

DÉPISTER POUR DES ENFANTS EN BONNE SANTÉ



Guide pratique

pour les
professionnels
de santé

**Le dépistage
néonatal**



l'Assurance Maladie
sécurité sociale



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



Dans le cadre du programme national de dépistage néonatal systématique, vous êtes amené à pratiquer des prélèvements de sang chez des nouveau-nés. Ce prélèvement doit être réalisé dans les conditions optimales. Il doit s'accompagner d'une bonne information des parents. Pour vous aider à remplir cette mission et à répondre éventuellement aux interrogations spécifiques des parents, nous mettons à votre disposition ce guide pratique. Nous souhaitons qu'il vous soit utile.

Le Président de l'AFDPHE

sommaire

3	L'AFDPHE, QUI SOMMES-NOUS ?	10/11	LE PRÉLÈVEMENT SUR PAPIER	22/23	LA DRÉPANOCYTOSE (HbS)
4/5	LE BUT DU DÉPISTAGE NÉONATAL	12/13	AFFICHE DU PRÉLÈVEMENT	24	UNE MALADIE RÉCESSIVE AUTOSOMIQUE
6	INFORMER LES PARENTS	14/15	LA PHÉNYLCÉTONURIE (PCU)	25	DÉPISTER DES NOUVEAU-NÉS HÉTÉROZYGOTES
7	RECUEILLIR PAR ÉCRIT LE CONSENTEMENT DES PARENTS	16/17	L'HYPOTHYROÏDIE (HC)	26	LE CONSEIL GÉNÉTIQUE
8/9	ANNONCER AUX PARENTS UN RÉSULTAT SUSPECT	18/19	L'HYPERPLASIE CONGÉNITALE DES SURRÉNALES (HCS)	27	LE NOUVEAU-NÉ DE MÈRE PHÉNYLCÉTONURIQUE
		20/21	LA MUCOVISCIDOSE (CF)		





L'AFDPHE qui sommes-nous ?

L'ASSOCIATION FRANÇAISE POUR LE DÉPISTAGE ET LA PRÉVENTION DES HANDICAPS DE L'ENFANT

L'AFDPHE est une association loi 1901 créée en 1972 par des pédiatres. À l'origine de l'Association, un pari extraordinaire de quelques spécialistes : dépister chez tous les nouveau-nés certaines affections graves et très invalidantes et donner à l'enfant atteint,

dès la naissance, avant même l'apparition de tout symptôme, un traitement qui lui permettra d'échapper à son handicap.

Le premier dépistage a concerné la phénylcétonurie puis au vu de sa réussite a été étendu à d'autres pathologies :

l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie congénitale des surrénales, la mucoviscidose et la drépanocytose.

Depuis 1975, l'AFDPHE est chargée par le Ministère de la Santé et la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie d'organiser, de coordonner et de suivre la réalisation du programme de dépistage néonatal systématique sur tout le territoire national. Chaque année, le dépistage néonatal concerne plus de 800.000 nouveau-nés et est intégralement financé par l'Assurance Maladie.

sa mission :

Organiser le dépistage, du prélèvement à l'annonce du résultat, et être le garant d'une prise en charge efficace des malades repérés.

L'Association intervient donc dans les domaines suivants :

- validation de la méthodologie de chaque dosage : méthode, réactifs, définition des valeurs seuils et des critères de contrôle,
- vérification de la prise en charge des enfants dépistés,
- organisation de l'information aux familles et aux professionnels de santé,
- réflexion éthique et veille scientifique sur toutes les questions relatives au dépistage néonatal,
- animation du réseau de professionnels ayant en charge le dépistage,
- suivi au niveau national et élaboration de statistiques,
- relations avec les pouvoirs publics.

ses moyens :

L'AFDPHE fédère un réseau de professionnels qui assurent la totalité de l'action, du prélèvement au résultat.

Au niveau régional :

L'Association nationale coordonne l'action de 23 Associations Régionales.

Dans chaque région, l'Association Régionale anime un réseau de professionnels comprenant :

- les services d'accouchement publics ou privés où le prélèvement est pratiqué,
- les laboratoires qui réalisent les analyses,
- les médecins spécialistes hospitaliers et privés qui assurent la prise en charge et le suivi des malades repérés.

Le secrétariat de l'Association Régionale enregistre les données concernant les prélèvements reçus et les résultats des tests. Il s'assure que les malades sont bien pris en charge.

Au niveau national :

L'AFDPHE est garante de l'efficacité du programme national de dépistage. Elle :

- fournit les données épidémiologiques sur les maladies dépistées,
- est l'interlocutrice de la CNAMTS et du Ministère chargé de la Santé, pour les programmes de dépistage.

Son conseil d'administration est composé de représentants des différentes régions ; y participe également un représentant de l'Assurance Maladie.

L'Association a constitué, pour l'aider dans sa mission, un certain nombre de commissions spécialisées :

- commissions spécifiques aux pathologies dépistées,
- commission technique,
- commission éthique,
- commission information,
- commission informatique.

Le BUT du dépistage néonatal



Le dépistage consiste à repérer dans une population, en l'absence de tout risque individuel identifié, les personnes particulièrement exposées à développer une maladie.

Le dépistage néonatal consiste donc à effectuer un "tri" entre des nouveau-nés vraisemblablement indemnes et ceux pouvant être malades. Ce dépistage n'a d'intérêt que si le diagnostic précoce peut conduire à un traitement efficace pouvant modifier le cours de l'évolution de la maladie avant que n'apparaissent des lésions irréversibles. Il ne peut concerner que des maladies graves, repérables, traitables et ne peut a contrario s'appliquer à des maladies non traitables ou à des curiosités biochimiques sans conséquences.

DES NOTIONS ESSENTIELLES à connaître

Le marqueur, permettant de distinguer les nouveau-nés suspects de ceux normaux, doit être applicable à un grand nombre et utilisable au bon moment : ni trop tôt car les différences entre les deux groupes "normal" et "suspect" doivent être significatives, ni trop tard, c'est-à-dire avant l'apparition des signes cliniques.

Des erreurs de classement sont possibles mais exceptionnelles. Certains nouveau-nés testés sont considérés comme suspects alors qu'ils ne sont pas malades (faux positifs). À l'inverse, parmi ceux considérés comme indemnes, certains malades ne sont pas repérés (faux négatifs).

Le dépistage n'apporte pas un diagnostic de certitude. Si le test de dépistage oriente vers un malade potentiel, ce résultat doit être confirmé ou infirmé par des examens spécifiques.

Le dépistage peut être systématique chez tous les nouveau-nés ou **ciblé** et ne concerner que les nouveau-nés à risque.

COMMENT choisir LES MALADIES à dépister

Les critères retenus sont ceux définis en 1968 (critères de Wilson et Jungner), et confirmés en 1989 et en 1998.

La maladie est un problème de santé publique, a une fréquence minimale de l'ordre de 1/2.000, est connue, peut être repérée avant l'apparition de lésions irréversibles et diagnostiquée avec certitude, est sensible à un traitement efficace, voire à une prise en charge protocolée bénéfique.

Le marqueur doit être fiable (sensibilité et spécificité du test), à l'origine d'un minimum d'erreurs de classement (peu de faux négatifs, peu de faux positifs), facile à doser avec une technicité robuste et peu coûteuse.

Les parents doivent bénéficier d'une **information précise sur le programme** mis en place et accepter l'acte qui leur est proposé : dépister pour prendre en charge efficacement.

L'intérêt coût-bénéfice doit être démontré, non pas uniquement en terme financier mais sur le plan d'une utilité personnelle pour le malade.

Le financement du programme doit être acquis sur un long terme.

L'organisation doit être définie avec un accès identique au test et une efficacité comparable pour toute la population.

	PCU	HC	HCS	HbS	CF
fréquence	1/16.000	1/3.500	1/18.000	1/300 (Antilles, Guyane)*	1/4.000
manifestations (en l'absence de traitement)	retard mental	retard mental	deshydratation → décès	infections → décès	infections pulmonaires hypotrophie
traitement	régime	médicament	médicament	prise en charge, antibiothérapie	prise en charge nutritionnelle et respiratoire, antibiothérapie
marqueurs	Phénylalanine	TSH	17OHP	Hémoglobine S	TIR (+ ADN)

* En métropole : 1/800 en population ciblée, 1/2.400 en population générale.

LES MALADIES RETENUES

Elles sont **actuellement au nombre de cinq** : phénylcétonurie (PCU), hypothyroïdie congénitale (HC), hyperplasie congénitale des surrénales (HCS), drépanocytose (HbS) et mucoviscidose (CF).

La liste des maladies devant faire l'objet d'un dépistage néonatal en application de l'article R1131-21 du code de la Santé Publique est fixée par le ministre de la Santé après avis de l'Agence de Biomédecine (Arrêté du 22 janvier 2010) L'obligation d'information aux parents s'impose aux professionnels de maternité.

Une réflexion est en permanence menée par l'AFDPHE pour envisager de nouveaux dépistages en fonction de l'évolution des connaissances et des technologies.

UNE ORGANISATION SANS FAILLÉ

Ce programme implique la participation de nombreux professionnels de santé, que ceux-ci interviennent au début de la chaîne à la maternité, au moment de l'information des parents et/ou du prélèvement de sang chez le nouveau-né, ou plus tard lors de la prise en charge et du suivi médical, à long terme, des enfants malades.

Toutes les étapes doivent être définies avec précision comme les différents choix à faire, pour rendre parfaitement efficace le programme :

Ⓢ **le prélèvement**, sa technique, sa date, le moyen de l'identifier ;

Ⓢ **le marqueur**, son choix, la méthodologie utilisée pour le dosage, la valeur seuil retenue ;

Ⓢ **l'organigramme décisionnel** qui prend en compte, pour chaque maladie, les examens à effectuer sur le premier prélèvement, les contrôles à faire sur de nouveaux prélèvements, la décision de la mise en route du traitement qui doit être prise avec les parents...



Une telle organisation ne s'improvise pas :

- Ⓢ tous les nouveau-nés doivent avoir un **prélèvement de sang** ;
- Ⓢ tous les **laboratoires impliqués** dans la réalisation des tests doivent avoir les mêmes performances ;
- Ⓢ tous les nouveau-nés **considérés comme suspects** doivent être pris en charge par une équipe spécialisée ;
- Ⓢ tous les nouveau-nés **reconnus malades** doivent être traités et suivis par un médecin compétent ;
- Ⓢ tous les **médicaments** nécessaires au traitement doivent être disponibles ;
- Ⓢ tous les **frais** occasionnés par le programme doivent être assurés par un financement pérenne.

Le programme est piloté par l'AFDPHE. Elle travaille en étroite collaboration avec la CNAMTS qui en assure le financement, et avec le Ministère chargé de la Santé. L'exécution du programme n'est possible que grâce à l'implication de nombreux professionnels de santé, maillons successifs des différentes étapes de la chaîne.

INFORMER LES PARENTS



Vous allez pratiquer le test de dépistage néonatal systématique chez un nouveau-né.

Ses parents doivent absolument bénéficier d'une information sur l'objectif et la nature des actes que vous réalisez.

Mais les parents sont souvent différents ; ils n'ont pas tous les mêmes attentes en matière d'information. Certains souhaitent préserver leur quiétude et se contentent d'une information minimale. D'autres sont plus curieux et veulent en savoir davantage sur les maladies dépistées. D'autres ont des difficultés à comprendre les informations données. Il est essentiel d'ouvrir le dialogue avec les parents en tenant compte de toutes ces particularités. Ce dialogue doit avoir lieu avant de pratiquer le prélèvement.

QUELLES informations donner ?

Des INFORMATIONS de BASE

Délivrer aux parents une information claire, précise, synthétique, et surtout compréhensible.

Ne pas les affoler inutilement (les maladies recherchées sont rares).

Leur présenter les bénéfices que leur enfant pourra tirer d'un dépistage précoce si, par hasard, il était atteint d'une des maladies recherchées.

→ Remettre aux parents le dépliant **"3 jours, l'âge du dépistage"**.

Celui-ci leur permettra d'en savoir plus sur le programme national de dépistage et les maladies dépistées.

Dans l'idéal, il serait souhaitable de délivrer cette information en fin de grossesse.

QU'EST-IL important d'expliquer ?

Les MALADIES DÉPISTÉES

Le programme actuel dépiste cinq maladies : la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie, l'hyperplasie des surrénales, la mucoviscidose et, chez certains enfants à risque, la drépanocytose.

Leur fréquence est faible dans la population. Mais ces maladies sont très graves si elles ne sont pas traitées dès la naissance.

La RAISON des TESTS de DÉPISTAGE

L'objectif est de repérer très tôt les nouveau-nés atteints d'une des cinq maladies recherchées, avant qu'ils ne l'expriment. Un traitement précoce leur permettra de se développer normalement ; ils échapperont ainsi aux conséquences de la maladie.

Le programme de dépistage systématique concerne tous les nouveau-nés.

La PRATIQUE du PRÉLÈVEMENT

Le prélèvement consiste en une piqûre au talon avec dépôt des gouttes de sang sur la fiche nominative spécifique.

Par l'intermédiaire de l'Association Régionale qui gère le programme, ce prélèvement est transmis aux laboratoires régionaux qui participent au programme.

La COMMUNICATION des RÉSULTATS aux PARENTS

© Un résultat négatif des tests (99% des nouveau-nés), signifie que l'enfant n'est vraisemblablement pas atteint d'une des maladies recherchées. Les parents ne sont pas prévenus individuellement du résultat des tests mais ces résultats sont disponibles au secrétariat de l'Association Régionale.

© Si le résultat est anormal, les parents sont convoqués par le médecin spécialiste, le plus souvent dans les deux semaines qui suivent le prélèvement. Pour la mucoviscidose et la drépanocytose, le résultat est plus tardif et peut nécessiter un second prélèvement effectué de nouveau à la maternité.

POUR répondre aux questions posées

Vous disposez de ce guide pratique et du dépliant **"3 jours, l'âge du dépistage"** qui doit être remis aux parents. Si vous ne trouvez pas les réponses recherchées, vous pouvez vous adresser directement à l'Association Régionale de Dépistage dont l'adresse figure au dos du dépliant ou consulter le site internet de l'Association nationale :



Pour les questions plus générales sur d'autres maladies génétiques, vous disposez d'une structure nationale d'information ouverte aux professionnels de santé et au grand public : Orphanet, banque de données sur les maladies rares : <http://www.orpha.net>

recueillir par écrit le consentement des parents

Pour l'ensemble des dépistages hors mucoviscidose, un consentement tacite est donné par les familles pour réaliser les tests de dépistage.

Le dépistage de la mucoviscidose nécessite le consentement des parents, recueilli par écrit. Il est demandé à tous les parents avant le prélèvement. En effet, le test de dépistage ne se borne pas à doser un marqueur biochimique (la trypsine ou TIR). Ce dosage doit être complété chez les enfants ayant un taux élevé du marqueur, par la recherche de mutations du gène CFTR impliqué dans la mucoviscidose. Or pour faire un test génétique, l'article L.145-15 du code de la santé publique impose de recueillir le consentement écrit de la personne (ou des titulaires de l'autorité parentale).

Pourquoi recueillir le consentement de tous les parents ?

Pour diminuer l'inquiétude de certains d'entre eux. En effet, la trypsine n'est pas spécifique de la mucoviscidose : un nouveau-né sur 200 a une hypertrypsiniémie alors qu'un sur 4 000 a cette maladie.

Annoncer à un grand nombre de parents que le test fait suspecter chez leur enfant cette affection relativement bien connue du grand public, ne peut qu'engendrer une inquiétude importante.

En ajoutant, au dosage de la trypsine, la recherche des mutations, on affine la probabilité :

- ☞ l'enfant chez lequel on trouve deux mutations est atteint ;
- ☞ celui qui a une seule mutation est peut-être atteint ;
- ☞ celui qui n'en a aucune a une probabilité très faible d'avoir une mucoviscidose (1/350) et, seuls ceux qui avaient une TIR de départ particulièrement élevée auront un contrôle de TIR à J21.

Qui doit donner le consentement ?

Les deux parents doivent donner leur consentement. Mais en cas d'impossibilité, la signature d'un seul parent peut suffire.

Quand et où recueillir le consentement ?

Avant le prélèvement, sur le verso de la fiche où sera recueilli le sang.

L'information orale et la remise du dépliant "3 jours, l'âge du dépistage" doivent avoir lieu bien avant le prélèvement. Les parents auront ainsi le temps de lire le dépliant, de réfléchir et de décider s'ils veulent donner ou non leur consentement à un test génétique éventuel.

En pratique, l'information orale peut être donnée aux parents lors de la première visite du pédiatre et le dépliant remis alors.

Le recueil du consentement est fait, lui, au moment du prélèvement.

Qui va conserver le consentement ?

Le secrétariat régional de dépistage puisque ce consentement figure sur la fiche de prélèvement. S'il s'avère nécessaire, le test génétique sera effectué sous la responsabilité du président de l'Association Régionale qui vérifiera que les parents ont donné leur consentement au test.

Peut-on faire un prélèvement sans consentement écrit ?

Le consentement écrit n'est pas nécessaire pour doser les marqueurs biologiques. Bien informés, les parents doivent comprendre que le test génétique ne concerne que la mucoviscidose et ne sera réalisé que chez quelques nouveau-nés (un sur 200). Ils doivent bien faire la différence entre les tests de dépistage et le test génétique éventuel.

Mais, il est de leur droit de ne pas souhaiter faire un test génétique à leur enfant.

Fera-t-on alors le dépistage de la mucoviscidose ?

Oui, mais uniquement en dosant la trypsine. Si celle-ci est augmentée, le test génétique ne sera pas fait.

Les parents seront alors contactés par le Centre Régional de Dépistage et informés de la nécessité de poursuivre les examens, avec leur consentement.

Doit-on recueillir le refus des parents ?

Oui, également sur la fiche de prélèvement. Cela permettra au Centre Régional de Dépistage de personnaliser la demande du contrôle, si celui-ci s'avère nécessaire. La situation est en effet différente selon que le personnel de la maternité n'a pas recueilli le consentement par oubli ou par manque de temps ou parce que les parents ont refusé leur consentement au test génétique.

FAC-SIMILÉ du consentement

"Après avoir été informés, nous soussignons

(nom, prénom)..... mère,

(nom, prénom)..... père,

de l'enfant

(nom, prénom).....

né(e) le

autorisons ☐ n'autorisons pas ☐

les médecins responsables du dépistage néonatal à réaliser, si besoin, un test génétique pour le dépistage de la mucoviscidose."

Signatures des parents

ANNONCER aux parents un résultat suspect



Un RAPPEL

Les parents se souviennent toujours du moment et des conditions de l'annonce d'un diagnostic fait chez leur enfant. De même, ils risquent de ne pas oublier l'annonce d'un résultat suspect, même si leur enfant s'avère en définitive indemne.

L'annonce d'un résultat "suspect" tient compte des données suivantes :

- ☺ le test de dépistage ne donne pas un diagnostic de certitude. Il permet simplement de classer les nouveau-nés en : "enfants très probablement normaux" ou "enfants possiblement malades". Un résultat "suspect" doit donc être confirmé ou infirmé par des examens complémentaires spécifiques ;
- ☺ l'inquiétude des parents liée à cette annonce doit être réduite au maximum ;
- ☺ les informations données, à ce moment là, sont capitales. Elles ne seront jamais oubliées par les parents ; elles doivent donc être précises, tout en évitant un pessimisme exagéré ou un optimisme forcé ;
- ☺ l'annonce doit être faite par un médecin.

En PRATIQUE, selon le résultat du test de dépistage, trois situations peuvent être identifiées :

- d'emblée, l'enfant est considéré comme indemne. Les parents ne sont pas prévenus individuellement du résultat comme cela est précisé sur le dépliant "3 jours, l'âge du dépistage". C'est la situation la plus fréquente ;
- l'enfant n'est probablement pas atteint malgré un taux limite d'un des marqueurs étudiés. Néanmoins, par précaution, un test de contrôle sur sang séché est souhaitable ;
- en raison du résultat, la probabilité de la maladie est élevée. Il convient de convoquer l'enfant pour entreprendre les investigations complémentaires afin de confirmer ou d'infirmar le diagnostic.

Le CONTRÔLE sur PAPIER

Quand un contrôle sur un nouveau prélèvement de sang séché est souhaité, le prélèvement est habituellement demandé par courrier :

- la lettre envoyée par le secrétariat régional de dépistage doit être à la fois simple et explicite. Si les parents doivent comprendre l'intérêt de ce second prélèvement, ils ne doivent pas être inquiétés par cette demande ;
- le secrétariat s'assure du retour du prélèvement ; il le réclame si besoin ;
- si le prélèvement est demandé par l'intermédiaire d'un médecin, celui-ci doit s'assurer que le contrôle parvient bien au Centre de Dépistage.

Dans tous les cas, le dosage de contrôle est réalisé rapidement afin que les parents en aient connaissance dans les meilleurs délais.

Le résultat définitif est le plus souvent normal.

Si le résultat reste anormal, l'enfant est alors convoqué ; la procédure observée est identique à celle recommandée pour une convocation d'emblée.

La CONVOCATION de L'ENFANT

Devoir annoncer à des parents un résultat "suspect" chez leur enfant est toujours une tâche délicate. Celui-ci peut s'avérer non atteint par la suite.

Une situation idéale : le médecin de famille prévenu par le médecin référent du centre rencontre les parents ; il porte à leur connaissance la découverte faite chez l'enfant, en précise la signification, indique l'heure et la date de la consultation avec le spécialiste.

Un autre choix peut être fait : le médecin référent informe lui-même les parents ; mais l'annonce est alors souvent faite au téléphone et la réaction des parents peut être mal contrôlée.

Quelles que soient les circonstances :

- les paroles prononcées doivent être mesurées ;
- l'annonce doit être faite 24 heures au maximum avant le rendez-vous à la consultation spécialisée ;
- les informations doivent être simples et compréhensibles ;

C'est au cours de la consultation que seront données les informations sur la maladie en cause.

La CONSULTATION en MILIEU SPÉCIALISÉ

Cette consultation doit être faite par un médecin senior qui, par son expérience, rendra ce moment moins agressif psychologiquement. Lors de celle-ci sera précisé ce qu'il en est :

- du dépistage et de son résultat ;
- de la maladie évoquée ;
- des tests de certitude qui vont être pratiqués chez l'enfant.

Une fois le diagnostic acquis avec certitude, le spécialiste donnera des informations complémentaires sur :

- la clinique de la maladie ;
- sa prise en charge thérapeutique ;
- l'évolution attendue ;
- la surveillance proposée.

Il conviendra de susciter les questions des parents et d'y donner les réponses les mieux adaptées en tenant compte du stade où est révélée la maladie.

Si besoin, il convient d'envisager un accompagnement psychologique et social.

Les PARTICULARITÉS de la MUCOVISCIDOSE

L'étude de l'ADN vient compléter le dosage du marqueur "TIR". Elle a pour objectif d'augmenter la spécificité du test de dépistage et permet de reconnaître :

- certains nouveau-nés ayant une mucoviscidose soit parce qu'ils sont homozygotes, c'est-à-dire porteurs de deux mutations identiques, soit parce qu'ils sont hétérozygotes composites, c'est-à-dire porteurs de deux mutations différentes ;
- l'étude de l'ADN reconnaît aussi des hétérozygotes. Parmi eux, un nouveau-né sur sept à huit a, en réalité, une mucoviscidose, mais les mutations recherchées (en nombre limité) n'ont pas permis de mettre en évidence d'emblée la seconde mutation.

Quelle que soit la situation, l'annonce est délicate. Comme la majorité des parents, ceux-ci avaient consenti à l'étude moléculaire mais n'en avaient pas nécessairement compris la portée.

Il convient d'aider ces parents à assumer, tout à la fois, la maladie elle-même, qu'elle soit évidente ou simplement possible chez leur enfant, mais aussi le fait d'avoir transmis une mutation génétique à celui-ci.

Le médecin qui fait l'annonce est contraint d'aborder d'emblée la dimension génétique de la maladie. Il est important d'impliquer, très tôt, un généticien dans cette démarche.

ORGANIGRAMME PROPOSÉ

Résultat du test au laboratoire



Transmission du résultat au Secrétariat de l'Association Régionale



Recherche du nom du médecin traitant, pédiatre ou généraliste, sur la fiche de prélèvement (ou auprès de la maternité)



Contact du médecin référent par le Secrétariat, qui lui précise :

- l'identité du malade
- l'adresse de ses parents
- la maladie suspectée
- l'identité du médecin traitant



Contact du médecin traitant par le médecin référent pour l'informer et organiser avec lui l'appel aux parents.



Consultation spécialisée avec le médecin référent ou le spécialiste

Le Prélèvement sur PAPIER



*J3 : Après 72h de vie ou au moins 48h, en cas de sortie précoce de la maternité

FICHE DE PRÉLÈVEMENT modèle 2017

	CODE MATERNITÉ _____ ENFANT N-NE À RISQUE DE DRÉPANOCYTOSE : Oui ☐ Non ☐	N° NAISSANCE ANNUEL _____ VÉRIFICATION AUDITION ☐ N-né à risque de surdité. Si OUI, précisez : _____											
	NOM : (Patronyme déclaré à l'état civil) : _____ Prénom : _____ Sexe : M ☐ F ☐ Nom de naiss. de la mère : _____ Né(e) le : _____ à : _____ h _____ min Poids : _____ g Terme : _____ SA + _____ jours Maternité naissance : _____ Accouchement à domicile ☐ Si oui, Rang de naissance : _____ / _____ Grossesse multiple ☐ Si oui, Rang de naissance : _____ / _____	<table border="1"> <tr> <th colspan="2">1^{er} test</th> <th colspan="2">Re-test</th> </tr> <tr> <td>Date: _____</td> <td>Lieu: _____</td> <td>Date: _____</td> <td>Lieu: _____</td> </tr> <tr> <td> OEA ☐ PEA ☐ Normal À surveiller OD OG ☐ </td> <td> OEA ☐ PEA ☐ Normal À surveiller OD OG ☐ </td> <td> OEA ☐ PEA ☐ Normal À surveiller OD OG ☐ </td> <td> OEA ☐ PEA ☐ Normal À surveiller OD OG ☐ </td> </tr> </table>	1 ^{er} test		Re-test		Date: _____	Lieu: _____	Date: _____	Lieu: _____	OEA ☐ PEA ☐ Normal À surveiller OD OG ☐	OEA ☐ PEA ☐ Normal À surveiller OD OG ☐	OEA ☐ PEA ☐ Normal À surveiller OD OG ☐
1 ^{er} test		Re-test											
Date: _____	Lieu: _____	Date: _____	Lieu: _____										
OEA ☐ PEA ☐ Normal À surveiller OD OG ☐	OEA ☐ PEA ☐ Normal À surveiller OD OG ☐	OEA ☐ PEA ☐ Normal À surveiller OD OG ☐	OEA ☐ PEA ☐ Normal À surveiller OD OG ☐										
PRÉLÈVEMENT INITIAL ☐ 2 ^e PRÉLÈVEMENT ☐ Prélève le : _____ à : _____ h _____ min Nom Prélèveur : _____ Lieu prélèvement : Maternité ☐ Domicile ☐ Autre ☐ si autre Lieu / Code : _____ ☐ Transfusion globules rouges Date : _____	Rendez-vous le : _____ Lieu : _____ Avec : _____ Tél : _____ ☐ Le dépistage auditif n'a pas pu être réalisé car : _____												

Recommandations avant le prélèvement

- Remettre aux parents le dépliant "3 jours, l'âge du dépistage"
- Recueillir l'autorisation écrite des parents pour la réalisation éventuelle d'un test génétique. La signature doit être apposée au verso de la fiche de prélèvement.
- Apprécier le risque de drépanocytose en fonction de l'origine des parents. Et ne pas oublier de cocher la case « nné à risque de drépanocytose OUI ou NON »
→ voir "Ce que vous devez savoir sur la drépanocytose"

- Remplir obligatoirement les 6 taches, même en l'absence de risque de drépanocytose
- Faire de "belles taches" : ni trop ni trop peu

Faire une tache de sang est certainement un geste simple. Le recueil de sang sur papier doit être cependant réalisé avec rigueur car la quantité de sang recueillie va permettre de quantifier le marqueur que l'on utilise (par exemple la phénylalanine pour la PCU) et de déterminer si le sujet est normal ou suspect selon que la valeur trouvée est inférieure ou supérieure à la valeur du seuil retenu.

Si la "tache" est épaisse (surchargée), la valeur trouvée est plus élevée que réellement et on pourrait classer le nouveau-né comme suspect alors qu'il est normal (faux positif).

Si la "tache" est légère, on peut avoir une valeur basse qui conduirait à classer l'enfant comme normal alors qu'il s'agit d'un nouveau-né malade (faux négatif).

La quantité de sang déposé sur le papier filtre servant au recueil a été calculée. Une pastille de sang séché ayant un diamètre de 6 mm contient 10 µl de sang. Le dosage de l'analyte repose sur cette donnée qui permet de traduire le signal de la réaction biochimique en une valeur quantifiée précise.

PARENTS Adresse des parents : _____ CP : _____ Ville : _____ Tél (1) : _____ Tél (2) : _____ Email : _____ Médecin déclaré CPAM : _____ Ville : _____ CONSENTEMENT PARENTAL MUCOVISCIDOSE Après avoir été informés, nous soussignés, (noms, prénoms): Mère ☐ Père ☐ de l'enfant : _____ Né(e) le (date de naissance de l'enfant): _____ Autorisons ☐ N'autorisons pas ☐ les médecins responsables du dépistage à réaliser, si nécessaire, un test génétique pour le dépistage de la mucoviscidose. Fait le : _____ Signature(s) obligatoire(s) : _____	INFORMATIONS MÉDICALES ☐ Perfusion d'acides aminés ☐ Surcharge iodée Autres facteurs de risque Précisez : _____ Pour Drépanocytose (si connu) : Type Hb _____ Mère _____ Père _____ 170000001 AFDPE - 38 rue Cauchy - 75015 PARIS Tél. : 01 53 78 12 82 Carte réservée AR	PerkinElmer Z26 LOT 105616 / 316449 2019-09-30
--	---	--

INFORMER LES PARENTS

Avant tout prélèvement, la mère et le père doivent être informés des examens qui vont être réalisés chez leur enfant. Pour cela, utilisez le dépliant :

→ **"3 jours, l'âge du dépistage"**

Bien informés, les parents comprendront mieux l'utilité de ce dépistage réalisé chez tous les nouveau-nés.

Vous aurez peut-être à répondre à des questions. Vous trouverez leurs réponses dans cette brochure.

AVANT DE PRÉLÈVER

Recueillir le consentement écrit des parents pour le test génétique éventuel, au verso de la fiche.

→ voir **"Recueillir par écrit le consentement des parents"**

Identifier nominalement la fiche en remplissant soigneusement toutes les rubriques. Toutes les données sont importantes pour le repérage du nouveau-né suspect et l'interprétation des divers tests.

NB : Cette identification doit être réalisée au moment du prélèvement, en présence de l'enfant et de façon individuelle (en salle de prélèvement ou au lit de l'enfant).

Placer le bébé en position ventrale ou lui donner un biberon d'eau sucrée ; cela minimise la petite douleur occasionnée par la piqûre.

RÉALISER LE PRÉLÈVEMENT

Désinfecter le talon et bien le sécher avant le prélèvement.

Piquer sur une des faces latérales du talon avec une lancette à pointe courte.

NB : la pointe du talon ne doit pas être utilisée ; le tissu cutané y est peu épais d'où le risque de lésion du calcanéum. On peut utiliser des piqueurs automatiques spécifiques au dépistage, qui offrent plus de sécurité pour le personnel et fournissent un prélèvement de sang adapté.

Presser la cheville avec la main pour faciliter l'écoulement du sang.

Déposer en une fois une goutte de sang (et une seule) dans chaque rond. La goutte doit être assez importante pour remplir d'emblée tout le rond imprimé et l'imprégner recto-verso.

NB : le dépôt en plusieurs fois n'est pas recommandé. Il est source de surcharge en sang.

Sécher les taches de sang en plaçant la fiche en position horizontale, mais :

- ne pas poser plusieurs fiches les unes sur les autres,
- ne pas mettre la fiche sur un radiateur ou au soleil (dénaturation du sang et élution secondaire impossible).

ACHEMINER LE TEST VERS LE SÉCRÉTARIAT RÉGIONAL

Le prélèvement doit être adressé quotidiennement à l'Association Régionale à l'aide d'une enveloppe spécifique, pré-oblitérée (les frais d'envois sont à la charge de l'Association).

Si plusieurs prélèvements sont mis dans une enveloppe, ne pas superposer les taches.

Attention :

Éviter les contaminations extérieures :

- le prélèvement peut être souillé par des produits extérieurs ou le contact de la main : travailler proprement pour un prélèvement propre.
- si plusieurs prélèvements sont envoyés dans la même enveloppe, les disposer "tête-bêche" pour éviter une superposition des taches.
- ne pas mettre dans un sachet plastique (rétention de l'humidité)

Ces recommandations sont particulièrement importantes pour la biologie moléculaire.

DES RÉPONSES À VOS QUESTIONS

☀ Peut-on minimiser la douleur du bébé lors du prélèvement ?

L'acte est certainement légèrement douloureux. On augmente la quiétude de l'enfant en utilisant la position ventrale ou en lui proposant à téter une solution d'eau sucrée.

Les pommades (type EMLA®) sont apparues inefficaces pour prévenir la douleur de la piqûre au talon.

☀ Peut-on utiliser un prélèvement par ponction veineuse ?

Il n'y a pas de différence notable entre un prélèvement veineux et capillaire et cela ne nécessite pas, en l'état actuel des performances du dépistage, de définir un seuil particulier pour les prélèvements veineux. En revanche, il y a un risque que la tache de sang sur le buvard soit plus épaisse avec un prélèvement veineux. Un buvard « surchargé » avec des taches trop épaisses peut occasionner un prélèvement de contrôle inutile.

La technique recommandée et utilisée partout dans le monde est le prélèvement capillaire au talon.

☀ Doit-on chez le prématuré respecter la règle du prélèvement à J3 ?

Cela est préférable car :

- les enfants atteints ont le plus souvent des résultats franchement anormaux malgré leur prématurité ;
- le risque le plus courant est un faux-positif, préférable à un faux-négatif ;
- l'oubli d'un prélèvement à réaliser plus tardivement est fréquent.

La proposition la plus correcte est :

- un prélèvement systématique à J3 (72h de vie) ;
- un prélèvement systématique de contrôle à la sortie du service de néonatalogie.

J3* Le jour du néonatal

1



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".

2

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.**

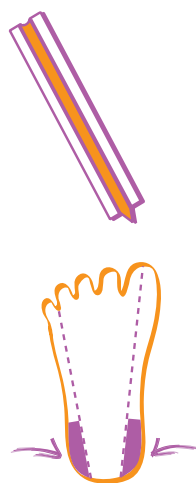
IMPORTANT :
N'OUBLIEZ PAS DE RECUEILLIR LE CONSENTEMENT ÉCRIT DES PARENTS POUR LE TEST GÉNÉTIQUE ÉVENTUEL.

5

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



6



Pour la piqûre :

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

7

Laissez la spontanément en une fois de dépôts sur une imprégnation verso. Il est possible de réaliser plusieurs prélèvements sans que cela puisse vous poser de problème. n'oubliez pas de réaliser plusieurs prélèvements nous pouvons vous aider à réaliser le premier résultat. convoquer le

Le dépistage

***J3 : Après 72h de vie ou au moins 48h, en cas de sortie précoce de la maternité**



N-Né À RISQUE DE DRÉPANOCYTOSE

Oui



Non



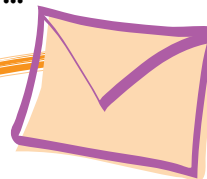
3

Le dépistage de la drépanocytose n'est réalisé que chez les enfants à risque. (voir la drépanocytose dans le guide professionnel). Remplissez tous les ronds mais n'oubliez pas de cocher la case « À risque de Drépanocytose : Oui / Non »

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

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...



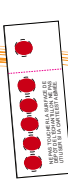
8

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.

goutte se former lentement, et déposez-la dans le cercle (pas successifs) pour obtenir une tache identique recto-verso parfois nécessaire de plusieurs piqûres. Cela paraît exagéré, mais c'est ce que nous allons faire pour avoir les meilleurs dosages et que vous n'avez pas à vérifier un résultat suspect avant de voir le bébé.

RECTO

VERSO



BIEN

MAUVAIS

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

Ce que vous devez savoir sur la PHÉNYLCÉTONURIE (PCU)

Qu'est-ce que la Phénylcétonurie ?

L'élément dominant de la phénylcétonurie (PCU) est le retard psychomoteur qui s'installe progressivement dans les premiers mois de la vie postnatale et va, d'un nouveau-né "normal", faire un grand encéphalopathe, en l'absence d'un traitement.

Cette maladie est liée à une **anomalie du métabolisme de la phénylalanine**, un des acides aminés essentiels, présent dans la majorité des protéines animales et (à moindre degré) végétales.

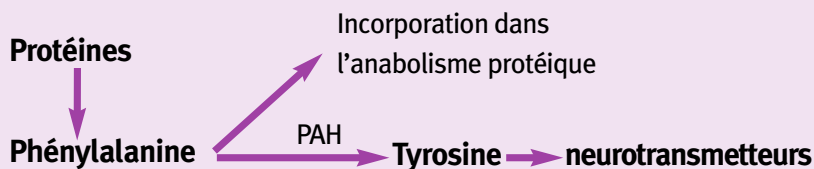
Normalement, la phénylalanine libérée des protéines est soit transformée en tyrosine (précurseur de neuro-transmetteurs) sous l'action d'une enzyme hépatique, la phénylalanine hydroxylase (PAH), soit réutilisée pour la synthèse des protéines endogènes.

LES CONSÉQUENCES DU DÉFICIT EN ENZYME PAH SONT :

- Ⓢ une hyperphénylalanémie (taux de phénylalanine supérieur à 20 mg/100 ml dans le sang au lieu de 1,5 à 2 mg/100 ml) qui est utilisée comme marqueur dans le dépistage néonatal par le test de Guthrie. Cette hyperphénylalaninémie entraîne un trouble du développement mental ;
- Ⓢ un déficit relatif en tyrosine dont la marque la plus visible est la décoloration des phanères (notamment des cheveux) avec une carence relative en neurotransmetteurs monoaminergiques (Dopamine et Sérotonine) qui jouent un rôle capital dans le fonctionnement des cellules cérébrales.

NB : 1 mg/100 ml = 60 µmol/l

Métabolisme normal



Dans la PCU, l'enzyme PAH est déficiente d'où l'accumulation de la phénylalanine dans le sang et la diminution de la tyrosine qui devient alors un acide aminé indispensable.



LA PCU EST-ELLE une maladie génétique ?

OUI

La PCU est une maladie génétique récessive autosomique qui s'exprime chez l'enfant homozygote et peut survenir chez un autre enfant du couple avec une probabilité de 1/4.

→ voir *"la transmission récessive autosomique"*

QUELLE EST LA fréquence de LA PCU ?

Rare

La phénylcétonurie touche en moyenne un nouveau-né sur 16.000 en France ; avec une incidence plus faible Outre-Mer.

COMMENT repérer L'ENFANT PCU ?

Par le TEST de GUTHRIE

L'enfant phénylcétonurique ne présente à la naissance aucun signe clinique décelable.

Pour être efficace, il faut repérer les enfants atteints avant qu'ils ne développent la maladie.

Le test de dépistage permet de mettre en évidence une hyperphénylalaninémie. Il est réalisé au quatrième jour de vie (j3) à partir de gouttes de sang recueillies sur un papier buvard. Il permet d'identifier les enfants suspects : phénylalaninémie supérieure à 3 mg/100 ml.

NB : Une hyperphénylalaninémie peut avoir d'autres causes que la PCU : être transitoire par simple immaturité hépatique ; modérée et permanente sans nécessité de traitement, ou secondaire à d'autres pathologies.

COMMENT traiter un enfant PCU ?

Par un RÉGIME SPÉCIAL

Le traitement repose sur une diététique appropriée dans le but de diminuer la phénylalaninémie en réduisant son apport alimentaire. La finalité du régime est d'obtenir et de maintenir le taux de phénylalanine sanguine entre 3 et 5 mg/100 ml.

Plusieurs impératifs sont à prendre en considération pour le régime :

- ☉ la phénylalanine est un acide aminé indispensable. Il faut donc assurer un apport quotidien suffisant mais non excessif, chiffré à 200 mg / jour au minimum ;
- ☉ les apports alimentaires de ce régime "pauvre" en phénylalanine doivent maintenir un équilibre nutritionnel normal pour obtenir une croissance normale ;
- ☉ la tolérance individuelle à l'apport en phénylalanine est variable d'un enfant phénylcétonurique à l'autre. Le régime doit donc être adapté à chaque cas ;
- ☉ l'équilibre de la phénylalaninémie doit être strictement surveillé pour éviter des taux trop élevés comme trop bas. Des tests de Guthrie doivent donc être réalisés régulièrement (au minimum tous les quinze jours) ;

La prescription du régime doit impérativement être faite par un pédiatre spécialiste de la PCU et un diététicien qui en règlent avec les parents les modalités d'application.

quel régime ?

TROIS TYPES D'ALIMENTS :

- ☉ **les aliments naturels interdits** car trop riches en phénylalanine (viandes, charcuteries, œufs, lait, fromages, poissons...) ;
- ☉ **les aliments naturels librement permis** car ne contenant pas de phénylalanine (sucre, graisses) ;
- ☉ **les aliments autorisés sur prescription médicale** qui sont de deux ordres :
 - **des aliments de régime :**
 - mélanges d'acides aminés sans phénylalanine dont l'association à d'autres nutriments (oligo-éléments, vitamines...) en fait des produits équilibrés. Ils sont la base de l'apport nutritionnel notamment aminé.
 - aliments hypoprotidiques industriels ; ce sont des produits industriellement appauvris en protéines : semoule, pâtes, lait, biscuits, chocolat, œufs... Leur consommation est assez libre car ils contiennent peu de phénylalanine.
 - **des aliments naturels** qui seront prescrits en quantités strictement limitées et qui assurent l'apport quotidien utile en phénylalanine.

Pour faciliter l'application du régime au quotidien, on se base sur des équivalences pondérales ou "parts" d'aliments représentant toujours 20 mg de phénylalanine. Les aliments naturels sont ainsi faciles à utiliser et permettent de diversifier le régime. Les parents peuvent maîtriser le régime et composer des "menus" appétissants et diversifiés.

En pratique, le régime comprend toujours et chaque jour :

- ☉ un mélange sans phénylalanine qui apporte l'essentiel des nutriments azotés ;
- ☉ des aliments naturels qui apportent la phénylalanine ;
- ☉ des aliments de confort hypoprotidiques qui autorisent une diversification des menus.

combien de temps prescrire le régime ?

LE RÉGIME DOIT ÊTRE SUIVI TOUTE LA VIE DURANT.

L'excès de phénylalanine entraîne une toxicité cérébrale qui altère le développement du cerveau pendant les premières années de vie. On estime qu'un régime strict doit être observé jusqu'à l'âge de 12 ans pour permettre un développement cérébral optimal.

Après cet âge, des taux élevés de phénylalanine vont entraîner des anomalies de comportement et des fonctions exécutives (impatience, énervement, troubles de la concentration, troubles de la mémoire, difficulté à faire plusieurs choses en même temps...) voire des troubles neurologiques sévères chez certains patients. C'est pourquoi le contrôle des taux de phénylalanine doit être poursuivi toute la vie durant. Le niveau de contrôle métabolique recommandé est plus sévère qu'auparavant et nécessite de maintenir une prise quotidienne de substituts d'acides aminés en plus de la limitation des aliments riches en protéines (notamment viande, poisson, œufs).

comment vivra un enfant PCU à l'âge adulte ?

NORMALEMENT

L'adulte PCU vivra normalement tant sur le plan physique que social et affectif. Il aura une activité normale. Rien ne le distinguera de la personne n'ayant pas une phénylcétonurie.

un adulte PCU peut-il avoir des enfants normaux ?

OUI, MAIS

La personne PCU aura nécessairement des enfants hétérozygotes mais ceux-ci ne seront PCU que si son conjoint est lui-même hétérozygote, probabilité qui est faible. Dans ce cas, le nouveau-né phénylcétonurique sera repéré après sa naissance et traité, comme son parent.

→ voir "la transmission récessive autosomique"

Attention : quand une future mère a une phénylcétonurie, l'hyperphénylalaninémie maternelle est toxique pour le fœtus dont le développement sera anormal en raison d'une embryofœtopathie sévère. Pour avoir un enfant normal, la jeune femme PCU doit reprendre son régime quelques mois avant de concevoir un enfant et le suivre pendant toute sa grossesse. Les parents doivent être informés de ce risque. La même information doit être donnée à l'adolescente PCU au moment de la puberté.

→ voir "le nouveau-né de mère PCU"

une PCU peut-elle être méconnue chez une femme ?

OUI

Certaines femmes n'ont pas eu le test de dépistage à la naissance et peuvent avoir une hyperphénylalaninémie sans le savoir. Ce sont en général : les femmes de plus de 35 ans nées en France et les femmes nées à l'étranger. Elles n'ont pas nécessairement un retard mental sévère. Elles peuvent avoir déjà eu un enfant malformé (microcéphalie, cardiopathie congénitale, retard mental, RCIU). Un test de Guthrie permet de les reconnaître.

Certaines peuvent aussi avoir oublié qu'elles étaient phénylcétonuriques. Un interrogatoire soigneux peut révéler cette situation à risque.

Ce que vous devez savoir sur l'hypothyroïdie congénitale (HC)

Qu'est-ce que l'hypothyroïdie congénitale ?

Le terme d'hypothyroïdie indique une sécrétion insuffisante de l'hormone thyroïdienne (ou l-thyroxine) par la glande thyroïde.

Le terme de congénital indique que l'enfant naît avec son hypothyroïdie à la différence des formes plus tardives liées à des troubles immunitaires.

Cette hypothyroïdie congénitale (HC) entraîne une ostéodystrophie avec retard de croissance et nanisme sévère et un retard de développement cérébral avec une déficience souvent profonde. D'autres signes sont classiques : ictère néonatal prolongé, constipation, hypothermie, macroglossie, infiltration cutanée (myxœdème), cheveux fins et cassants. Dans certaines formes, il peut y avoir un goitre.

Tous ces signes ne sont pas habituellement présents à la naissance mais vont apparaître progressivement dans les semaines ou les mois qui suivent.

IL EXISTE TROIS FORMES D'HC

☉ **L'hypothyroïdie par trouble de la synthèse de l'hormone thyroïdienne.** Plusieurs types de troubles ont été identifiés, allant de l'anomalie de la captation de l'iode jusqu'à la fabrication du produit fini, la l-thyroxine.

Dans les troubles de l'hormonosynthèse, la glande thyroïde est présente ; elle se trouve en place normale et est bien visible à la scintigraphie à l'iode.

Elle s'accompagne volontiers d'un goitre, parfois néonatal, lié à une hypertrophie du tissu thyroïdien qui essaie de compenser le déficit en l-thyroxine.

NB : Plus récemment, ont été décrites des formes liées à des anomalies des récepteurs tissulaires, exceptionnelles.

☉ **L'hypothyroïdie malformative** est la plus fréquente. Elle est liée à une anomalie de mise en place de la glande thyroïde qui, pendant la gestation, migre normalement de la base de la langue à la base du cou (au dessus de la fourchette sternale) ; pour des causes non identifiées, cette migration ne se fait pas ou s'interrompt. Il peut s'agir :

- soit d'une **athyréose** : absence de tissu thyroïdien décelable ;
- soit d'une **ectopie** : thyroïde en position anatomique anormale et souvent malformée.

Les hypothyroïdies malformatives, non héréditaires, sont les plus fréquentes (60 à 70 % des cas environ) avec une prédilection pour les ectopies (2 cas sur 3) et une atteinte plus fréquente du sexe féminin (2 filles pour 1 garçon).

Elles peuvent s'accompagner d'autres malformations (notamment cardiaques).

☉ **L'hypothyroïdie dite centrale** est secondaire à une anomalie de la commande hypophysaire. Les observations en sont rares. Le tableau clinique est beaucoup plus large (hypoglycémie, insuffisance surrénalienne) et l'hypothyroïdie apparaît souvent comme contingente. Elle n'est pas repérée par le dosage de la TSH.

L'HC EST-ELLE une maladie génétique ?

Très RAREMENT

Seule l'hypothyroïdie congénitale par trouble de la synthèse de l'hormone thyroïdienne est récessive autosomique : des frères et sœurs peuvent être atteints alors que les parents sont cliniquement indemnes.

Cependant, quelques cas d'hypothyroïdie malformative peuvent être familiaux et évoquent une transmission dominante autosomique à pénétrance incomplète.

COMMENT repérer L'enfant HC ?

Par le DOSAGE de la TSH

Le dépistage néonatal systématique permet de "trier les enfants normaux et les enfants suspects" en utilisant comme marqueur la TSH (Thyroïde Stimulating Hormone) qui est augmentée chez ces derniers.

En cas d'insuffisance de sécrétion d'hormone thyroïdienne, la commande hypophysaire va "s'emballer" et produire une quantité exagérée de TSH qu'il est facile de doser dans une goutte de sang séché.

Attention :

L'élévation de la TSH ne signifie pas que le nouveau-né a obligatoirement une hypothyroïdie congénitale.

Le dépistage ne fournit qu'une indication. Il faudra confirmer ou infirmer le diagnostic par des examens complémentaires (dosage sanguin en macrométhode de TSH, T₄ totale et libre, T₃, scintigraphie thyroïdienne...). En effet, il existe des formes transitoires d'hypothyroïdie liées à la prise de médicaments par la mère (notamment d'iode), ou secondaires à des anticorps transmis *in utero*.

COMMENT traiter un enfant HC ?

Par de la L-THYROXINE

Le traitement est relativement facile. Il repose sur la prescription quotidienne de L-thyroxine par voie orale. Pour le jeune enfant, on dispose d'une forme goutte (1 goutte = 5 µg) très pratique. Chez le grand enfant et l'adolescent, les comprimés sont plus maniables.

Les besoins substitutifs en L-thyroxine varient selon les enfants et sont fonction de l'étiologie, du poids, de l'âge. Les doses sont ajustées selon les résultats des dosages hormonaux de contrôle (TSH et T₄...), pratiqués régulièrement : plus fréquemment chez le bébé (1 tous les 15 jours ou tous les mois) que chez l'enfant (1 par trimestre).

Sur le plan pratique, les gouttes doivent être données dans un peu d'eau ou de lait, avant le biberon (de préférence le matin, ce qui évite tout oubli). Si l'enfant a des régurgitations, il n'est pas nécessaire de redonner une nouvelle dose de thyroxine en raison du risque de surdosage plus grave que le sous-dosage.

QUELLE EST LA durée du traitement ?

TOUTE la VIE

Le traitement sera prescrit à vie.

Lorsqu'elle sera enceinte, la femme hypothyroïdienne sera suivie très rigoureusement pendant toute sa grossesse sur le plan thyroïdien.

QUEL EST L'avenir d'un enfant HC ?

NORMAL

Bébé normal, il va se développer normalement et harmonieusement pour devenir un enfant puis un adolescent normal. Il aura une scolarité normale.

Il deviendra par la suite un adulte normal, parfaitement intégré socialement et professionnellement et pourra avoir des enfants. Son avenir dépend très étroitement du suivi mis en place qui, en définitive, est peu contraignant.



Ce que vous devez savoir sur L'hyperplasie congénitale des Surré

l'hyperplasie des surrénales ?

Qu'est-ce que

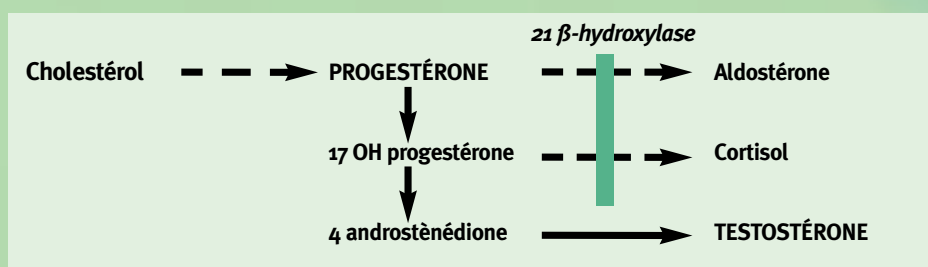
L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) est un trouble génétique du fonctionnement des glandes surrénales.

Ces glandes surrénales secrètent des hormones très importantes :

- ⌚ l'aldostérone impliquée dans la régulation des mouvements ioniques ;
- ⌚ le cortisol, glucocorticoïde intervenant dans le métabolisme glucidique, la croissance osseuse et la gestion du stress ;
- ⌚ les androgènes ou hormones mâles.

La forme la plus fréquente est liée au déficit enzymatique en 21 β -hydroxylase

- ⌚ à l'origine d'un défaut de synthèse du cortisol et de l'aldostérone
- ⌚ et qui entraîne de façon indirecte une production exagérée de la testostérone.



Cela se traduit par :

- ⌚ un trouble du métabolisme hydrosalé et glucidique : hyponatrémie, hyperkaliémie, tendance à l'hypoglycémie ;
- ⌚ une virilisation anténatale des filles dont les organes génitaux externes (OGE) sont plus ou moins masculinisés (allant de la simple hypertrophie clitoridienne à un aspect masculin, scrotal et pénien).

SES MANIFESTATIONS CLINIQUES

- ⌚ Dans la forme classique, le syndrome de perte de sel s'installe dans la première semaine de vie avec vomissements et déshydratation conduisant à un collapsus voire à un décès rapide. Chez la fille, l'attention peut être attirée dès la naissance par des malformations des OGE, alors que chez le garçon les OGE sont normaux. En cas de cryptorchidie bilatérale, ne pas déclarer le sexe d'un garçon avant d'avoir fait une échographie pelvienne.
- ⌚ Il existe une forme virilisante pure (sans perte de sel) à l'origine d'une puberté précoce chez le garçon (pilosité pubienne et macrogénitosomie) et d'un tableau de pseudohermaphrodisme féminin chez la fille : chez celle-ci, le sexe chromosomique est 46,XX avec des organes génitaux internes normaux (utérus et ovaires) et des OGE masculinisés (sans testicule).
- ⌚ Dans les deux formes, la croissance osseuse est accélérée : grands dans l'enfance, les enfants atteints seront finalement des adultes petits, en raison de la soudure prématurée des cartilages de conjugaison.

NALES (HCS)

L'HCS EST-ELLE une maladie génétique ?

OUI

L'HCS est une maladie récessive autosomique qui s'exprime chez la personne homozygote pour deux gènes mutés, chaque gène étant hérité d'un des deux parents, eux-mêmes hétérozygotes. Des frères et sœurs peuvent être atteints avec une probabilité de 1/4.

Un conseil génétique doit être proposé aux parents d'un enfant HCS. Un diagnostic prénatal est disponible.

Un traitement maternel par corticoïdes peut être proposé pendant la grossesse suivante pour éviter la virilisation des OGE d'une sœur atteinte.

L'HCS EST-ELLE une maladie fréquente ?

NON

Globalement elle est rare : environ 1 cas sur 18.000 naissances avec quelques variations régionales (elle est relativement fréquente à l'île de la Réunion : 1/5.600).

COMMENT repérer L'ENFANT HCS ?

Par DOSAGE de la 17OHP

Le dosage de la 17OH progestérone peut être fait à partir d'une goutte de sang séché recueillie en période néonatale. Une élévation du taux de 17OHP au-delà des seuils définis permet de trier les nouveau-nés suspectés d'HCS et ceux considérés d'emblée comme normaux. Des examens biologiques spécifiques permettent de confirmer ou d'infirmer le diagnostic suspecté sur le test de dépistage :

- perturbation du ionogramme sanguin : hyponatrémie, hyperkaliémie ;
- anomalies endocriniennes : élévation du taux sanguin de la 17OH progestérone (élément essentiel) et des androgènes dont la testostérone ;

- dans les formes avec perte de sel, l'élévation de la rénine est difficile à interpréter en période néonatale (effet natriurétique de la 17OHP).

NB : ☺ *un taux élevé de 17OHP est fréquemment retrouvé chez le prématuré ; cette élévation physiologique disparaît dans les semaines qui suivent la naissance. Il est conseillé de vérifier le taux de 17OHP avant la sortie de l'enfant ;*

☺ *faire le diagnostic d'HCS est une urgence car la déshydratation peut s'installer brutalement ; les examens spécifiques doivent être faits dans les 24 à 48 heures qui suivent le résultat du test.*

Dès la naissance, le diagnostic peut-être suspecté cliniquement chez une fille ayant une virilisation des OGE. Au moindre doute, la déclaration à l'état civil du sexe doit être différée pour préserver son avenir et le choix du prénom doit tenir compte de cette incertitude.

COMMENT traiter une HCS ?

Par un TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF à VIE

Il faut prescrire à l'enfant les deux hormones déficitaires. La normalisation des taux hormonaux permet par ailleurs de freiner l'hyperfonctionnement hypophysaire.

L'hydrocortisone (glucocorticoïde) et la fludrocortisone (minéralocorticoïde) sont données quotidiennement en deux ou trois prises, avec des doses adaptées à chaque enfant, en fonction des données du contrôle biologique (17OHP, testostérone, rénine...) et des données morphométriques (essentiellement la croissance staturale).

Le traitement doit être renforcé lors des épisodes infectieux.

Ce traitement doit être poursuivi à vie.

QUE devient L'ENFANT HCS ?

Un ADULTE NORMAL

Avec un traitement bien adapté et bien suivi, l'enfant se développe normalement. Sa croissance est normale. La puberté se fait normalement. Il aura un développement intellectuel normal ainsi qu'une vie sociale et affective normale.

Quel que soit son sexe, l'adulte HCS peut avoir des enfants.

QUELLE conduite chez une fille AYANT une ANOMALIE GÉNITALE ?

Une intervention chirurgicale sera proposée dans la première année de vie avec une orientation féminine, (le sexe génétique étant féminin comme les organes génitaux internes).

Ce que vous devez savoir sur la mucoviscidose (CF)

la mucoviscidose

Qu'est-ce que

La mucoviscidose est une maladie génétique polyviscérale qui atteint en particulier les poumons et le pancréas exocrine.

Cette maladie est liée à une anomalie de la protéine CFTR* assurant le transport du chlore à travers la membrane apicale des cellules épithéliales (bronches, canaux pancréatiques et hépatiques mais aussi canaux déférents, glandes sudoripares...).

Normalement, la protéine CFTR fait partie du système des canaux qui est à l'origine de l'équilibre hydro-électrolytique idéal de part et d'autre de la membrane cellulaire. Ce système permet une bonne hydratation et confère des propriétés visco-élastiques particulières aux sécrétions muqueuses afin qu'elles assurent leurs fonctions :

- ☉ au niveau des glandes sudoripares où la perte de sel est normalement limitée (concentration de chlore inférieure à 40 meq/l de sueur et 30 meq/l pour le nourrisson) ;
- ☉ au niveau des bronches où le film continu de sécrétion bronchique, animé par les battements des cils vibratiles, ramène en permanence vers l'extérieur les impuretés inhalées avec l'air inspiré et joue ainsi un rôle d'épuration ;

Le défaut de fonctionnement de la protéine CFTR a pour conséquence une viscosité excessive des sécrétions muqueuses :

- ☉ au niveau de l'arbre respiratoire, l'obstruction des petites bronches gêne la ventilation et facilite les infections, en particulier par certaines bactéries comme l'hémophilus influenzae, le staphylocoque doré, le pyocyanique. La destruction de l'armature des parois bronchiques aboutit à des dilatations diffuses des bronches avec suppurations broncho-pulmonaires. La maladie entraîne une insuffisance respiratoire progressive, cause essentielle du décès. Au niveau de l'arbre respiratoire supérieur, on note constamment une sinusite chronique et fréquemment des pseudo-polypes des fosses nasales ;
- ☉ au niveau du pancréas, la sécrétion des enzymes participant à la digestion (en particulier des graisses, amidon, protéines) se tarit et, progressivement, le pancréas exocrine se détruit. Dans la majorité des cas, ces lésions commencent in utero et s'accompagnent, pendant la destruction des cellules, d'une augmentation des enzymes pancréatiques dans le sang, en particulier de la trypsine. Chez l'adolescent et l'adulte, la destruction tissulaire peut intéresser le pancréas endocrine et entraîner un diabète ;
- ☉ au niveau des autres organes, on peut observer des foyers de fibrose hépatique, ou même une cirrhose macro-nodulaire avec hypertension portale ; l'agénésie des canaux déférents empêchant la migration des spermatozoïdes est quasi constante.

*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator.

COMMENT SE TRANSMET LA MUCOVISCIDOSE ?

Selon le mode récessif autosomique. La mucoviscidose ne s'exprime que chez l'enfant porteur de deux mutations, c'est-à-dire ayant une altération des deux copies du gène CF (mutations). Pour un autre enfant de la fratrie la probabilité d'être atteint est de 1/4.

→ voir "la transmission récessive autosomique"

LA CF EST-ELLE FRÉQUENTE ?

NON, ELLE EST RELATIVEMENT RARE.

Elle est cependant considérée comme la maladie récessive la plus fréquente chez l'enfant d'origine européenne. Elle touche environ un enfant français sur 4.000 à la naissance, mais est plus fréquente dans l'ouest de la France. La fréquence des hétérozygotes (une seule mutation présente) est de l'ordre de 1/33.

COMMENT REPERER L'ENFANT CF ?

Par un DOSAGE de TRYPSINE COMPLÉTÉ par la RECHERCHE de MUTATIONS du GÈNE.

Dans 10-19 % des cas, la mucoviscidose se révèle à la naissance par un ileus méconial. Le plus souvent, aucun signe n'est retrouvé et le diagnostic est retardé car les symptômes qui peuvent survenir au bout de quelques semaines de vie ne sont pas très spécifiques : toux persistante, infections respiratoires répétées, diarrhée chronique, stagnation pondérale... D'où l'intérêt du dépistage néonatal.

L'élévation de la trypsine à J3 au-delà des seuils définis n'est pas spécifique de la mucoviscidose. En effet, un enfant sur 200 a une hypertrypsiniémie alors que la fréquence de la maladie est de 1/4.000.

Pour améliorer la spécificité du test de dépistage, on recherche les mutations les plus fréquentes du gène CF chez les enfants ayant une hypertrypsiniémie, à condition que leurs parents aient donné leur consentement par écrit à ce test génétique.

→ voir "recueillir par écrit le consentement des parents"

En pratique :

- Ⓢ chez tous les nouveau-nés, dosage de la trypsine (TIR) dont l'augmentation reflète l'atteinte pancréatique.
- Ⓢ chez ceux ayant une TIR élevée, recherche de mutations du gène CF qui oriente vers le diagnostic.

PEUT-ON SAVOIR D'EMBLÉE SI L'ENFANT A UNE CF ?

OUI, pour CERTAINS SEULEMENT.

En effet, seules trente mutations, les plus fréquentes, sont recherchées sur le prélèvement de dépistage alors que plus de 1.600 sont connues.

Chez un nouveau-né ayant une TIR élevée, on peut trouver :

- Ⓢ **les deux mutations.** L'enfant est atteint, selon toute vraisemblance ; il est dirigé vers un CRCM* pour un test de la sueur de confirmation ;
- Ⓢ **une seule mutation.** L'enfant peut être atteint et la seconde mutation non mise en évidence car ne faisant pas partie de celles recherchées sur le kit de dépistage. Mais le plus souvent il peut aussi être simplement hétérozygote. L'enfant est dirigé vers un CRCM* ; seul le test de la sueur permettra de trancher ;
- Ⓢ **aucune mutation.** Le risque que l'enfant ait une mucoviscidose est faible. Un nouveau prélèvement sur papier à J21 permet de redoser la TIR. Si le taux reste élevé, l'enfant doit être vu dans un centre spécialisé de la mucoviscidose pour réaliser le test de la sueur. Si le taux de TIR est redevenu normal, les parents peuvent être rassurés. En cas de test de la sueur positif, un complément exhaustif d'étude du gène sera prescrit à la recherche des mutations.

COMMENT CONFIRMER LE DIAGNOSTIC DE CF ?

Par le DOSAGE du CHLORE SUDORAL.

L'augmentation du chlore dans la sueur est le test de référence pour le diagnostic. Si le taux est égal ou supérieur à 60 meq/l, le diagnostic est confirmé. Si le taux est inférieur à 60 meq/l et

supérieur à 30 meq/l, il peut s'agir de formes atypiques de la maladie de même pour de très rares cas avec deux mutations identifiées et un TS inférieur à 30 meq/l.

Simple en apparence, le test de la sueur doit être réalisé avec rigueur dans un centre spécialisé pour la mucoviscidose.

POURQUOI UN CENTRE SPÉCIALISÉ DE MUCOVISCIDOSE ?

En raison de l'ÉQUIPE PLURIDISCIPLINAIRE présente dans un tel centre.

Cette équipe est habituée à la prise en charge des enfants atteints de la mucoviscidose. Il est donc important que l'enfant suspecté de mucoviscidose soit vu avec sa famille dans un tel centre. Le test de la sueur y sera réalisé ainsi que le bilan initial nécessaire.

Si le diagnostic se confirme, les parents pourront d'emblée disposer des informations précises sur la maladie, rencontrer les professionnels les plus aptes à prendre en charge leur enfant et à le suivre dans de bonnes conditions, en collaboration avec le médecin de famille et le pédiatre.

COMMENT TRAITER UNE CF ?

Par une PRISE EN CHARGE ADAPTÉE PRÉCOCE.

En l'absence d'un traitement curatif, la prise en charge vise à limiter et à retarder les conséquences de la maladie, en mettant en place les procédures pour :

- Ⓢ assurer un bon état nutritionnel de l'enfant,
- Ⓢ faciliter l'évacuation des sécrétions bronchiques,
- Ⓢ prévenir les infections et les traiter,
- Ⓢ assurer les traitements symptomatiques adéquats, en cas de complications.

La surveillance et la prise en charge des enfants dépistés font l'objet de recommandations nationales.

*CRCM : Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose.

Ce que vous devez savoir sur la drépanocytose (HbS)

la drépanocytose ?

Qu'est-ce que

La drépanocytose est une maladie du sang, liée à une anomalie de structure de l'hémoglobine.

- 🕒 **Habituellement**, on ne retrouve que de l'hémoglobine A (HbA) constituée de deux chaînes α et de deux chaînes β ($\alpha_2 \beta_2$).
- 🕒 **Chez la personne drépanocytaire**, la structure de la chaîne β est anormale avec remplacement du glutamate n°6 par la valine en raison de la mutation d'une base au niveau d'un triplet codant (GAG $\rightarrow$ GTG). Quand cette hémoglobine anormale S (HbS), de formule $\alpha_2 \beta_2.6 \text{ Val}$, est désoxygénée dans les globules rouges (GR), elle se polymérise en formant des agrégats d'hémoglobine diminuant ainsi la malléabilité du GR à se déformer et entraînant la formation de GR en faucille ; ces modifications sont à l'origine d'obstructions des micro-vaisseaux et de la destruction prématurée des GR (hémolyse).
- 🕒 D'autres variants de la chaîne β peuvent induire la survenue de syndrome drépanocytaire comme l'hémoglobine C (HbC) dans laquelle le glutamate n°6 est remplacé par une lysine ($\alpha_2 \beta_2.6 \text{ Lys}$).

L'étude de l'hémoglobine permet de reconnaître les différentes hémoglobines et de distinguer les trois principales formes de drépanocytose majeure :

- 🕒 **la forme homozygote S/S**, avec absence d'HbA, prédominance d'HbS, taux faible et variable d'Hb fœtale (HbF) ;
- 🕒 **la forme hétérozygote composite S/C**, avec 50% d'HbS et 50% d'HbC ;
- 🕒 **les drépano- β -thalassémies**, dans lesquelles l'HbS prédomine, l'HbA est absente (forme β_0) ou présente en quantité variable (forme β_+) et l'hémoglobine A₂ supérieure à 5%.

Le syndrome drépanocytaire

Sa présentation clinique dépend de l'âge du malade et du taux résiduel de l'HbF qui a un effet protecteur des accidents aigus :

- 🕒 les enfants sont asymptomatiques dans les premiers mois de vie, le taux de l'HbF étant encore important ; les premières complications surviennent entre 2 mois et 2 ans, (5-6 mois en moyenne).
- 🕒 plus tard, en période stable, on peut constater une pâleur, un ictère, une hépato-splénomégalie.
- 🕒 les principales complications sont :
 - les infections, première cause de décès chez l'enfant,
 - les crises douloureuses de fréquence et de sévérité variables ; chez l'enfant de moins de 2 ans, le syndrome pied-main est caractéristique,
 - les crises d'anémie aiguë (taux d'hémoglobine inférieur de 2 g/dl par rapport au taux de base), les séquestrations spléniques aiguës, les érythroblastopénies liées à un parvovirus B qui sont des urgences transfusionnelles,
 - les complications vaso-occlusives touchant une majorité de malades, mais de façon très variable,
- 🕒 chez l'adulte, des atteintes chroniques peuvent se développer ;

Attention : une déshydratation, une fièvre, une raréfaction de l'oxygène... favorisent les accidents aigus.

LA DRÉPANOCYTOSE EST-ELLE UNE MALADIE GÉNÉTIQUE ?

OUI

La drépanocytose est une maladie récessive autosomique se manifestant chez la personne homozygote pour deux gènes mutés (S/S) mais aussi hétérozygote composite avec deux mutations différentes (S/C), (S/ β thal), (S/O Arab), (S/D Punjab).

Des frères et sœurs peuvent être également atteints avec une probabilité de 1/4. Un conseil génétique doit être proposé aux parents d'un enfant atteint. Un diagnostic prénatal est disponible.

LA DRÉPANOCYTOSE EST-ELLE FRÉQUENTE ?

OUI, dans CERTAINES POPULATIONS

La drépanocytose S/S est particulièrement fréquente chez les personnes d'origine africaine et antillaise. Elle est beaucoup plus rare chez les personnes originaires du Proche-Orient, du pourtour méditerranéen...

La fréquence de la drépanocytose est variable dans les DOM-TOM où un dépistage systématique est réalisé : 1/400 aux Antilles-Guyane, 1/4.000 à la Réunion.

En métropole, le dépistage est ciblé et ne concerne que les enfants considérés à risque en raison de l'origine de leurs parents (voir tableau ci-dessous).

COMMENT REPERER L'ENFANT HbS ?

Par l'étude de l'Hb

Le dépistage de la drépanocytose est réalisé à partir d'un éluat de sang séché, par une étude de l'hémoglobine qui sépare les différentes hémoglobines. Ou la présence d'HbS et l'absence d'HbA donnent une présomption de drépanocytose S/S.

Le profil F/S peut correspondre à un SS ou S/ β thal, ou S/PHHF.

L'étude de l'hémoglobine des parents est indispensable pour le diagnostic, en l'absence de celle-ci l'étude de l'ADN du nouveau-né.

Le test de dépistage repère aussi les nouveau-nés hétérozygotes A/S, A/C...

COMMENT TRAITER UN ENFANT HbS ?

Par une PRISE en CHARGE ADAPTÉE

En l'absence d'un traitement spécifique, une prise en charge peut néanmoins être mise en place.

Elle vise à :

- ④ prévenir les infections par une antibiothérapie quotidienne et des vaccinations larges ;
 - ④ apprendre aux parents à dépister précocement les accidents (syndrome fébrile, palpation de la rate...) et leurs facteurs déclenchants (chaleur, froid, vomissements et déshydratation, vasoconstriction, raréfaction de l'oxygène).
- Cette prise en charge doit être faite par des équipes spécialisées.

CRITÈRES pour RÉALISER un DÉPISTAGE NÉONATAL de DRÉPANOCYTOSE en MÉTROPOLE :

1- Si les deux parents ou leurs familles sont originaires d'un pays où la fréquence de la drépanocytose est importante.

- ④ Départements d'Outre-Mer : Antilles, Guyane, Réunion ;
- ④ Tous les pays d'Afrique Noire, Cap Vert ;
- ④ Amérique du Sud (Brésil), Noirs d'Amérique du Nord ;
- ④ Inde ;
- ④ Océan Indien : Madagascar, Ile Maurice, Comores ;
- ④ Afrique du Nord : Algérie, Tunisie, Maroc ;
- ④ Pourtour méditerranéen : Italie du Sud, Sicile, Grèce, Turquie ;
- ④ Moyen Orient : Liban, Syrie, Yémen, Arabie Saoudite, Oman.

Cette liste donne l'origine géographique des populations concernées par la drépanocytose en France.

2- Si l'un des parents est originaire d'un des pays précédents et l'autre d'un pays d'Asie.

3- Si la mère est à risque mais le père n'est pas connu : "celui-ci est peut-être à risque".

4- Si l'un des parents a connaissance de l'existence d'une anomalie de l'hémoglobine chez lui ou dans sa famille.

5- Si un doute existe pour les trois critères précédents.

Une maladie récessive Autosomique

Quatre des cinq maladies dépistées chez les nouveau-nés sont génétiques.

La phénylcétonurie, l'hyperplasie congénitale des surrénales, la mucoviscidose et la drépanocytose ont en effet une transmission récessive autosomique. La cinquième, l'hypothyroïdie congénitale, relève de causes diverses ; elle est habituellement sporadique sauf si elle est liée à un trouble de l'hormonogénèse (rare) qui est récessif autosomique.

NB : L'espèce humaine se caractérise par la présence de 46 chromosomes dans le noyau de chaque cellule. Ils sont répartis en 23 paires, l'un des deux chromosomes étant d'origine maternelle, l'autre paternelle. Les 22 premières paires (autosomes) sont semblables dans les deux sexes. Comme les chromosomes, les gènes vont par paire et sont situés à un endroit précis (locus) du chromosome. Une personne est dite homozygote lorsque les deux copies du gène sont identiques (ces deux copies peuvent être soit altérées soit non altérées) ou hétérozygote si les deux copies sont différentes, une étant altérée (gène muté), l'autre non.

UNE ALTÉRATION DES DEUX COPIES DU GÈNE

Une maladie est dite autosomique si le gène impliqué est situé sur une des 22 paires de chromosomes autosomiques.

Une maladie récessive autosomique se manifeste quand les deux copies du gène sont altérées (deux gènes mutés), chaque copie étant héritée d'un des deux parents. Elle s'exprime donc chez une personne homozygote. Les deux sexes sont touchés indifféremment.

DES PARENTS N'EXPRIMANT PAS HABITUELLEMENT LA MALADIE

Être hétérozygote pour un gène récessif, c'est-à-dire être porteur d'une seule copie altérée, n'a aucune conséquence à titre personnel. Chacun d'entre nous est, sans le savoir, porteur de plusieurs gènes mutés.

Les deux parents d'un enfant malade sont habituellement hétérozygotes, mais parfois l'un des deux peut être lui-même malade (homozygote).

DES FRÈRES ET SŒURS POUVANT ÊTRE MALADES

Quand les deux conjoints sont hétérozygotes, le couple a, à chaque naissance, une probabilité de 1/4 d'avoir un enfant malade et de 3/4 d'avoir un enfant indemne (schéma).

En raison de la petite taille des fratries, les frères et sœurs ne sont pas nécessairement malades. Ceux qui sont sains peuvent être hétérozygotes (deux sur trois) ou non.

DES ENFANTS RAREMENT HOMOZYGOTES

Tous les enfants d'une personne homozygote sont hétérozygotes. Ils ne peuvent être à leur tour homozygotes que si leur second parent est lui aussi hétérozygote.

Ainsi, les enfants d'une femme phénylcétonurique ont une probabilité de 1/120 d'être eux aussi phénylcétonuriques : cette probabilité est estimée en combinant la fréquence des hétérozygotes dans la population générale (environ 1/60) et le risque (1/2) en cas d'union entre une personne homozygote et une hétérozygote.

DES PROCHES EXCEPTIONNELLEMENT ATTEINTS

Pour une personne de la famille, la probabilité d'être hétérozygote dépend de son lien de parenté avec le malade. Elle est de 2/3 pour les frères et sœurs, de 1/2 pour les oncles et tantes, de 1/3 pour les neveux et nièces, de 1/4 pour les cousins germains.

Son risque d'avoir un enfant malade est fonction de la fréquence des hétérozygotes dans la population générale : 1/33 pour la mucoviscidose, environ 1/60 pour la phénylcétonurie et l'hyperplasie congénitale des surrénales, de l'ordre de 1/12 pour la drépanocytose aux Antilles.

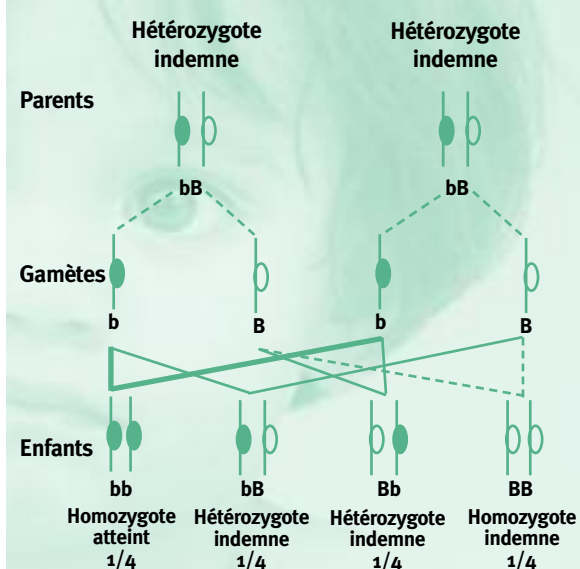
Le calcul du risque tient compte de la probabilité pour l'apparenté d'être hétérozygote, de la fréquence des hétérozygotes dans la population générale et du risque de 1/4 d'avoir un enfant atteint quand les deux conjoints sont hétérozygotes.

Ainsi, il est de 1/480 ($1/2 \times 1/60 \times 1/4$) pour le cousin germain d'un enfant phénylcétonurique (enfant d'un oncle ou d'une tante). Tout en étant faible, ce risque est plus élevé que la probabilité d'avoir un enfant phénylcétonurique en l'absence d'antécédent (fréquence 1/16.000 en moyenne).

Le risque est plus élevé si les deux conjoints sont apparentés (union consanguine).

Pour certaines maladies, un test génétique réalisé à la fois chez l'apparenté et chez le conjoint peut permettre de mieux préciser le risque.

Descendance de deux personnes hétérozygotes



DÉPISTER DES NOUVEAU-NÉS HÉTÉROZYGOTES

Le dépistage néonatal a pour objectif de traiter et/ou de prendre en charge précocement un enfant n'ayant pas encore manifesté sa maladie. Quand les affections dépistées sont des maladies génétiques récessives autosomiques, les personnes malades sont homozygotes pour le gène muté.

Pour certaines maladies, le test de dépistage permet aussi de repérer les nouveau-nés hétérozygotes, c'est-à-dire ayant un seul gène muté.

QUEL INTÉRÊT POUR LE NOUVEAU-NÉ ?

AUCUN

Un nouveau-né reconnu hétérozygote pour une maladie récessive autosomique ne peut tirer un avantage personnel immédiat d'une découverte qui n'a aucune conséquence pour sa santé.

Cette constatation n'aura d'intérêt pour lui que dans une vingtaine d'années, voire plus, quand, devenu adulte il aura lui-même un projet parental.

→ voir *“le conseil génétique”*

La question peut se poser de savoir si ce résultat doit être communiqué aux parents. Si l'information est donnée, elle doit être claire. Elle sera soutenue par le document écrit préparé par l'AFDPHE.

QUEL INTÉRÊT POUR LA FAMILLE ?

LIMITÉ

La découverte d'une hétérozygotie chez un nouveau-né a un intérêt limité pour sa famille. Dans quelques cas, elle peut avoir cependant des conséquences pour ses parents et d'autres proches :

- ☉ un enfant hétérozygote peut avoir un frère ou une sœur malade si ses deux parents sont hétérozygotes ;
- ☉ d'autres personnes de la famille peuvent être hétérozygotes et avoir aussi un enfant homozygote si leur conjoint est hétérozygote.

Ces situations ne concernent que quelques rares couples dont les deux conjoints sont reconnus secondairement hétérozygotes. La possibilité d'informer les apparentés et de leur permettre de bénéficier d'un conseil génétique ne justifie pas de dépister les nouveau-nés hétérozygotes.

DES SITUATIONS DIFFÉRENTES SELON LES MALADIES

Selon les maladies, le test peut soit ne pas dépister les hétérozygotes, soit les dépister tous, soit en dépister une partie seulement :

☉ **les hétérozygotes ne sont pas dépistés.** Pour la phénylcétonurie comme pour les hyperplasies congénitales des surrénales, la méthode utilisée pour le dépistage ne permet pas de détecter les nouveau-nés hétérozygotes.

Le dépistage néonatal n'a pas modifié la situation sur le plan génétique, d'autant plus que le nombre élevé de mutations ne permet pas de proposer un test génétique à une personne sans antécédent,

☉ **tous les nouveau-nés hétérozygotes sont dépistés.** L'étude de l'hémoglobine permet de dépister les syndromes drépanocytaires : homozygotes S/S, hétérozygotes composites S/C, doubles hétérozygotes (S/ β thal). Elle permet aussi de dépister, parmi les enfants bénéficiant du dépistage ciblé de la drépanocytose, les nouveau-nés hétérozygotes A/S, A/C...

→ voir *“la drépanocytose”*

NB : Il est difficile d'informer des personnes qui ne sont pas toujours aptes à comprendre les explications données, aussi bien avant le prélèvement qu'après les résultats.

☉ **certaines hétérozygotes seulement sont dépistées.** Pour la mucoviscidose, le test de dépistage ne permet de reconnaître qu'une faible proportion des hétérozygotes. Seuls les enfants ayant une trypsine augmentée (0,5% des nouveau-nés testés) ont une étude de l'ADN.

En raison du grand nombre de mutations du gène CFTR, seules les plus fréquentes sont recherchées. De ce fait, un enfant hétérozygote peut être en réalité hétérozygote composite (ayant une altération différente des deux copies du gène), c'est-à-dire être, en définitive, un enfant atteint.

Les enfants pour lesquels le dépistage a identifié une mutation doivent être vus dans un CRCM pour la réalisation d'un test de la sueur qui permet de savoir s'il s'agit d'une simple hétérozygotie ou si une deuxième mutation doit être recherchée.

→ voir *“la mucoviscidose”*

En DÉFINITIVE,

même si l'objectif du dépistage n'est pas de dépister les hétérozygotes, les parents doivent avoir connaissance de cette découverte.

L'information donnée sera soutenue par le document destiné aux familles.

“Que signifie être hétérozygote ?”.

Le conseil génétique

La possibilité de mettre en place précocement, grâce au dépistage néonatal, un traitement et/ou une prise en charge adaptée aux manifestations de la maladie, permet d'envisager plus sereinement une nouvelle grossesse bien que la phénylcétonurie, l'hyperplasie congénitale des surrénales, la mucoviscidose, la drépanocytose, mais aussi l'hypothyroïdie par troubles de l'hormonosynthèse soient des affections récessives autosomiques.

A qui proposer un conseil génétique ?

Aux PARENTS du MALADE

La probabilité pour le germain, frère ou sœur, d'un enfant atteint de développer à son tour la maladie est de 1/4.

→ voir "une maladie récessive autosomique"

Le couple ayant déjà eu un enfant atteint qui envisage une nouvelle naissance doit bénéficier d'un conseil génétique.

Informés par le généticien du risque encouru, des possibilités de traitement dès la naissance, voire pendant la grossesse, mais aussi de diagnostic prénatal, ils pourront prendre une décision éclairée et adaptée.

Un conseil génétique différent selon la maladie

Le conseil génétique dépend des conséquences spécifiques de la maladie et des possibilités de traitement.

Il n'y a pas de traitement spécifique pour la mucoviscidose et la drépanocytose, mais une

prise en charge précoce adaptée assure à l'enfant atteint une meilleure qualité de vie.

Le traitement est efficace pour la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale et l'hyperplasie des surrénales (HCS).

La masculinisation des organes génitaux externes (OGE) se faisant *in utero* chez la fille ayant une HCS, un traitement maternel par corticoïdes peut être proposé dès le début de la grossesse suivante.

Un diagnostic prénatal est-il justifié ?

A priori, NON

Pour ces maladies, un diagnostic prénatal est habituellement disponible. Cependant, si au regard de la loi ces affections peuvent être considérées comme d'une particulière gravité, l'interruption de grossesse n'apparaît pas justifiée, quand elles peuvent être traitées. Des couples peuvent cependant demander à bénéficier de cette technologie pour des raisons personnelles ; il faut savoir les écouter.

La situation est différente quand il n'y a pas de traitement spécifique mais seulement une prise en charge. Un certain nombre de diagnostics prénatals sont réalisés pour ces maladies et des interruptions de grossesses faites.

Quel risque pour les apparentés ?

Très FAIBLE

Sauf pour les germains, le conseil génétique doit être rassurant quand un apparenté s'interroge à propos de ses enfants à naître (voir tableau) :

☺ pour un apparenté, la probabilité de donner naissance à un enfant exposé à développer la maladie, dépend à la fois de son lien de parenté avec la personne homozygote et de la fréquence des hétérozygotes dans la population générale.

☺ les enfants d'une personne atteinte sont obligatoirement hétérozygotes, mais ils ne peuvent être eux-mêmes homozygotes que si leur second parent est hétérozygote.

→ voir "une maladie récessive autosomique"

Le généticien doit également aborder le risque d'embryofœtopathie pour les enfants d'une femme phénylcétonurique et lui rappeler la nécessité d'un régime sans phénylalanine avant et pendant toute la grossesse.

Pour les autres affections dépistées après la naissance, le traitement et/ou la prise en charge de la jeune femme atteinte doivent être adaptés lors de ses grossesses.

Probabilité d'être homozygote pour les enfants d'un(e) :

	personne atteinte	frère / sœur	oncle / tante	neveu / nièce	cousin germain
Mucoviscidose	1/60	1/180	1/240	1/360	1/480
Phénylcétonurie	1/120	1/360	1/480	1/720	1/960
Hyperplasie des surrénales	1/140	1/420	1/560	1/840	1/1120
Drépanocytose (Antilles)	1/ 24	1/ 72	1/ 96	1/144	1/192

Le nouveau-né de mère PHÉNYLCÉTONURIQUE

à relever

Un défi

Le bébé phénylcétonurique est devenu, grâce au régime pauvre en phénylalanine, un adulte normal. La fille PCU est devenue une jeune femme comme les autres et souhaite avoir des enfants. Cela est possible à la condition expresse qu'elle reprenne un régime pauvre en phénylalanine, avant et pendant sa grossesse, comme dans son enfance.

Le nouveau-né de mère PCU

L'hyperphénylalaninémie maternelle est nocive pour le fœtus. Elle entraîne des troubles importants réalisant une embryofœtopathie sévère : retard de croissance intra utérin (RCIU), microcéphalie, retard mental et malformations diverses (principalement cardiaque).

Les raisons de l'action nocive de la phénylalanine ne sont pas complètement comprises, mais il faut savoir que :

- ☉ l'embryofœtopathie est quasi-systématique si la phénylalaninémie maternelle est élevée ;
- ☉ le tableau clinique est d'autant plus sévère que le taux de phénylalanine est plus élevé ;
- ☉ **le nouveau-né peut être normal si la phénylalanine maternelle est normalisée pendant toute la durée de la grossesse.**

Une conclusion est évidente : Il faut identifier les jeunes femmes PCU, les informer et les aider à reprendre leur régime afin qu'elles aient toutes les chances d'avoir un bébé normal.

COMMENT repérer LES JEUNES FEMMES PCU ?

La PCU est **CONNUE** depuis sa **NAISSANCE**

Ces jeunes femmes ont été dépistées à la naissance dans le cadre du dépistage néonatal systématique et traitées. Leurs parents ont été informés de ce problème pour leur fille. Dès sa puberté, elle-même doit être informée, afin de connaître les précautions à prendre lorsqu'elle souhaitera un enfant.

NB : Il n'est pas rare que malgré l'information donnée, le diagnostic de PCU fait dans son enfance soit "scotomisé" par une femme qui se sent normale.

La PCU n'est **PAS CONNUE**. C'est le cas :

- des femmes nées avant 1975 n'ayant pas bénéficié du dépistage néonatal systématique ;
- des femmes nées dans des pays où le dépistage n'est pas réalisé.

Il faut savoir penser à ce diagnostic quand une femme :

- ☉ a un frère, une sœur PCU ;
- ☉ a un retard mental (plus ou moins sévère) inexpliqué ;
- ☉ a eu un enfant ayant RCIU et microcéphalie sans cause connue.

Si l'on repère à l'échographie des signes évocateurs chez le fœtus, le diagnostic peut être confirmé par le test de Guthrie.

QUELLES PRÉCAUTIONS PRENDRE CHEZ LA JEUNE FEMME PCU ?

Diverses précautions sont à prendre pour permettre à la jeune femme PCU d'avoir des enfants normaux :

- ☉ une contraception efficace mise en place précocement, dès l'adolescence ;
- ☉ la prescription préconceptionnelle du régime et son ajustement nécessaires pour obtenir une phénylalaninémie "normale" (entre 3 et 5mg/100ml). Pendant cette période, la contraception est poursuivie ;
- ☉ l'arrêt de la contraception quand le régime aura fait preuve de son efficacité ;
- ☉ la poursuite et la surveillance du régime pendant toute la grossesse ;
- ☉ l'arrêt du régime après la naissance du bébé.

QUEL régime PRESCRIRE ?

Le **RÉGIME PAUVRE** en **PHÉNYLALANINE**

Le régime est identique à celui proposé pour le nouveau-né et obéit aux mêmes impératifs :

- ☉ un apport minimum en phénylalanine permettant de réduire la phénylalanine entre 3 et 5 mg/100 ml de sang ;
- ☉ un équilibre nutritionnel adapté à la femme enceinte pour assurer une croissance normale du fœtus.

La prescription de ce régime doit être faite par un médecin métabolicien spécialiste de la PCU, conjointement avec l'obstétricien.

Le rôle de l'entourage est alors essentiel pour aider la jeune femme à suivre scrupuleusement son régime.

DANS TOUS LES CAS :

- ☉ Demander à une jeune femme si elle n'est pas PCU et de façon plus explicite si elle a suivi un régime pendant son enfance et lequel.
- ☉ Vérifier sur son carnet de santé (quand il est disponible) s'il est fait mention du diagnostic et du régime.
- ☉ Demander, dans le doute, un test de Guthrie qui sera pris en charge (gracieusement) par le laboratoire régional.
- ☉ Donner à toute fille PCU une information adaptée (et renouvelée) dès la puberté en assurant une bonne traçabilité de sa localisation géographique.

Guide pratique

pour les
professionnels
de santé

Le dépistage néonatal

L'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE) est chargée par les pouvoirs publics de mettre en œuvre le dépistage néonatal systématique de certaines maladies. Le programme est intégralement financé par l'Assurance Maladie et soutenu par le Ministère chargé de la Santé.



Guide pratique **pour les** **professionnels** **de santé** **Le dépistage** **néonatal**

Adresses utiles

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

38, rue Cauchy - 75015 Paris

Tél : 01 53 78 12 82

www.afdphe.org

Association Régionale de Dépistage



l'Assurance Maladie
sécurité sociale

