

Evaluation de l'intérêt de limiter le dépistage néonatal de l'hyperplasie congénitale des surrénales aux nouveau-nés de plus de 32 semaines d'aménorrhée.

La feuille de route vise à proposer à la Commission CEESP et au Collège une orientation méthodologique pour répondre à une demande d'évaluation inscrite au programme de travail de la HAS. Cette proposition est fondée sur une analyse préliminaire ; elle est donc établie avant toute recherche documentaire structurée. Elle permet d'identifier les principaux enjeux et les problématiques d'évaluation. Cette orientation sera à confirmer lors du démarrage de l'évaluation (phase de cadrage le cas échéant).

Demandeur : Direction Générale de la Santé

1. Saisine

L'évaluation de l'intérêt de limiter le dépistage néonatal de l'hyperplasie congénitale des surrénales aux nouveau-nés de plus de 32 semaines d'aménorrhée (SA) est une demande de la Direction Générale de la Santé et de l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE)

Ce travail est inscrit au programme de travail 2015 de la HAS

2. Contexte

L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) désigne un groupe de maladies rares, autosomiques et récessives dont le point commun est le déficit en cortisol. La forme la plus fréquente (95%) est le déficit enzymatique en 21-hydroxylase entraînant un excès de synthèse d'androgènes accompagné d'un déficit en aldostérone et une élévation du taux de 17-Hydroxyprogesterone (17-OHP). Dans sa forme la plus sévère, cette affection se manifeste par une insuffisance surrénalienne potentiellement létale dans les deux premières semaines de vie. Chez la fille, la virilisation des organes génitaux à la naissance facilite le diagnostic. Le traitement par gluco et minéralo-corticoïdes corrige le déficit hormonal, permet de prévenir l'insuffisance surrénalienne aiguë et vise à prévenir l'hyperandrogénie. En France, la fréquence des formes à révélation néonatale (dites "classiques") est de 1/18500 nouveau-nés (source: AFDPHE).

L'hyperplasie congénitale des surrénales fait partie des 5 maladies dépistées de manière systématique chez le nouveau-né grâce aux gouttes de sang prélevées sur papier buvard (communément appelé « test de Guthrie ») entre le 3^e et 5^e jour de vie. Ce dépistage repose sur le dosage automatisé de l'hormone 17-OHP, dont le dépassement du seuil fixé rend le test positif, avec des seuils différents en fonction de l'âge gestationnel. Ce dépistage permet une prise en charge précoce de la maladie par hormonothérapie substitutive visant à prévenir les complications létales dans les premières semaines de vie ainsi que les symptômes de la maladie tout au long de la vie et particulièrement pendant l'enfance. Ce programme de dépistage en population générale a été initié en 1996 après des études pilotes et fait l'objet d'un arrêté en date du 22 janvier 2010¹.

Des travaux menés en partenariat avec l'AFDPHE, fondés sur les résultats du dépistage sur la période de 1996 à 2003 mettent en avant la très faible valeur prédictive positive (VPP) de ce test : de l'ordre de 2,3% pour l'ensemble des nouveau-nés, mais de seulement 0,4% pour les prématurés pour la période 1996 à 2003. Cette différence de VPP s'explique en partie par un taux moyen de 17 OHP plus élevé chez le prématurés secondaire à une immaturité des surrénales et à la corticothérapie prénatale réalisée lors des accouchements prématurés.

¹ Arrêté du 22 janvier 2010 fixant la liste des maladies donnant lieu à un dépistage néonatal

En 2013, sur l'ensemble des nouveau-nés dépistés, 4 984 tests ont été positifs, pour seulement 36 patients atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales, dont 5 étaient nés prématurés confirmant la faible valeur prédictive positive de ce test. En France, environ 1% des nouveau-nés naissent à moins de 32 semaines d'aménorrhée, soit environ 8 000 sur les 830 000 naissances annuelles.

Des travaux complémentaires menés par l'AFDPHE ont conclu à l'absence d'intérêt du dépistage chez les prématurés en deçà de 32 SA.

Dans ce contexte le décideur a sollicité une évaluation sur le dépistage de l'hyperplasie congénitale des surrénales afin d'évaluer la pertinence de maintenir ce test chez les enfants nés avant 32 SA.

Il s'agirait donc de modifier une politique de santé publique concernant un dépistage actuellement généralisé à tous les nouveau-nés afin de ne plus le réaliser dans une sous population particulière, dans un objectif d'améliorer les performances de ce dépistage, d'éviter des examens biologiques réitérés, contraignants pour les nouveau-nés et inutiles.

3. Définition des questions d'évaluation

- Quelles sont les performances (sensibilité, spécificité et VPP) du dépistage de l'HCS selon l'âge gestationnel et en particulier chez les prématurés nés avant 32 SA.
- Existe-t-il des alternatives à la stratégie actuelle du dépistage de l'HCS chez les prématurés <32 SA ?
 - Est-il possible d'envisager une modification du seuil de positivité du test de manière plus pertinente ?
 - Est-il pertinent de retarder le jour du prélèvement ?
 - Existe-t-il des stratégies alternatives utilisées dans d'autres pays ?
- Quels seraient les conséquences en termes de prise en charge et de morbi-mortalité de l'arrêt du dépistage chez les prématurés <32 SA ?
- La prise en charge actuelle hospitalière des grands et très grands prématurés² permet-elle le diagnostic rapide de la maladie en l'absence de dépistage ?

4. Méthode proposée pour traiter la demande

L'évaluation sera faite au sein du Service d'évaluation Economique et de Santé Publique, mené par un interne de santé publique, avec l'appui d'un chef de projet.

Il est prévu d'auditionner et de faire relire le document par des experts.

L'évaluation fera l'objet d'un rapport d'orientation

5. Actions envisagées en pratique pour la conduite de l'évaluation

Différentes actions serviront de support à la rédaction de ce rapport d'orientation :

- Une analyse systématique de la littérature portera sur la période 1990 à 2015 et concernera : les recommandations de dépistage réalisées par d'autres pays ou sociétés savantes, les études cliniques portant

² Les « grands prématurés » sont définis comme étant les enfants nés entre 28 et 32 SA et les « très grands prématurés » sont définis comme les enfants nés avant 28 SA.

sur l'efficacité du dépistage, et les articles publiés de manière plus large sur la thématique du dépistage de l'hyperplasie congénitale des surrénales chez les prématurés.

- Une recherche de données sur la durée d'hospitalisation initiale des prématurés en France. Cela permettra de s'assurer que pendant la période à risque de déclarer la maladie (2e semaine de vie) les prématurés <32 SA sont bien suivis dans une structure hospitalière
- L'audition de l'équipe Pr. Frédéric Huet, pédiatrie et contributeur aux travaux réalisés en coordination avec l'ADFPHE, sur l'étude pilote en cours
- D'autres experts, néonatalogistes et membres d'association de patients, seront également sollicités pour audition et/ou relecture du document.

6. Calendrier prévisionnel

La finalisation du travail est prévue pour une présentation en CEESP en décembre 2015, avant validation finale par le Collège de la HAS.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables
sur www.has-sante.fr