de développement des OGE chez les filles reste méconnu jusqu'au dépistage. Ainsi, 48 à 75 % des HCS sont diagnostiquées par le dépistage systématique seul. Ce sont bien évidemment les garçons qui en bénéficient le plus avec 73 à 100 % des cas diagnostiqués uniquement par le dépistage mais celui-ci permet également de diagnostiquer 20 à 38 % des filles [55, 62, 91, 93-95, 100, 106].

b) Délai de dépistage et d'instauration du traitement

Notre programme, avec un délai moyen de dépistage réalisé à 3,4 jours, a permis de débiter une prise en charge thérapeutique à un âge moyen de $6,9 \pm 3,9$ jours. Ces résultats sont tout à fait satisfaisants et montrent une amélioration significative par rapport aux résultats d'études antérieures, en particulier ceux de l'expérience Lilloise [62]. De plus, le délai d'apparition moyen du syndrome de perte de sel étant de 10 jours [107], la prise en charge thérapeutique instituée dans nos 4 départements précède donc l'apparition de la symptomatologie présente dans la forme sévère de la maladie.

La prise en charge précoce des HCS avec perte de sel permet bien évidemment d'éviter les complications vitales immédiates mais aussi d'éviter d'éventuelles complications cérébrales. Ainsi, les enfants atteints d'HCS souffrant de difficultés d'apprentissage ou de troubles du comportement dans l'étude de Donaldson *et al*, présentaient une symptomatologie plus avancée au moment de leur prise en charge [105].

c) Répartition des formes syndromiques

Dans notre étude, la forme avec perte de sel représente 95 % des cas pour seulement 5 % de forme virilisante pure.

Ces données sont néanmoins conformes à la littérature qui montre que la forme avec perte de sel est la plus fréquente avec 73 à 100 % des enfants atteints d'HCS [55, 62, 91, 94, 95, 100, 103]. La Nouvelle-Zélande se singularise non seulement par sa faible incidence d'HCS mais aussi par le plus haut taux de forme avec perte de sel [100]. Notons également que l'incidence des formes virilisantes pures semble être plus élevée dans les régions où est pratiqué le dépistage que dans celles qui en sont dépourvues compte tenu des difficultés diagnostiques [60].

d) Sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive

1. Sensibilité

La réalisation du prélèvement sur papier buvard a lieu au 4^{ème} jour de vie (J3) dans la majorité des programmes de dépistage, notamment dans le programme Français. Toutefois, si l'augmentation de la 17OH-P a lieu de manière retardée, on s'expose au risque de faux négatif [108]. Dans la littérature comme dans notre étude, il est difficile d'identifier avec certitude ces faux négatifs du fait du risque de décès sans diagnostic, notamment chez les garçons.

Dans le cadre de notre étude sur 8 années couvrant 4 départements, nous avons recensé 3 cas de faux négatif. 1/ Le cas d'une fille dont le diagnostic était déjà posé en anténatal avec l'échographie qui montrait des OGE masculins, le caryotype qui était 46XX et le dosage de 17OH-P réalisé sur le liquide amniotique prélevé lors de l'amniocentèse qui était élevé. Elle n'a pas été traitée en anténatal car le diagnostic était trop tardif et les anomalies de développement des OGE étaient déjà présentes. En revanche, elle a eu un traitement très précoce en post-natal à l'origine de la faible valeur de 17OH-P retrouvée à J3. Notons toutefois qu'il faut être très vigilant quant au risque de faux négatif après un traitement anténatal par corticoïdes. En effet, la corticothérapie anténatale est fréquemment utilisée pour accélérer la maturation pulmonaire en cas de menace d'accouchement prématuré. Or, lorsqu'elle consiste en des cures multiples, elle peut abaisser de 30 % les valeurs de 17OH-P exposant alors au risque de faux négatif [109]. 2/ Le cas d'un garçon dont le diagnostic était également déjà posé en anténatal du fait de l'existence d'un antécédent familial. Un diagnostic de sexe fœtal avait été réalisé à 6 SA et s'avérant être de sexe masculin, aucun traitement n'avait été mis en place. 3/ Le dernier cas concerne la fille qui a présenté une forme virilisante pure diagnostiquée à 13 mois de vie. Nous retrouvons donc une sensibilité égale à 83,3 % en prenant en compte ces 3 nouveau-nés faux négatifs du dépistage. En réalité, la petite fille ayant reçu un traitement dès la naissance, car diagnostiquée en anténatal, n'est pas à proprement parler un vrai cas faux négatif. Il l'est d'un point de vue dosage de 17OH-P, mais pas d'un point de vue statistique (efficacité du test) car cette enfant a bien été prise en charge pour une HCS confirmée. Ce type de cas ne sera pas rare à l'avenir car on va assister à une augmentation des diagnostics réalisés en anténatal grâce aux nouvelles techniques énoncées précédemment. Dans notre étude, si l'on élimine cette enfant des statistiques, la sensibilité est égale à 88,2 % ce qui est encore nettement insuffisant. En effet, les 2 autres cas sont des vrais négatifs du dépistage avec une forme virilisante pure qui, ne présentant pas de perte de sel, pose moins de souci et une réelle forme avec perte de sel chez le garçon, qui fort heureusement présentait un antécédent familial. La situation aurait pu être dramatique si le nouveau-né était rentré à son domicile sans traitement.

Par ailleurs, nous n'avons pas connaissance d'autre diagnostic tardif d'HCS dans sa forme classique que ce soit avec perte de sel ou virilisante pure. Néanmoins, l'HCS n'est pas systématiquement éliminée devant toute « mort subite » survenant avant l'âge d'un an. En effet, les surrénales sont parfois difficilement individualisables de la graisse de la loge surrénalienne et elles ne sont pas toujours pesées. De plus, la recherche d'organes génitaux internes féminins n'est pas forcément réalisée.

Dans la littérature, 10 % des sujets atteints d'HCS présenteraient des taux initiaux de 17OH-P bas, surtout si le dépistage est réalisé dans les 2 premiers jours de vie. Une solution pour abaisser le taux de faux négatif serait de diminuer la valeur seuil ce qui aurait pour résultante une augmentation de la sensibilité mais au prix d'une diminution de spécificité avec des cas de faux positifs encore plus nombreux. Une autre méthode repose sur la réalisation de 2 dosages de 17OH-P échelonnés dans le temps. Dans l'étude réalisée au Texas par Therrell *et al* en 1998, un premier dosage a été réalisé dans les premiers jours de vie et un autre vers la 2^{ème} semaine. On notera que les 88 cas d'HCS avec perte de sel ont été dépistés au 1^{er} dosage. En revanche, en ce qui concerne les formes virilisantes pures, 17 des 33 cas n'ont été dépistés qu'au 2^{ème} dosage. Etant donné que l'objectif principal du dépistage est la détection des formes classiques avec perte de sel car ce sont elles qui engagent le pronostic vital, ces données suggèrent une bonne sensibilité du dépistage avec un prélèvement réalisé au 4^{ème} jour de vie [94].

2. Spécificité et valeur prédictive positive

Dans la majorité des études, la spécificité du dépistage est supérieure à 99 % en raison de la fréquence de l'affection.

La valeur prédictive positive (VPP) est donc plus intéressante à analyser. Elle décrit la probabilité d'être atteint lorsque l'on a un test positif à savoir dans notre étude, la probabilité d'être atteint d'HCS lorsqu'on a une concentration de 17OH-P supérieure à la valeur seuil. Malheureusement, l'évaluation de la VPP est perturbée en raison de l'existence de 31 tests positifs jamais contrôlés. Bien qu'aucun des 23 décès n'ait été attribué à une HCS et que les 8 enfants dont les contrôles ne nous sont pas parvenus ne présentaient pas de signes en faveur de la maladie, nous ne pourrions jamais l'exclure formellement. Donc si l'on admet qu'aucun des enfants non contrôlés est atteint, la VPP est égale à 4,8 % (15 / 314).

	HCS+	HCS-	
Test +	15	299	314
Test -	3	254907	254910
	18	255206	255224

4,78 %	VPP
100,00 %	VPN

83,33 %	99,88 %
Sensibilité	Spécificité

Tableau 19 : *Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN) du dépistage de l'HCS*

Dans la plupart des études, la VPP reste inférieure à 10%. Seule l'étude réalisée en Suisse se démarque avec une VPP globale de 50 % (82 % chez les enfants à terme et 8 % chez les prématurés) mais il faut noter que cette équipe ne prend pas en compte les contrôles réalisés sur buvard dans leurs faux positifs. En effet, si le dosage effectué sur le second buvard (qui n'est pas considéré comme une procédure de rappel) retrouve une valeur normale, le nouveau-né sera considéré comme négatif et ne sera pas intégré au groupe des faux positifs [93].

Dans notre population, nous avons retrouvé un taux de faux positifs égal à 0,12 % (299 / 255 224) avec un taux de prématurité s'élevant à 94 %.

La fréquence des faux positifs, notamment chez les prématurés, est un des arguments majeurs opposé à la généralisation du dépistage. En effet, les conditions physiologiques et pathologiques retrouvées chez les enfants nés avant terme peuvent induire une augmentation de la concentration de la 17OH-P en dehors de tout contexte d'hyperplasie des surrénales. C'est pourquoi chez les prématurés, les valeurs des concentrations de 17OH-P mesurées sur papier buvard sont augmentées par rapport à celles retrouvées chez les nouveau-nés à terme (Figure 40) [40, 57, 61, 96, 109-112]. Ainsi, il y aurait 200 faux positifs pour chaque cas d'HCS découvert [70].

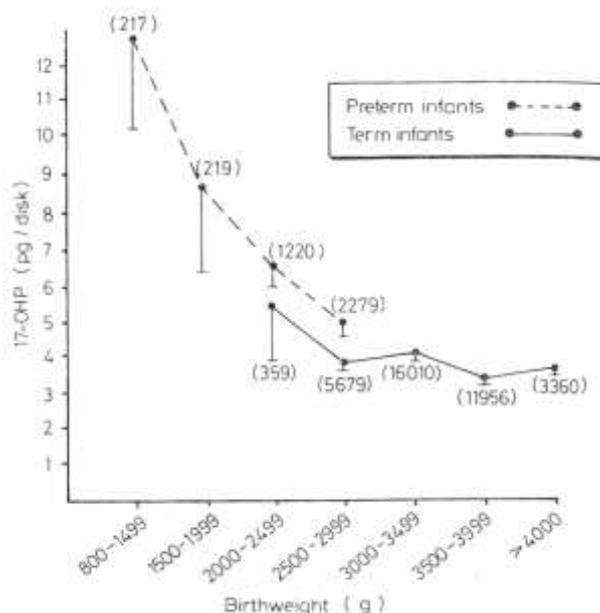


Figure 40 : Valeurs de 17OH-P en fonction du terme et du poids, d'après [113]
Entre parenthèses, nombre de cas

De plus, la technique de dosage utilisée est importante car le sang d'un nouveau-né, prématuré en particulier, comporte des taux élevés de stéroïdes susceptibles d'induire des réactions croisées lors des dosages, entraînant de ce fait un nombre plus important de faux positifs [114]. D'où les méthodes de confirmation sur sérum qui utilisent une étape d'extraction préalable afin de diminuer les interférences liées à ces différents stéroïdes.

Une étude récente concernant près de 9500 nouveau-nés a précisé les valeurs de 17OH-P en fonction du poids de naissance et du terme.

Médiane et écart-type des concentrations de 17OH-P en fonction du poids de naissance chez 9492 nouveau-nés

BW interval (g)	Newborns (n)	Median 17OHP [µg/liter (nmol/liter) serum]	Range 17OHP [µg/liter (nmol/liter) serum]
<1000	149	28 (86)	3.0-199 (9-603)
1000-1499	288	19 (57)	2.3-189 (7-573)
1500-1999	407	12 (37)	1.0-196 (3-594)
2000-2499	1024	8.6 (26)	0.7-82 (2-247)
2500-2999	2878	6.3 (19)	0.3-74 (1-225)
3000-3499	2049	6.0 (18)	0.7-59 (2-179)
3500-3999	1857	5.6 (17)	0.3-33 (1-99)
≥4000	840	5.6 (17)	0.3-15 (1-45)

The differences in the median of the 17OHP concentrations per subgroup were statistically significant (Kruskal-Wallis test, $P < 0.001$).

Médiane et écart-type des concentrations de 17OH-P en fonction de l'âge gestationnel chez 9492 nouveau-nés

GA (wk)	Newborns (n)	Median 17OHP [µg/liter (nmol/liter) serum]	Range 17OHP [µg/liter (nmol/liter) serum]
≤28	144	33 (99)	3.0-199 (9-603)
29-30	143	22 (66)	2.3-186 (7-594)
31-32	234	16 (47)	1.0-172 (3-520)
33-34	442	13 (39)	1.3-135 (4-407)
35-36	546	9.6 (29)	1.7-74 (5-225)
37-38	902	6.9 (21)	0.7-43 (2-129)
39-40	1,192	6.0 (18)	0.3-16 (1-47)
≥41	399	5.3 (16)	0.7-11 (2-32)

The differences in the median of the 17OHP concentrations per subgroup were statistically significant (Kruskal-Wallis test, $P < 0.001$).

Tableau 20 : Concentrations de 17OH-P en fonction du poids de naissance et de l'âge gestationnel, d'après [115]

On constate des écarts-type importants rendant complexe l'interprétation des résultats et ce d'autant plus que l'âge gestationnel et le poids de naissance sont bas. On peut néanmoins mettre en évidence assez clairement que la médiane de 17OH-P se situe bien au-delà de 60 nmol/L chez le prématuré, c'est-à-dire d'âge gestationnel strictement inférieur à 37 SA.

Dans la forme classique, la concentration est constamment élevée en période néonatale et suffisante pour faire le diagnostic. En revanche, les formes non classiques présentent des concentrations moins élevées et il est donc plus difficile de faire le diagnostic, ce dernier nécessitant d'autres critères [52, 67, 116].

Cette élévation de la concentration de 17OH-P chez le prématuré est liée au stress engendré par les pathologies néonatales ainsi que par les soins techniques nécessaires à leur traitement [61, 96, 109]. De plus, l'immaturité enzymatique surrénalienne explique, en partie, les concentrations élevées dans cette population [117]. Cette immaturité est rattachée à un retard physiologique d'expression de la 11 β -hydroxylase [47, 118]. A ce phénomène, se surajoute l'immaturité hépatique et rénale induisant une diminution de la clairance du stéroïde surrénalien et de ce fait son accumulation [58, 61, 119]. Par ailleurs, des facteurs techniques peuvent venir perturber les dosages, notamment des réactions croisées avec des stéroïdes conjugués présents dans le sang fœtal, telle que la 17OH-prégnénolone [108, 114, 120]. Enfin, si le prélèvement est réalisé trop tôt (le premier ou le deuxième jour de vie), le dosage est perturbé par la persistance en grande quantité de 17OH-P d'origine placentaire [121].

Les répercussions de l'existence de ces faux positifs sont de 3 ordres : 1/ les répercussions psychologiques chez les parents, à l'annonce de la positivité du premier buvard, ne sont pas négligeables, 2/ les contrôles grèvent le dépistage d'un coût supplémentaire [70, 107, 112]. L'augmentation de ce coût inclus le financement des actes techniques pour les dosages supplémentaires, la charge de travail supplémentaire du personnel hospitalier pendant la procédure de contrôle ainsi que le coût économique secondaire à la mise en disponibilité des parents de l'enfant, travailleurs actifs, 3/ ce phénomène diminue la crédibilité du dépistage aux yeux des médecins néonataux avec risque de non contrôle des tests positifs chez les nouveau-nés prématurés. Et bien que l'on ait tendance à engager la démarche de contrôle avec moins d'urgence chez les prématurés, en raison de la fréquence des faux positifs, il ne faut pas les considérer, bien au contraire, comme une classe protégée et il est impératif de réaliser un suivi [122]. Dans notre étude, 9,9 % des sujets dépistés positifs n'ont pas été contrôlés (31/314), avec un taux de prématurité dans cet échantillon égal à 100 %. Le taux de tests positifs non contrôlés dans la population ayant bénéficiée du dépistage est de 0,01 %.

L'ensemble de ces éléments montre bien que la concentration de 17OH-P est dépendante de l'âge gestationnel et du poids de naissance. Une des difficultés du dépistage de l'HCS est l'établissement de valeurs seuils dans une population dépistée hétérogène vis-à-vis de ces 2 critères. C'est pourquoi, afin de diminuer le nombre de faux positifs, plusieurs propositions peuvent être énoncées :

- Adaptation du seuil à l'âge gestationnel

On peut proposer une élévation du seuil en fonction du terme avec une valeur d'autant plus élevée que le terme est faible. Ce modèle a déjà fait l'objet d'une étude hollandaise qui utilise depuis 1999 des seuils de rappel bien plus élevés en fonction du terme avec des résultats satisfaisants [95].

Année	Poids de naissance (grammes)	Terme (SA)	Seuil de rappel (nmol/L)
1998	≤ 2500	ET	≥ 500
		≤ 32	≥ 300
		> 32 - 36	≥ 240
	>36 ou inconnu	≥ 240	
	> 2500 ou inconnu		≥ 60
1999		≤ 33 + 6 jours	≥ 500
		34 - 37	≥ 200
		≥ 37	≥ 80

Tableau 21 : *Seuils de rappel en fonction du terme et du poids de naissance en 1998 et 1999 aux Pays-Bas, d'après [95]*

- Adaptation du seuil au poids de naissance

On peut proposer une élévation du seuil en fonction du poids de naissance avec une valeur d'autant plus élevée que le poids est faible.

Ainsi, dans l'étude de Allen *et al* aux Etats-Unis [112], l'adaptation des valeurs seuils au poids de naissance permet une progression de la VPP de 2 à 20 % avec une diminution des faux positifs de plus de 50 %. Cependant, certaines équipes ont montré que l'adaptation des valeurs seuils à l'âge gestationnel est plus appropriée que l'adaptation au poids de naissance, bien que la détermination de l'âge de la grossesse soit plus difficile que celle du poids de

naissance [109, 110, 115]. L'âge gestationnel est en effet plus étroitement corrélé au développement surrénalien que le poids de naissance. Comme nous l'avons vu précédemment, la concentration d'ACTH fœtale, permettant le développement de la zone fœtale, reste élevée jusqu'à la 34^{ème} semaine d'aménorrhée pour ensuite décroître et laisser place à des phénomènes d'apoptose. Toutefois, l'équipe de Cacciari *et al* retrouve une plus forte corrélation entre la concentration de 17OH-P et le poids de naissance pour les enfants de poids inférieur à 2500 grammes [113].

- Réalisation d'un prélèvement à un âge proche du terme théorique

Cette proposition nous semble justifiée par le fait que : 1/ dans la très grande majorité des cas, les enfants nés prématurément sont encore hospitalisés dans le service de néonatalogie au moment du contrôle. Le médecin du service est alors informé de la positivité du dépistage ce qui lui permet d'évaluer l'état hémodynamique et hydro-électrolytique du nouveau-né et de réaliser un examen génital. En cas de doute, il est bien sûr légitime de réaliser un contrôle rapidement, mais en revanche si aucun élément clinique ou biologique n'est en faveur d'une suspicion d'HCS, il convient alors de contrôler le dosage en fin de séjour, à un âge proche du terme théorique, 2/ il est fréquent lors de l'hospitalisation des nouveau-nés prématurés d'effectuer un bilan sanguin comprenant un ionogramme susceptible de mettre en évidence une perte de sel et 3/ cette stratégie semblerait se rapprocher de la stéroïdogenèse fœtale et, comme nous l'avons vu précédemment, une étude récente concernant près de 9500 enfants mettait en évidence que la moyenne des concentrations de 17OH-P était bien supérieure à 60 nmol/L chez les prématurés [115].

Dans notre étude, nous pourrions proposer de modifier le seuil en fonction du terme et/ou du poids en se basant sur les résultats présentés dans les tableaux ci-dessous. Bien évidemment, de tels seuils ne pourraient être instaurés et généralisés qu'après analyses des résultats d'autres études menées par les différentes associations régionales sous l'égide de l'AFDPHE et après discussion avec les autorités compétentes et les différents acteurs impliqués dans le dépistage néonatal.

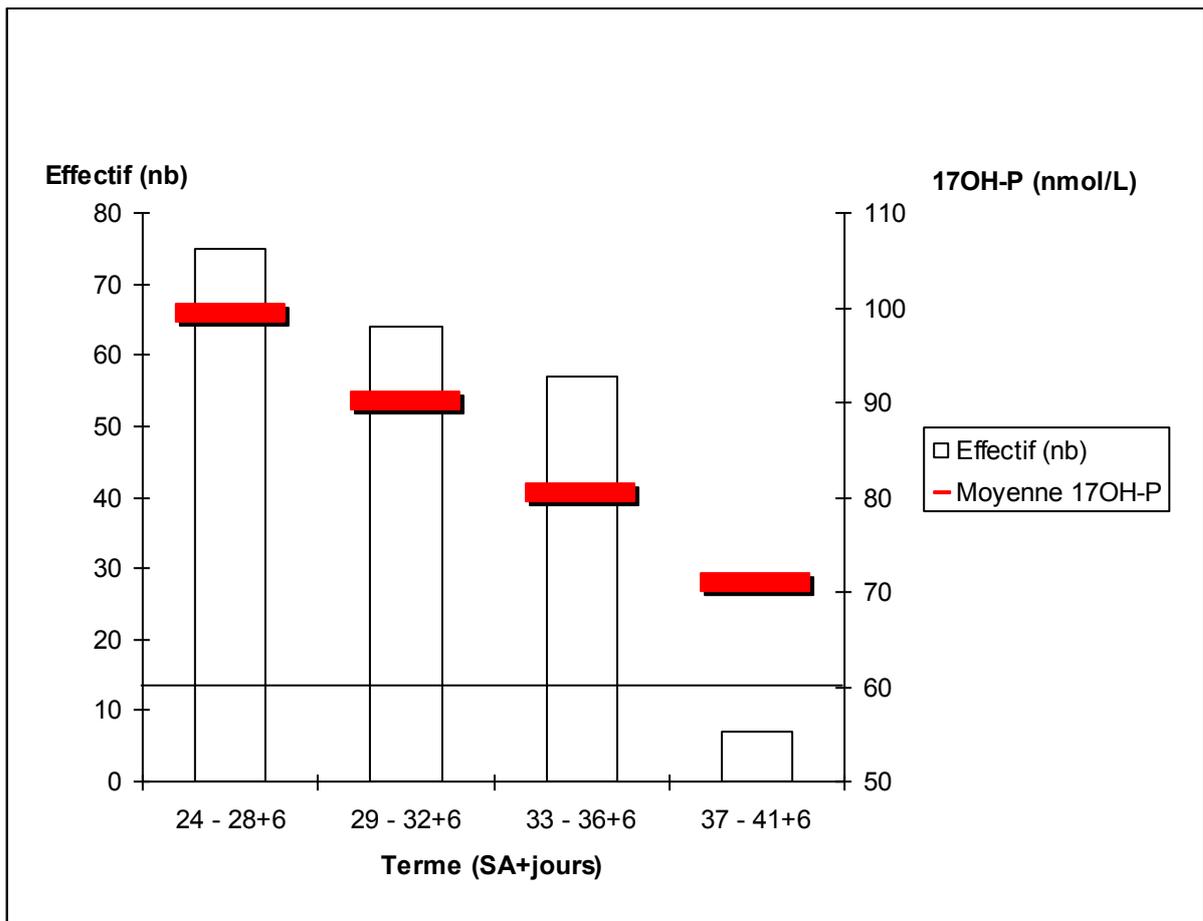


Figure 41 : Concentrations moyennes de 17OH-P en fonction du terme chez les nouveau-nés faux positifs

En fonction du terme, nous proposerions :

Terme < 29 SA => seuil = 100 nmol/L

Terme 29 - 32+6 SA => seuil = 90 nmol/L

Terme 33 - 36+6 SA => seuil = 80 nmol/L

Terme \geq 37 SA => seuil = 70 nmol/L

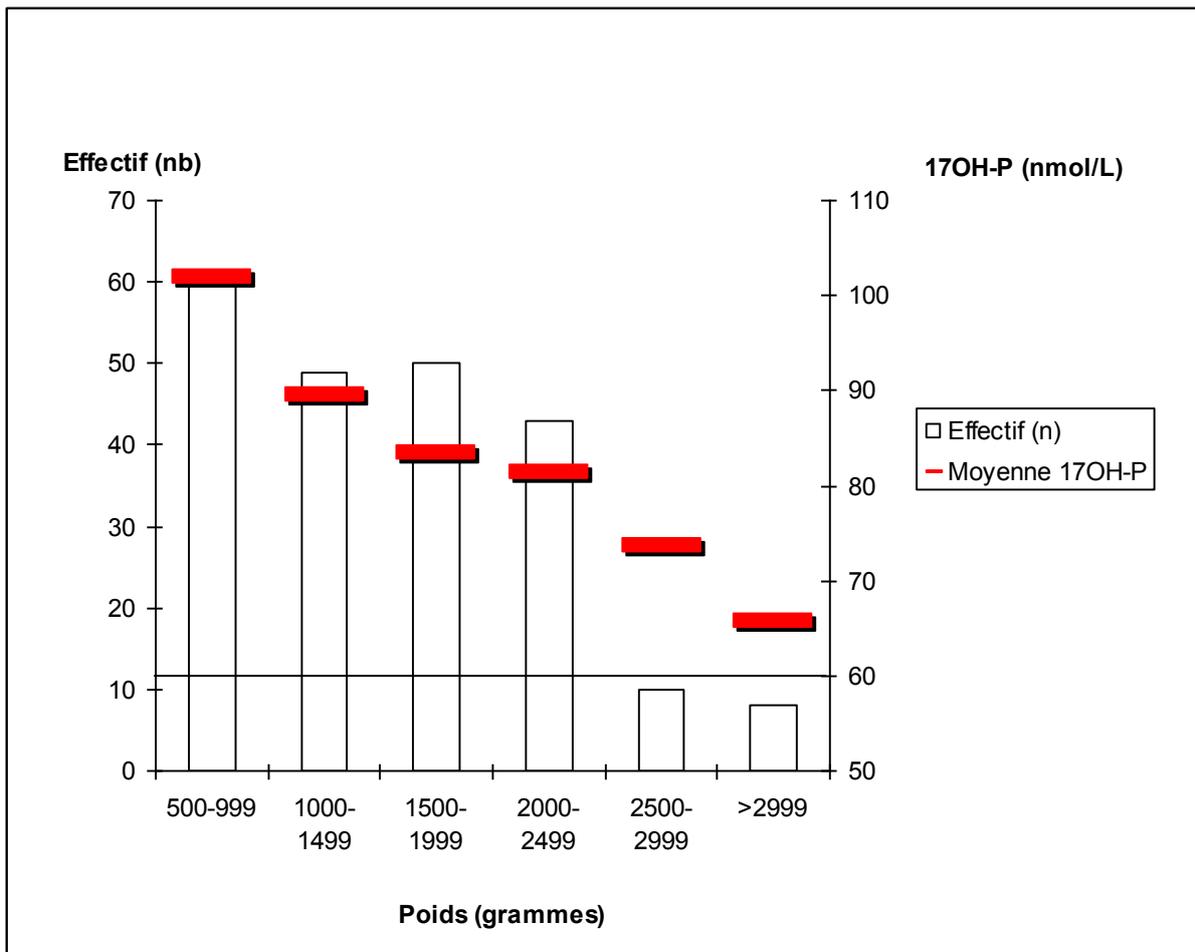


Figure 42 : Concentrations moyennes de 17OH-P en fonction du poids chez les nouveau-nés faux positifs

En fonction du poids, nous pourrions proposer :

Poids < 1000 g => seuil = 100 nmol/L

Poids 1000 - 1499 g => seuil = 90 nmol/L

Poids 1500 - 2499 g => seuil = 80 nmol/L

Poids 2500 - 2999 g => seuil = 70 nmol/L

Poids > 2999 g => seuil = 60 nmol/L

En regardant la répartition des valeurs (Figure 43), on s'aperçoit que 3 nouveau-nés vrais positifs auraient des valeurs inférieures à ces seuils et qu'ils auraient donc été faux négatifs. Mais que le seuil ait été fixé à 60 nmol/L ou à 100 nmol/L, le nombre de faux négatifs n'aurait pas été supérieur dans notre étude. La sensibilité aurait été identique mais nous aurions franchement amélioré la VPP (17,2 % au lieu de 4,8 %) en faisant passer le nombre de faux positifs de 299 à 72, soit seulement 0,03 % de la population totale dépistée.

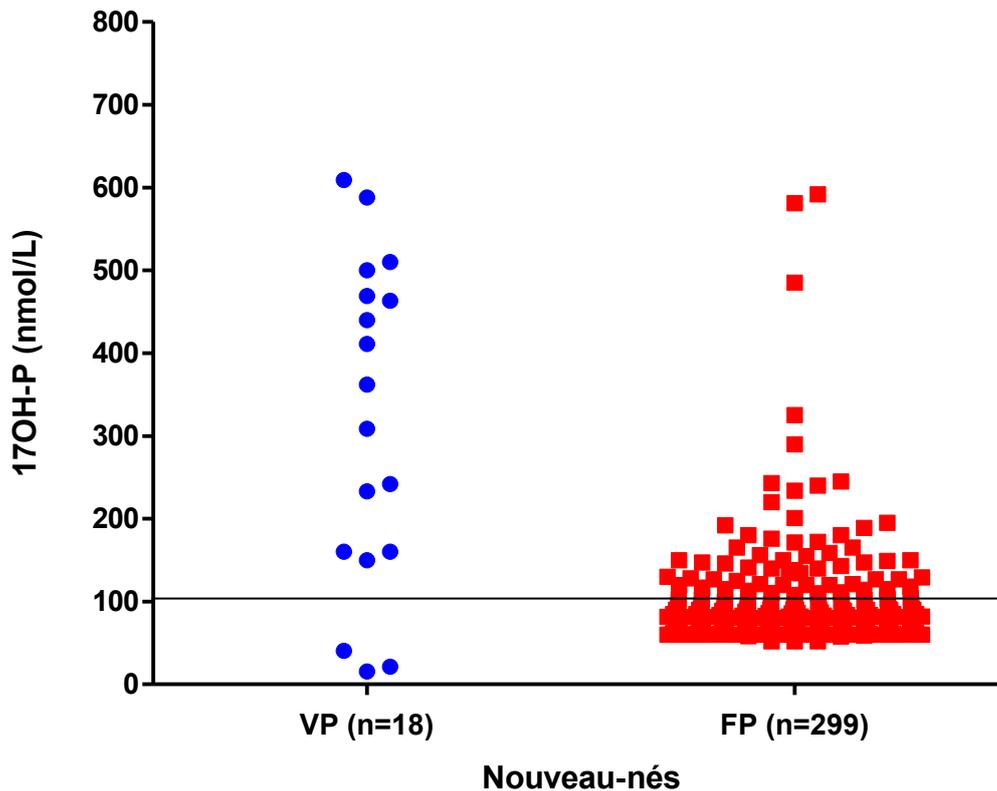


Figure 43 : *Comparaison des valeurs de 17OH-P entre les nouveau-nés vrais positifs et les nouveau-nés faux positifs*

Par ailleurs, outre l'adaptation des valeurs seuils aux constantes néonatales (âge gestationnel et poids de naissance) et la réalisation d'un prélèvement de contrôle proche du terme, différentes alternatives peuvent être adoptées pour faire diminuer le nombre de faux positifs.

- Utilisation d'autres techniques de dosage

L'équipe de Minutti *et al* [92] propose de réaliser un profil stéroïdien par chromatographie liquide de type « tandem mass spectrometry ». Ce procédé permet de doser, entre autres, la 17OH-P, l'androstènedione et le cortisol puis de calculer ensuite le ratio des 2 premiers stéroïdes sur le cortisol. Ceci permettrait d'éviter 89 % des cas faux positifs. Les limites de cette méthode séduisante sont liées à sa complexité et à son coût.

Certaines équipes utilisent une phase d'extraction préalable associée au dosage par RIA ou bien encore une technique par chromatographie liquide haute performance (HPLC) afin de diminuer les interférences liées à certains composés lors du dosage de la 17OH-P [44, 61].

Dans une autre étude [123], Japonaise, le dosage du cortisol est réalisé de manière simultanée avec celui de la 17OH-P à partir des mêmes buvards. Chez les nouveau-nés qui ont une concentration élevée de cortisol, on considère que le stress est responsable de l'élévation de la 17OH-P alors que les patients présentant une concentration faible de cortisol associée à une concentration élevée de 17OH-P sont, eux, susceptibles d'être porteurs d'une HCS [124]. Soulignons cependant que cette étude concerne seulement les nouveau-nés à terme et non les prématurés.

Par ailleurs, Homma *et al* [125] proposent d'utiliser la mesure de la pregnanetriolonurie (métabolite urinaire de la 17OH-P) afin de différencier des élévations transitoires, dans le cadre d'une prématurité, et d'authentiques déficits en 21-hydroxylase. Ce type de procédé améliore la sensibilité et la spécificité du dépistage mais aussi prometteuse qu'elle puisse paraître, cette méthode demande, là aussi, des moyens d'investigation lourds (spectrométrie de masse, chromatographie phase gazeuse).

Au final, bien que la majorité de ces alternatives améliore la sensibilité et la spécificité du dépistage, leur complexité retarde le diagnostic et augmente les dépenses des programmes de dépistage [90, 115]. Ainsi, Nordenstrom *et al* [61] ont montré que l'utilisation d'une étape d'extraction augmentait le délai de rappel en cas de positivité, sans augmenter significativement la sensibilité et la spécificité du test. Ces techniques sont donc difficiles à mettre en place en première intention. En revanche, elles trouvent tout leur intérêt lors du contrôle des valeurs supérieures au seuil [92, 96].

CONCLUSION

L'hypothyroïdie congénitale et l'hyperplasie congénitale des surrénales sont aujourd'hui des pathologies dont la prise en charge précoce, grâce au dépistage néonatal, permet d'obtenir de bons résultats thérapeutiques. Différentes études à travers le monde ont montré la fiabilité, la faisabilité et la sensibilité de ces tests de dépistage ainsi que les avantages qu'ils pouvaient apporter en accélérant la mise en place d'un traitement capable d'éviter l'apparition d'atteintes cérébrales sévères pour la première et d'une perte de sel parfois fatale pour la seconde.

L'analyse des résultats obtenus via l'ANDEMEGEN de 2000 à 2007 a confirmé l'efficacité de ces dépistages puisque 75 cas d'hypothyroïdie congénitale ont été diagnostiqués avant l'apparition de signes cliniques, ce qui porte l'incidence pour cette période à 1/3403. Pour l'hyperplasie congénitale des surrénales, 18 cas ont été diagnostiqués soit une incidence de 1/14179, avec parmi les garçons, les 2/3 révélés par le dépistage avant que le diagnostic n'ait pu être évoqué cliniquement. De plus, les délais de diagnostic et de prise en charge thérapeutique sont courts et de ce fait ces dépistages sont aptes à réduire la morbidité et la mortalité néonatales.

Le principal problème rencontré concerne le nombre de nouveau-nés faux positifs, notamment pour le dépistage de l'hyperplasie congénitale des surrénales, en particulier chez les prématurés. Or compte tenu des progrès de la réanimation néonatale, ce nombre va probablement augmenter dans les prochaines années. C'est pourquoi l'établissement d'une démarche précise, tout particulièrement en adaptant le seuil à cette population, semble être nécessaire. Une étude menée par l'équipe du Professeur Carel est actuellement en voie de finalisation et les conclusions seront intéressantes à prendre en compte pour l'avenir de ce dépistage.

Par ailleurs, en ce qui concerne le dépistage néonatal dans son ensemble, il est légitime de se demander si d'autres pathologies ne devraient pas être intégrées dans une démarche de dépistage systématique. En effet, les critères de Wilson datent de 1968 et doivent probablement être adaptés aux progrès technologiques tels que la génétique, la biologie moléculaire et la spectrométrie de masse, ainsi qu'aux acquisitions médicales récentes permettant une meilleure prise en charge des enfants, notamment pour certaines maladies métaboliques. Les problèmes éthiques, organisationnels et financiers seront également à prendre en compte dans la mesure où il existe, au niveau Européen, une demande de la part des professionnels de santé et des associations de familles visant à élargir le dépistage à d'autres pathologies [126].

ANNEXES

J3* Le jour du dépistage néonatal

*J3 = quatrième jour de vie c'est-à-dire au moins 72 h après la naissance



4

Installez confortablement le nouveau-né ; la position ventrale et la prise orale d'une solution d'eau sucrée minimisent la douleur.

A risque

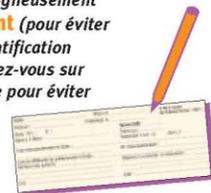


Le dépistage de la drépanocytose n'est réalisé que chez les enfants à risque. (voir la drépanocytose dans le guide professionnel). Ne remplissez les ronds après le STOP que pour ces enfants. Cochez alors la case "à risque".

3

Les informations nominatives

demandées sur la fiche de prélèvement sont capitales. Remplissez les soigneusement au lit de l'enfant (pour éviter toute erreur d'identification nominale). Installez-vous sur une surface propre pour éviter de salir la fiche. N'utilisez pas de stylo à encre.



2

IMPORTANT :
N'oubliez pas de recueillir le consentement écrit des parents pour le test génétique éventuel.

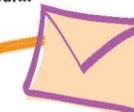
Avant le prélèvement, il est important d'avoir un dialogue avec les parents, de leur expliquer la nature de l'acte et ses objectifs. Remettez leur le dépliant "3 jours, l'âge du dépistage".



1

9

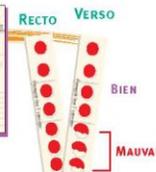
Dès que le prélèvement est sec, mettez-le dans l'enveloppe préimprimée au nom du Centre de Dépistage et postez-la le jour même. Ceci est impératif. Tout retard dans la transmission du prélèvement peut entraîner un retard au diagnostic et au traitement d'un malade, ce qui peut être préjudiciable à son développement ultérieur...



Laissez sécher sur une surface propre non absorbante, à température ambiante, pendant 2 heures, loin d'une source de chaleur (soleil, radiateur, lampe à infrarouge...). Sinon, le sang pourrait être dénaturé et inutilisable par le laboratoire.

8

Laissez la goutte se former spontanément, et déposez-la en une fois dans le cercle (pas de dépôts successifs) pour obtenir une imprégnation identique recto-verso. Il est parfois nécessaire de réaliser plusieurs piqûres. Cela peut vous paraître exagéré, mais n'oubliez pas que nous allons réaliser plusieurs dosages et que nous pouvons avoir à vérifier un premier résultat suspect avant de convoquer le bébé.

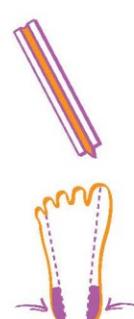


IMPORTANT :
NOTEZ DANS LE CARNET DE SANTÉ QUE LES TESTS DE DÉPISTAGE ONT ÉTÉ EFFECTUÉS.

7

Pour la piqûre :

- utilisez une lancette à pointe courte,
- piquez à la face interne ou externe du talon mais jamais sa pointe,
- piquez franchement.



6

Désinfectez la peau avec de l'alcool. Avant de piquer, laissez toujours bien sécher (ou essuyez avec une compresse stérile).



5

ANNEXE 3

Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant

HYPERPLASIE DES SURRENALES
(Fiche d'identification d'un nouveau cas)

REGION :

N° ARDPHE | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
An Région Numéro

IDENTIFICATION

NOM :

Prénom :

Date de naissance : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
jour mois année

Sexe : Masculin Féminin

Naissance : à terme prématuré | | | semaines

Poids : | | | | | | g

DEPISTAGE

Date du prélèvement : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
jour mois année

Technique : Delfia RIA

Résultat : . 17 OH-P : | | | | | nmol/l ou pgr/tache (*) et Retest en double : | | | | | et | | | | | nmol/l
sur le même prélèvement

. Contrôle éventuel sur un 2^{ème} prélèvement : Taux : nmol/l ou pgr/tache (*)

Date : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
jour mois année

Transmission du résultat à la famille : . date : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
jour mois année

. Enfant à domicile Hospitalisé Décédé

(*) : Rayer la mention inutile

CONFIRMATION

. Hospitalisation : Service (intitulé) :

Date d'entrée : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
jour mois année

Poids : | | | | | | g

Taille : | | | | cm

PC : | | | | cm

. Renseignements (soumis par l'interrogatoire) :

Diagnostic Connu par : dépistage anténatal Ambiguïté sexuelle Perte de sel
 Soupçonné par : antécédent familial Ambiguïté sexuelle Perte de sel
 Non soupçonné . enfant à domicile
 . enfant hospitalisé (préciser le motif) :

Anamnèse familiale :

Autre cas dans la fratrie : Oui Non

Si Oui, préciser les antécédents familiaux :

Traitement anténatal éventuel: Oui Non

. Signes cliniques : Oui Non

Ambiguïté : Oui Non

Vomissements : Oui Non

Absence de prise de poids : Oui Non

Autres : Oui Non (Préciser :))

Le rappel pour contrôle a-t'il été fait avant la constatation de signes cliniques : Oui Non

Y-a-t'il eu une pathologie néonatale associée (*) : Oui Non

Si Oui, préciser :

Stade de Prader (cocher)	I - Hypertrophie clitoris
	II - Vestibule unique
	III - Hypospade périnéal
	IV - Hypospade pénoscrotal
	V - Phénotype O avec cryptorchidie

(*) autre qu'évocatrice d'HCS

. Biologie :

	Dosage au diagnostic	Dosage à 1 mois	
	_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _	
17 OH-P (sérum)			ngr/ml ou nmol/l *
Testostérone			ngr/ml ou nmol/l *
Rénine active			ngr/ml
Delta 4			ngr/ml ou nmol/l *
Na			meq/l
K			meq/l

Date :

* : Rayer la mention inutile

. Génotype : réalisé : Oui Non

Laboratoire :
(Identification)

Si Oui, résultat :

CONCLUSION :

Forme classique . avec perte de sel
. virilisation pure

Forme non classique

Incertaine Autres formes non 21 OH (Préciser :))

PRISE EN CHARGE

- Traitement :

Date :	Traitement Initial	Traitement à 1 mois	
	_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _
	Posologie journalière	Dose à 1 mois	Posologie journalière
Hydrocortisone (mg/jour)			
Fludrocortisone (µg/jour)			
ClNa (g/jour)			
Taille (cm)			
Poids (gr)			

Si pas de traitement et simple surveillance, justifier la décision :

- Médecin assurant traitement et suivi : Nom :

Adresse :

Téléphone :

Fiche

remplie le : |_|_|_|_|_|_|_|_|
 jour mois année

par le Dr

adressée à l'Association Régionale le |_|_|_|_|_|_|_|_|

Fiche à retourner à l'Association Régionale dans les meilleurs délais

L'utilisation des fiches de classement à des fins scientifiques ne pourra être faite qu'avec l'autorisation des Associations Régionales.

BIBLIOGRAPHIE

1. Wilson, J.M. and Y.G. Jungner, Principles and practice of mass screening for disease. Bol Oficina Sanit Panam, 1968. 65(4): p. 281-393.
2. Durand-Zaleski, I. and S. Bastuji-Garin, Evaluation of diagnostic or screening procedures. Validity of tests, sensitivity, specificity, predictive values. Definition and indications for mass screening. Rev Prat, 2000. 50(10): p. 1155-8.
3. Dhondt, J.L. and J.P. Farriaux, Timely neonatal screening. J Med Screen, 1999. 6(2): p. 112-3.
4. Godard, B., et al., Population genetic screening programmes: principles, techniques, practices, and policies. Eur J Hum Genet, 2003. 11 Suppl 2: p. S49-87.
5. Guthrie, R. and A. Susi, A Simple Phenylalanine Method for Detecting Phenylketonuria in Large Populations of Newborn Infants. Pediatrics, 1963. 32: p. 338-43.
6. Briard, M.L., Le dépistage néonatal de masse : loi et bonnes pratiques. Médecine thérapeutique / pédiatrie, 2001. 4(6): p. 401-7.
7. Dhondt, J.L., La fabuleuse histoire du dépistage néonatal. Médecine thérapeutique / pédiatrie, 2000. 58(3): p. 267-76.
8. Vidailhet, M., Prenatal and postnatal diagnosis (trisomy 21, phenylketonuria, hypothyroidism). Methods, indications, legal and ethical aspects. Rev Prat, 1994. 44(9): p. 1241-8.
9. Farriaux, J.P., Prenatal diagnosis of genetic diseases. Indications, methods, legal and ethic aspects. Neonatal screening of phenylketonuria and hypothyroidism. Rev Prat, 1997. 47(19): p. 2159-68.
10. Frezal, J. and J.P. Farriaux, Phenylketonuria yesterday and today. Evaluation of the work of systematic neonatal screening. Rev Prat, 1992. 42(18): p. 2316-26.
11. Briard, M.L., Neonatal screening: definitions and criteria. Arch Pediatr, 2003. 10 Suppl 1: p. 19s-21s.
12. Maurin, J.L., Neonatal screening at the maternity hospital. Arch Pediatr, 2003. 10 Suppl 1: p. 21s-23s.
13. AFDPHE, <http://www.afdphe.asso.fr>. Consulté le 1/02/2008.
14. AFDPHE, Blood sampling on paper for neonatal screening. Guidelines for sampling, treatment and preservation of samples. Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE)--Comité d'éthique. Arch Pediatr, 1995. 2(1): p. 3-7.

15. Loeber, J.G., Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis*, 2007. 30(4): p. 430-8.
16. Carranza, D., G. Van Vliet, and M. Polak, Congenital hypothyroidism. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2006. 67(4): p. 295-302.
17. Rochiccioli, P., M. Tauber, and J.M. Limal, Hypothyroïdie - Endocrinologie Périnatale. *Progrès en pédiatrie*, ed. Doin. Vol. 18. 2005. p. 3-25.
18. Clifton-Bligh, R.J., et al., Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. *Nat Genet*, 1998. 19(4): p. 399-401.
19. Castanet, M., et al., A novel loss-of-function mutation in TTF-2 is associated with congenital hypothyroidism, thyroid agenesis and cleft palate. *Hum Mol Genet*, 2002. 11(17): p. 2051-9.
20. Congdon, T., et al., A novel mutation (Q40P) in PAX8 associated with congenital hypothyroidism and thyroid hypoplasia: evidence for phenotypic variability in mother and child. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86(8): p. 3962-7.
21. Vilain, C., et al., Autosomal dominant transmission of congenital thyroid hypoplasia due to loss-of-function mutation of PAX8. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86(1): p. 234-8.
22. Scully, K.M. and M.G. Rosenfeld, Pituitary development: regulatory codes in mammalian organogenesis. *Science*, 2002. 295(5563): p. 2231-5.
23. Leger, J., Hypothyroïdie congénitale : du dépistage à la génétique. *Medecine thérapeutique / pédiatrie*, 2001. 4(6): p. 408-13.
24. Bakker, B., et al., Two decades of screening for congenital hypothyroidism in The Netherlands: TPO gene mutations in total iodide organification defects (an update). *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85(10): p. 3708-12.
25. De Vijlder, J.J., Primary congenital hypothyroidism: defects in iodine pathways. *Eur J Endocrinol*, 2003. 149(4): p. 247-56.
26. Murphy, N., et al., The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in preterm infants; changes in the first 24 hours of postnatal life. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(6): p. 2824-31.
27. Delange, F., P. Bourdoux, and A.M. Ermans, Transient anomalies of thyroid function in the newborn infant. *Arch Fr Pediatr*, 1987. 44 Suppl 1: p. 697-9.
28. Fisher, D.A. and A.H. Klein, Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N Engl J Med*, 1981. 304(12): p. 702-12.
29. Ares, S., et al., Neonatal hypothyroxinemia: effects of iodine intake and premature birth. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(6): p. 1704-12.

30. Frank, J.E., et al., Thyroid function in very low birth weight infants: effects on neonatal hypothyroidism screening. *J Pediatr*, 1996. 128(4): p. 548-54.
31. Martin, C.R., et al., Growth-restricted premature infants are at increased risk for low thyroxine. *Early Hum Dev*, 2001. 64(2): p. 119-28.
32. Ythier, H., et al., Ultrasonics in the etiologic diagnosis of congenital hypothyroidism. *Arch Fr Pediatr*, 1987. 44 Suppl 1: p. 691-5.
33. Schoen, E.J., et al., The key role of newborn thyroid scintigraphy with isotopic iodide (123I) in defining and managing congenital hypothyroidism. *Pediatrics*, 2004. 114(6): p. e683-8.
34. Setian, N.S., Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. *J Pediatr (Rio J)*, 2007. 83(5 Suppl): p. S209-16.
35. Van Vliet, G. and P. Czernichow, Screening for neonatal endocrinopathies: rationale, methods and results. *Semin Neonatol*, 2004. 9(1): p. 75-85.
36. Bongers-Schokking, J.J., et al., Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*, 2000. 136(3): p. 292-7.
37. Fisher, D.A., The importance of early management in optimizing IQ in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*, 2000. 136(3): p. 273-4.
38. Van Vliet, G., Neonatal hypothyroidism: treatment and outcome. *Thyroid*, 1999. 9(1): p. 79-84.
39. Rose, S.R., et al., Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*, 2006. 117(6): p. 2290-303.
40. Forest, M.G., et al., Hyperplasie congénitale des surrénales - Endocrinologie périnatale. *Progrès en pédiatrie*, ed. Doin. Vol. 18. 2005. p. 133-170.
41. Moulin, P., et al., Développement de l'axe corticotrope chez le fœtus et le nouveau-né et traitement par glucocorticoïdes en période périnatale - Endocrinologie périnatale. *Progrès en pédiatrie*, ed. Doin. Vol. 18. 2005. p. 107-121.
42. Mesiano, S. and R.B. Jaffe, Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. *Endocr Rev*, 1997. 18(3): p. 378-403.
43. Watterberg, K.L., Adrenocortical function and dysfunction in the fetus and neonate. *Semin Neonatol*, 2004. 9(1): p. 13-21.
44. Nomura, S., Immature adrenal steroidogenesis in preterm infants. *Early Hum Dev*, 1997. 49(3): p. 225-33.
45. Garagorri, J.M., et al., Reference levels for 17-hydroxyprogesterone, 11-desoxycortisol, cortisol, testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate and

- androstenedione in infants from birth to six months of age. *Eur J Pediatr*, 2008. 167(6): p. 647-653.
46. Spencer, S.J., et al., Proliferation and apoptosis in the human adrenal cortex during the fetal and perinatal periods: implications for growth and remodeling. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(3): p. 1110-5.
 47. Bolt, R.J., et al., Fetal growth and the function of the adrenal cortex in preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(3): p. 1194-9.
 48. White, P.C., Congenital adrenal hyperplasias. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2001. 15(1): p. 17-41.
 49. White, P.C. and P.W. Speiser, Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Endocr Rev*, 2000. 21(3): p. 245-291.
 50. Forest, M.G., Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod Update*, 2004. 10(6): p. 469-85.
 51. Lee, H., CYP21 mutations and congenital adrenal hyperplasia. *Clin Genet*, 2001. 59(5): p. 293-301.
 52. Forest, M.G., Adrenal enzyme deficiency. *Rev Prat*, 1998. 48(7): p. 731-7.
 53. Kovacs, J., et al., Lessons from 30 years of clinical diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia in five middle European countries. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86(7): p. 2958-64.
 54. Bois, E., et al., Congenital adrenal hyperplasia (21-OH) in France. Population genetics. *Arch Fr Pediatr*, 1985. 42(3): p. 175-9.
 55. Thil'en, A., et al., Benefits of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in Sweden. *Pediatrics*, 1998. 101(4): p. E11.
 56. Thompson, R., L. Seargeant, and J.S. Winter, Screening for congenital adrenal hyperplasia: distribution of 17 alpha-hydroxyprogesterone concentrations in neonatal blood spot specimens. *J Pediatr*, 1989. 114(3): p. 400-4.
 57. Al Saedi, S., et al., Reference ranges for serum cortisol and 17-hydroxyprogesterone levels in preterm infants. *J Pediatr*, 1995. 126(6): p. 985-7.
 58. Sippell, W.G., et al., Plasma levels of aldosterone, corticosterone, 11-deoxycorticosterone, progesterone, 17-hydroxyprogesterone, cortisol, and cortisone during infancy and childhood. *Pediatr Res*, 1980. 14(1): p. 39-46.
 59. Clayton, P.E., Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(9): p. 4048-53.

60. Pang, S.Y., et al., Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics*, 1988. 81(6): p. 866-74.
61. Nordenstrom, A., et al., Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: 17-hydroxyprogesterone levels and CYP21 genotypes in preterm infants. *Pediatrics*, 2001. 108(4): p. E68.
62. Cartigny-Maciejewski, M., et al., Neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: Lille experience 1980-1996. *Arch Pediatr*, 1999. 6(2): p. 151-8.
63. Speiser, P.W., et al., High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet*, 1985. 37(4): p. 650-67.
64. Collett-Solberg, P.F., Congenital adrenal hyperplasia: from genetics and biochemistry to clinical practice, Part 1. *Clin Pediatr (Phila)*, 2001. 40(1): p. 1-16.
65. Mornet, E., et al., Associations between restriction fragment length polymorphisms detected with a probe for human 21-hydroxylase (21-OH) and two clinical forms of 21-OH deficiency. *Hum Genet*, 1986. 74(4): p. 402-8.
66. Kuttann, F., et al., Late-onset adrenal hyperplasia in hirsutism. *N Engl J Med*, 1985. 313(4): p. 224-31.
67. Forest, M.G., et al., The virilized female: endocrine background. *BJU Int*, 2004. 93 Suppl 3: p. 35-43.
68. Speiser, P.W. and P.C. White, Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med*, 2003. 349(8): p. 776-88.
69. Eugster, E.A., et al., Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis. *J Pediatr*, 2001. 138(1): p. 26-32.
70. Kwon, C. and P.M. Farrell, The magnitude and challenge of false-positive newborn screening test results. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2000. 154(7): p. 714-8.
71. Mure, P.Y., et al., Surgical management of congenital adrenal hyperplasia in young girls. *Prog Urol*, 2003. 13(6): p. 1381-91.
72. Thomas, D.F., Gender assignment: background and current controversies. *BJU Int*, 2004. 93 Suppl 3: p. 47-50.
73. Domenice, S., et al., Protocol for rapid fetal sex determination in chorionic villus through polymerase chain reaction. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*, 1998. 53(2): p. 80-2.
74. Fitness, J., et al., Genotyping of CYP21, linked chromosome 6p markers, and a sex-specific gene in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(3): p. 960-6.

75. Morel, Y., et al., 21 hydroxylase deficiency: new strategies emerging from molecular studies. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2003. 64(6): p. 456-70.
76. Trakakis, E., et al., 21-Hydroxylase deficiency: from molecular genetics to clinical presentation. *J Endocrinol Invest*, 2005. 28(2): p. 187-92.
77. Dussault, J.H. and C. Laberge, Thyroxine (T4) determination by radioimmunological method in dried blood eluate: new diagnostic method of neonatal hypothyroidism?. *Union Med Can*, 1973. 102(10): p. 2062-4.
78. Heyerdahl, S., et al., Linear growth in early treated children with congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr*, 1997. 86(5): p. 479-83.
79. Aronson, R., et al., Growth in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *J Pediatr*, 1990. 116(1): p. 33-7.
80. Leger, J., et al., Bone mineral density and metabolism in children with congenital hypothyroidism after prolonged L-thyroxine therapy. *Acta Paediatr*, 1997. 86(7): p. 704-10.
81. Simons, W.F., et al., Educational progress, behaviour, and motor skills at 10 years in early treated congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child*, 1997. 77(3): p. 219-22.
82. Derksen-Lubsen, G. and P.H. Verkerk, Neuropsychologic development in early treated congenital hypothyroidism: analysis of literature data. *Pediatr Res*, 1996. 39(3): p. 561-6.
83. Bargagna, S., et al., School attainments in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening and treated early in life. *Eur J Endocrinol*, 1999. 140(5): p. 407-13.
84. Leger, J., B. Larroque, and J. Norton, School performance in adolescents treated for congenital hypothyroidism : a national cohort study. *La dépêche* 2002. 45.
85. Devos, H., et al., A search for the possible molecular mechanisms of thyroid dysgenesis: sex ratios and associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(7): p. 2502-6.
86. LaFranchi, S., Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and management. *Thyroid*, 1999. 9(7): p. 735-40.
87. Law, W.Y., et al., Congenital hypothyroidism in Wales (1982-1993): demographic features, clinical presentation and effects on early neurodevelopment. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1998. 48(2): p. 201-7.
88. Waller, D.K., et al., Risk factors for congenital hypothyroidism: an investigation of infant's birth weight, ethnicity, and gender in California, 1990-1998. *Teratology*, 2000. 62(1): p. 36-41.

89. Pang, S., et al., A pilot newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Alaska. *J Clin Endocrinol Metab*, 1982. 55(3): p. 413-20.
90. Van der Kamp, H.J. and J.M. Wit, Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*, 2004. 151 Suppl 3: p. U71-5.
91. Balsamo, A., et al., Congenital adrenal hyperplasia: neonatal mass screening compared with clinical diagnosis only in the Emilia-Romagna region of Italy, 1980-1995. *Pediatrics*, 1996. 98(3 Pt 1): p. 362-7.
92. Minutti, C.Z., et al., Steroid profiling by tandem mass spectrometry improves the positive predictive value of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(8): p. 3687-93.
93. Steigert, M., et al., High reliability of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Switzerland. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(9): p. 4106-10.
94. Therrell, B.L., Jr., et al., Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics*, 1998. 101(4 Pt 1): p. 583-90.
95. Van der Kamp, H.J., et al., Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in the Netherlands. *Pediatrics*, 2001. 108(6): p. 1320-4.
96. Lacey, J.M., et al., Improved specificity of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia by second-tier steroid profiling using tandem mass spectrometry. *Clin Chem*, 2004. 50(3): p. 621-5.
97. Toubanc, Le dépistage néonatal de l'hyperplasie congénitale des surrénales. *Médecine thérapeutique / pédiatrie*, 2001. 4(6): p. 424-8.
98. Merke, D.P. and S.R. Bornstein, Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*, 2005. 365(9477): p. 2125-36.
99. Hirschfeld, A.J. and J.K. Fleshman, An unusually high incidence of salt-losing congenital adrenal hyperplasia in the Alaskan Eskimo. *J Pediatr*, 1969. 75(3): p. 492-4.
100. Cutfield, W.S. and D. Webster, Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New Zealand. *J Pediatr*, 1995. 126(1): p. 118-21.
101. Baumgartner-Parzer, S.M., et al., Carrier frequency of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in a middle European population. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(2): p. 775-8.
102. Merke, D.P. and C.A. Camacho, Novel basic and clinical aspects of congenital adrenal hyperplasia. *Rev Endocr Metab Disord*, 2001. 2(3): p. 289-96.
103. Brosnan, P.G., et al., Effect of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1999. 153(12): p. 1272-8.

104. Perry, R., et al., Primary adrenal insufficiency in children: twenty years experience at the Sainte-Justine Hospital, Montreal. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(6): p. 3243-50.
105. Donaldson, M.D., et al., Presentation, acute illness, and learning difficulties in salt wasting 21-hydroxylase deficiency. *Arch Dis Child*, 1994. 70(3): p. 214-8.
106. Pang, S. and M.K. Shook, Current status of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Curr Opin Pediatr*, 1997. 9(4): p. 419-23.
107. American Academy of Pediatrics - Section on Endocrinology and Committee on Genetics, Technical report: congenital adrenal hyperplasia. Section on Endocrinology and Committee on Genetics. *Pediatrics*, 2000. 106(6): p. 1511-8.
108. Knudtzon, J., et al., Elevated 17-hydroxyprogesterone levels in premature infants. *Acta Paediatr Scand*, 1991. 80(1): p. 96-7.
109. Gatelais, F., et al., Effect of single and multiple courses of prenatal corticosteroids on 17-hydroxyprogesterone levels: implication for neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Res*, 2004. 56(5): p. 701-5.
110. Linder, N., et al., Longitudinal measurements of 17alpha-hydroxyprogesterone in premature infants during the first three months of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1999. 81(3): p. F175-8.
111. Huysman, M.W., et al., Adrenal function in sick very preterm infants. *Pediatr Res*, 2000. 48(5): p. 629-33.
112. Allen, D.B., et al., Improved precision of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia using weight-adjusted criteria for 17-hydroxyprogesterone levels. *J Pediatr*, 1997. 130(1): p. 128-33.
113. Cacciari, E., et al., Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child*, 1983. 58(10): p. 803-6.
114. Wong, T., et al., Identification of the steroids in neonatal plasma that interfere with 17 alpha-hydroxyprogesterone radioimmunoassays. *Clin Chem*, 1992. 38(9): p. 1830-7.
115. Van der Kamp, H.J., et al., Cutoff levels of 17-alpha-hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weight. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(7): p. 3904-7.
116. Morel, Y., et al., Aetiological diagnosis of male sex ambiguity: a collaborative study. *Eur J Pediatr*, 2002. 161(1): p. 49-59.
117. Lee, M.M., et al., Serum adrenal steroid concentrations in premature infants. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989. 69(6): p. 1133-6.
118. Hingre, R.V., et al., Adrenal steroidogenesis in very low birth weight preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994. 78(2): p. 266-70.

119. Doerr, H.G., et al., Adrenocortical steroids in small-for-gestational-age term infants during the early neonatal period. *Pediatr Res*, 1989. 25(2): p. 115-8.
120. Al Saedi, S., et al., Screening for congenital adrenal hyperplasia: the Delfia Screening Test overestimates serum 17-hydroxyprogesterone in preterm infants. *Pediatrics*, 1996. 97(1): p. 100-2.
121. Hughes, I.A., D. Riad-Fahmy, and K. Griffiths, Plasma 17OH-progesterone concentrations in newborn infants. *Arch Dis Child*, 1979. 54(5): p. 347-9.
122. Pass, K.A., et al., US newborn screening system guidelines II: follow-up of children, diagnosis, management, and evaluation. Statement of the Council of Regional Networks for Genetic Services (CORN). *J Pediatr*, 2000. 137(4 Suppl): p. S1-46.
123. Mizushima, Y., et al., Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. 2. Analysis of steroids with high-performance liquid chromatography for diagnosis of congenital adrenal hyperplasia. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi*, 1987. 63(2): p. 102-12.
124. Speiser, P.W., Improving neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(8): p. 3685-6.
125. Homma, K., et al., Elevated urine pregnanetriolone definitively establishes the diagnosis of classical 21-hydroxylase deficiency in term and preterm neonates. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(12): p. 6087-91.
126. Bodamer, O.A., G.F. Hoffmann, and M. Lindner, Expanded newborn screening in Europe 2007. *J Inherit Metab Dis*, 2007. 30(4): p. 439-44.

NOM : **LE GOFF**

PRENOM : **Eric**

Titre : Analyse du dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale et de l'hyperplasie congénitale des surrénales. Expérience Nantaise sur 8 années (2000 – 2007).

Résumé

L'hypothyroïdie congénitale et l'hyperplasie congénitale des surrénales sont des maladies endocriniennes graves, difficilement décelables cliniquement, avec un pronostic péjoratif si elles ne sont pas diagnostiquées et traitées précocement. Pour la première, les séquelles cérébrales sont majeures avec des facultés intellectuelles franchement altérées et pour la seconde, le pronostic vital peut être mis en jeu par un syndrome de perte de sel en période néonatale. Elles répondent tout à fait aux critères justifiant, en terme de santé publique, un dépistage de masse. En effet, il s'agit de pathologies graves pour lesquelles il existe un traitement capable de modifier le cours naturellement défavorable de ces maladies ainsi qu'un marqueur fiable et suffisamment sensible avec une possibilité de confirmation du diagnostic de façon certaine.

Ce travail décrit l'organisation du dépistage néonatal en France ainsi que les caractéristiques de ces 2 pathologies endocriniennes. L'efficacité de ces 2 dépistages a été étudiée en réalisant une étude rétrospective sur 8 années (1/01/2000 – 31/12/2007) dans les 4 départements couverts par l'ANDEMEGEN. Durant cette période, 255 224 nouveau-nés ont bénéficié du dépistage. Parmi eux, 217 avaient un test positif pour l'hypothyroïdie congénitale dont 75 cas étaient atteints de la maladie (incidence : 1/3403) et 314 avaient un test positif pour l'hyperplasie congénitale des surrénales dont 18 cas étaient atteints de la maladie (incidence : 1/14179). Le nombre de nouveau-nés faux positifs s'élevait à 142 pour l'hypothyroïdie congénitale et à 299 pour l'hyperplasie congénitale des surrénales, avec pour cette dernière population, un nombre particulièrement élevé de nouveau-nés prématurés (94%). Une stratégie de contrôle adaptée aux nouveau-nés prématurés doit donc être mise en place afin de diminuer le nombre de faux positifs.

Mots Clés :

Dépistage néonatal

Hypothyroïdie congénitale

Hyperplasie congénitale des surrénales