

# Évaluation de l'intérêt de limiter le dépistage néonatal de l'hyperplasie congénitale des surrénales aux nouveau-nés de plus de 32 SA

## Recommandation en santé publique

Mars 2017



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

### SYNTHÈSE

L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) est une des cinq maladies dépistées à la naissance en France en 2016. Il s'agit d'une maladie génétique, héréditaire, à transmission autosomique récessive, causée par un déficit des enzymes de la stéroïdogénèse.

La forme la plus fréquente est l'HCS dite « classique » liée à un déficit en 21-hydroxylase, plus ou moins virilisante selon le niveau de l'atteinte et qui peut être mortelle dans les premières semaines de vie. Cette forme fait l'objet du dépistage systématique en France.

Ce dépistage repose sur le dosage de la 17-hydroxyprogestérone (17-OHP), à partir des gouttes de sang séchées prélevées sur papier buvard à la 72<sup>e</sup> heure de vie.

Ce dépistage néonatal (DNN), réalisé en France depuis 1995, est universel (systématique) sur tout le territoire français (France métropolitaine et DOM).

La Direction générale de la santé (DGS) a souhaité que la Haute Autorité de Santé (HAS) examine la question de la pertinence de ce dépistage dans la sous-population des nouveau-nés de moins de 32 semaines d'aménorrhée (SA).

Ce rapport a été élaboré à partir d'une revue de la littérature documentant les aspects épidémiologiques, ainsi que les dimensions de performance du test de dépistage actuel en termes de sensibilité (Se), spécificité (Sp), valeurs prédictives positive (VPP) et négative (VPN). Une recherche sur la base Medline a été effectuée sur la

période 1990-2016, et les données nationales 2013, 2014 et 2015 produites par l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE), qui organise le dépistage néonatal en France, ont également été prises en compte.

► Sur la pertinence d'une limitation du dépistage néonatal aux nouveau-nés de plus de 32 SA, l'avis suivant est formulé par la HAS :

Au vu de la littérature scientifique publiée et des autres données disponibles, bien que parcellaires pour la sous-population des nouveau-nés avant 32 SA, le test de dépistage dans la sous-population des nouveau-nés prématurés et plus spécifiquement dans celle des nouveau-nés prématurés nés avant 32 SA présente de très faibles performances, en particulier un taux très élevé de faux-positifs.

Il n'a pas été identifié de données contradictoires.

Les nouveau-nés prématurés nés avant 32 SA, grands prématurés, sont pris en charge dans des services spécialisés de néonatalogie ou de soins intensifs et bénéficient d'une surveillance intensive qui permet d'écarter tout risque de ne pas diagnostiquer cette maladie chez un enfant qui en serait atteint. Il n'y aurait donc pas de bénéfice du dépistage de l'HCS dans cette population.

(\*) Nous remercions la Haute Autorité de Santé de nous avoir autorisés à reproduire ce texte. Il est également consultable sur le site [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) rubrique *Évaluation & recommandation*.

Toutefois, une information de qualité sur l'HCS devra être délivrée aux professionnels de santé prenant en charge ces nouveau-nés afin qu'ils soient vigilants par rapport aux signes cliniques et paracliniques évocateurs de cette maladie.

Les performances faibles du test de dépistage sont à l'origine d'examen complémentaires effectués par les professionnels de santé (nécessité de retest, notamment pour confirmer le diagnostic) et ont conduit à retenir des seuils de positivité du test différents en fonction de l'âge gestationnel en France. Il n'a cependant pas été possible de déterminer des seuils adéquats pour la population des nouveau-nés prématurés nés avant 32 SA.

Au niveau national, il n'est pas attendu de bénéfice économique de la limitation de ce dépistage aux nouveau-nés de plus de 32 SA. Il est attendu en revanche un gain organisationnel par la limitation des tests de confirmation inutiles chez les faux-positifs.

Aussi, la HAS est-elle favorable à la limitation du dépistage néonatal de l'HCS aux nouveau-nés de 32 SA et plus, sous réserve qu'une information adéquate soit délivrée aux professionnels de santé prenant en charge les nouveau-nés prématurés nés avant 32 SA et tant qu'aucune technique ne permet d'améliorer les performances du test dans cette population.

## CONTEXTE

### I. - INTRODUCTION

L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) est un trouble endocrinien héréditaire, autosomique récessif, causé par un déficit des enzymes de la stéroïdogénèse.

La forme la plus fréquente est l'HCS dite « classique » liée à un déficit en 21-hydroxylase<sup>1</sup>, qui peut être virilisante. Cette forme seule fait l'objet d'un dépistage néonatal généralisé en France (arrêté du 22 janvier 2010 fixant la liste des maladies donnant lieu à un dépistage néonatal (1)), géré par l'Association française pour le dépistage et la prévention du handicap de l'enfant (AFDPHE). Ce dépistage repose sur le dosage de la 17-hydroxyprogestérone (17-OHP) (2), à partir des gouttes de sang séchées prélevées sur papier buvard au 3<sup>e</sup> jour de vie.

Les autres formes par déficit en 21-hydroxylase (formes non classiques) ou les atteintes dues à d'autres déficits enzymatiques (comme en 3-bêta-déshydrogénase, en 17-hydroxylase, en 11-bêta-hydroxylase, par exemple) ne sont pas la cible du DNN de l'HCS et ont des présentations cliniques particulières.

<sup>1</sup> Dans 90 à 95 % des cas, l'HCS est causée par une mutation du gène *CYP21A2* situé sur le chromosome 6p21.3 et codant pour une enzyme contrôlant la production de cortisol et d'aldostérone. D'autres gènes sont moins fréquemment impliqués et conduisent aux variant suivants : l'HCS par déficit en 17-alpha-hydroxylase, en 3-bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase, en 11-bêta-hydroxylase, en cytochrome P450 oxydoréductase, et l'hyperplasie congénitale lipoïde des surrénales.

De récents travaux réalisés avec l'AFDPHE (3, 4) ont mis en évidence de très faibles performances du test de dépistage chez les prématurés, et plus particulièrement chez les enfants nés avant 32 semaines d'aménorrhée (SA), population qui représente environ 8 000 naissances par an en France (1 % des naissances vivantes) (5).

## II. - SAISINE

Dans ce contexte, la Direction générale de la santé (DGS) a sollicité la Haute Autorité de Santé (HAS) afin d'évaluer l'intérêt de limiter le dépistage de l'hyperplasie congénitale des surrénales aux enfants nés après 32 SA.

Les questions d'évaluation sont en lien avec :

- Les performances du test du dépistage chez les prématurés nés avant 32 SA ;
- L'impact du seuil de 17-OHP sur les performances du test chez les prématurés nés avant 32 SA ;
- Les conséquences que pourrait avoir l'arrêt du dépistage néonatal chez les prématurés nés avant 32 SA.

## III. - MÉTHODE DE TRAVAIL

### A) Champ de l'évaluation

Le présent travail vise à répondre à la question de la pertinence du maintien du dépistage de l'HCS pour les enfants nés avant 32 SA, sans évaluer la pertinence du dépistage pour les enfants nés après 32 SA.

### B) Présentation générale de la méthode

Une revue systématique de la littérature internationale a été menée, d'une part à partir de la base Medline, et d'autre part sur les sites internet des agences d'évaluation et sociétés savantes produisant des recommandations et/ou des rapports d'évaluation technologique (publications en langue française et anglaise parues entre janvier 1990 et février 2016).

Cette recherche documentaire a principalement porté sur les publications, notamment les recommandations, analysant l'utilité du dépistage néonatal de l'HCS pour la population des prématurés nés avant 32 SA ; en complément, des recherches sur le dépistage de l'HCS (sans précision sur la population cible), ainsi que sur les recommandations relatives à l'HCS, aux dépistages chez les prématurés et aux dépistages néonataux ont également été réalisées (Annexe 1).

Sur les 40 articles identifiés dans la base analysée, ont été exclus les articles ne traitant pas spécifiquement de

l'HCS et ne mentionnant pas le dépistage par dosage immunologique ou ne mentionnant pas la prématurité dans leur titre ou résumé. À la fin de cette première étape, 20 articles ont été sélectionnés. À la lecture des articles complets, seuls trois abordaient l'utilité clinique du dépistage pour la population des prématurés. Cependant, aucun article scientifique ne traitait la question de l'utilité clinique du dépistage de l'HCS chez les enfants nés prématurés avant 32 SA.

## LA MALADIE

### I. - DÉFINITION

L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) désigne un ensemble de maladies rares d'origine génétique, à transmission autosomique récessive, dont la forme la plus fréquente (> 90 % des cas) est causée par un déficit enzymatique en 21-hydroxylase entraînant un déficit de synthèse en aldostérone et en cortisol (2).

Elle est caractérisée par une insuffisance surrénalienne et divers degrés d'hyperandrogénie (ou hypoandrogénie), selon le type et l'intensité du déficit enzymatique. On distingue :

- les formes sévères, classiques, par déficit total en 21-hydroxylase, divisées en deux sous-groupes : formes avec syndrome de perte de sel à risque de décès dans les premières semaines de vie (6) et formes virilisantes pures ;
- les formes non classiques par déficit partiel en 21-hydroxylase, aux manifestations cliniques plus modérées.

### II. - SYMPTÔMES CLINIQUES

Le degré de sévérité des symptômes cliniques d'HCS est corrélé à celui du déficit en 21-hydroxylase, les formes classiques étant celles présentant le plus grand nombre de symptômes avec la plus grande sévérité.

À la naissance, les nouveau-nés peuvent présenter une anomalie des organes génitaux externes sans gonade palpable et, vers 8 à 15 jours de vie, des signes d'insuffisance surrénalienne.

Chez le nourrisson ou le jeune enfant, les filles peuvent présenter une virilisation des organes génitaux externes, pouvant aller de l'hypertrophie clitoridienne jusqu'à un aspect d'organes génitaux externes masculins mais sans gonade palpable, permettant parfois un diagnostic clinique de la maladie. Chez les garçons, les organes génitaux externes sont normaux, ne permettant pas d'alerter sur la maladie.

En l'absence de traitement précoce, les formes d'HCS avec syndrome de perte de sel, par déficit en aldostérone, conduisent à une déshydratation et à une hypotension, au cours des premières semaines de vie, pouvant être fatales. Les symptômes se manifestent le plus souvent vers 8 à 15 jours de vie (7). Les signes cliniques sont des vomissements, une absence de prise de poids, des signes de dés-

hydratation. La biologie retrouve une hyponatrémie, une hyperkaliémie, une hypoglycémie et une acidose. En l'absence de prise en charge en urgence, le syndrome de perte de sel peut être mortel. Un bilan paraclinique doit être effectué avec notamment dosage sanguin de la 17-hydroxyprogestérone, de la testostérone  $\Delta$ 4-androstènedione, de la rénine, de l'ACTH (hormone corticotrope ou Adréno Cortico Tropic Hormone) et ionogramme sanguin (7).

En l'absence de traitement, des symptômes peuvent également apparaître plus tardivement au cours de l'enfance. Pour les deux sexes, la maladie peut se manifester par une puberté précoce avec développement précoce de la pilosité pubienne, une augmentation de la taille du pénis ou du clitoris et un changement de la tonalité de la voix chez les jeunes garçons, entraînant, en l'absence de traitement spécifique, un arrêt prématuré de la croissance. Cependant, ces symptômes sont devenus rares grâce au dépistage, au diagnostic et à la mise en place le plus souvent précoce du traitement.

Chez l'adolescent également, les symptômes sont devenus exceptionnels car la maladie est le plus souvent diagnostiquée avant ce stade, et le traitement permet de prévenir les symptômes. On observe donc exceptionnellement, chez les filles, une virilisation des organes génitaux externes, un hirsutisme, un trouble des règles. Par ailleurs, chez les deux sexes, du fait de l'augmentation de la vitesse de croissance qui entraîne une accélération de la maturation osseuse avec une soudure prématurée des cartilages de croissance, il est observé une taille inférieure à la normale.

À cette période de la vie, on peut rencontrer également des formes d'HCS non classiques, l'adolescence étant, dans ce cas, l'âge habituel d'apparition des premières manifestations. Chez la jeune fille, elle est caractérisée par un hirsutisme, une acné, une anovulation et des irrégularités menstruelles. Chez les jeunes hommes (et certaines filles), l'atteinte est asymptomatique.

À l'âge adulte, les femmes peuvent présenter un hirsutisme, une anovulation chronique et des troubles de la fertilité.

D'autres formes rares peuvent se présenter avec hypertension artérielle, malformations craniofaciales et anomalie du développement sexuel chez les deux sexes.

### III. - DIAGNOSTIC

Chez les filles, le diagnostic se fait généralement à la naissance, en cas de forme classique d'HCS et lorsqu'une anomalie du développement sexuel est présente.

Chez les nourrissons, la détermination du taux de 17-hydroxy-progestérone (17-OHP) permet d'identifier ceux atteints par la forme classique.

Un test génétique peut également confirmer le diagnostic, en identifiant les nourrissons ayant une mutation du gène causal.

L'HCS étant une maladie génétique se transmettant selon un mode autosomique récessif, un conseil génétique doit être proposé aux parents porteurs de la mutation, hétérozygotes ou atteints par la maladie. Un traitement médical par dexaméthasone peut être prescrit aux femmes enceintes à risque de donner naissance à des enfants porteurs de la mutation (en cas de fœtus féminin), afin de prévenir la virilisation des filles, et un diagnostic prénatal peut également être proposé, en cas de nouvelle grossesse, avec recherche du gène causal par amniocentèse ou par prélèvement de villosités chorales (le traitement par dexaméthasone n'étant poursuivi que si le fœtus de sexe féminin est atteint) (7).

#### IV. - LE TRAITEMENT

La prise en charge de ces patients demande une collaboration étroite entre les parents et l'ensemble des spécialistes amenés à s'occuper de ces enfants (néonatalogistes, endocrinologues pédiatres, pédopsychiatres, psychologues, chirurgiens, etc.).

Le traitement de référence pour l'HCS consiste en une hormonothérapie substitutive à vie pour traiter l'insuffisance surrénalienne et diminuer les taux élevés d'androgènes. Il est essentiel pour permettre une croissance et une puberté normales. Il permet de prévenir l'ensemble des symptômes et des complications de la maladie. Un soutien psychologique est souvent nécessaire.

Lorsqu'il est initié précocement, le traitement de substitution permet de prévenir le syndrome de perte de sel avant l'apparition des premiers symptômes.

Lorsque le traitement intervient tardivement et pour les cas de virilisation chez la fille, une reconstruction chirurgicale peut être proposée, le plus souvent au cours de la première année de vie, afin d'améliorer l'apparence esthétique des organes génitaux externes et de créer les conditions anatomiques pour permettre une fonction sexuelle pendant la vie adulte.

Bien qu'il n'y ait pas de consensus formel sur les méthodes de réparation chirurgicale ni sur la meilleure période de réalisation (8), les grands axes de cette reconstruction consistent en une vaginoplastie, une réduction de la taille du clitoris, ainsi qu'une périnéoplastie avec abaissement des deux grandes lèvres.

Le traitement de substitution inclut l'hydrocortisone (qui régule les cycles menstruels et améliore la fertilité chez la femme) et l'acétate 9 alpha-fludrocortisone (en remplacement des minéralocorticoïdes).

D'autres traitements en fonction de la symptomatologie présentée peuvent être utilisés, notamment des contraceptifs oraux pour régulariser les cycles menstruels.

Avec un traitement approprié, les patients peuvent avoir une espérance de vie similaire à la population générale. L'HCS est considérée comme une affection de longue

durée (ALD) hors liste, et un protocole national de soins (PNDS) a été élaboré par le Centre national de référence (CNR) en 2011 (7).

#### V. - ÉPIDÉMIOLOGIE

En France, la prévalence à la naissance de l'HCS est connue grâce aux données recueillies dans le cadre du dépistage néonatal, dépistage faisant l'objet d'un bilan d'activité annuel publié par l'AFDPHE.

Depuis le début de l'activité du dépistage de l'HCS en 1995<sup>2</sup>, sur la période 1995-2014, l'incidence de la forme classique a été de un pour 18 679 naissances vivantes pour l'ensemble de la France, soit un taux de 5,353 pour 100 000 naissances vivantes (9).

Cela représente 919 malades dépistés sur une période de 20 ans, soit une moyenne de 46 cas annuels en France (maladie rare). La forme classique par perte de sel représente 86,0 % des cas dépistés (790/919), la forme virilisante pure constituant les 14,0 % restants (129/919). Le sex-ratio est proche de 1 (0,96 en 2015).

En France, ce taux n'est pas homogène sur l'ensemble du territoire. La Réunion, isolat génétique particulier, est, en moyenne, le département français le plus touché : sur toute la période 1995-2014, en moyenne un cas pour 6 337 naissances vivantes (15,780 pour 100 000) a été diagnostiqué (10).

En revanche, en 2015(11), aucun cas n'a été détecté dans les régions Auvergne, Bourgogne, Centre, Franche-Comté, Limousin, Picardie, ainsi qu'en Corse et dans tous les autres départements des DOM (sauf à La Réunion, où trois cas ont été dépistés, ainsi qu'un cas dans les TOM). Pour les autres régions de France métropolitaine, c'est pour l'Alsace que l'incidence a été la plus élevée (avec huit cas dépistés, soit une incidence de 1/3 116, soit 32,092 pour 100 000).

Il n'y a pas de facteurs, autres que génétiques, retrouvés dans la littérature scientifique qui expliquent ces variations de taux annuels sur le territoire. Du fait de la rareté de cette maladie, les faibles effectifs retrouvés sur une année par région peuvent expliquer à eux seuls les fluctuations retrouvées au niveau statistique.

En revanche, les taux annuels observés pour la France entière sont relativement constants au cours des années, avec un intervalle pour la période 2006-2014 compris entre 1/23 044 (en 2013, soit un taux de 4,340 pour 100 000) à 1/14 771 (en 2009, soit un taux de 6,770 pour 100 000). Sur cette même période, le taux observé est quasiment identique à celui observé depuis le début de l'activité de dépistage (1/18 956 vs. 1/ 18 679, soit 5,257 vs. 5,354 pour 100 000).

En Europe, la prévalence estimée de l'HCS est de 10,0 pour 100 000 personnes, de 6,7 pour 100 000 à la naissance, et l'incidence de 13,35 pour 100 000 (12).

<sup>2</sup> La date de la première transmission de données peut varier pour certaines régions.



Et les taux ne sont pas homogènes selon les pays : la prévalence reportée des résultats positifs pour l'HCS (et non pas des cas confirmés) varie de 1/4 800 pour la Pologne (soit un taux de 20,833 pour 100 000) à 1/30 000 pour l'Italie (3,333 pour 100 000) (13).

## LE DÉPISTAGE

### I. - OBJECTIF ET ORGANISATION

Le dépistage néonatal de l'HCS concerne la forme « classique » et a été introduit en France en 1995. Il fait partie des cinq maladies dépistées de manière systématique chez tous les nouveau-nés, quel que soit leur âge gestationnel, par un test sur papier buvard au 3<sup>e</sup> jour de vie (plus exactement entre la 72<sup>e</sup> et la 96<sup>e</sup> heure de vie) (9).

Les cinq maladies dépistées en période néonatale sont la phénylcétonurie (PCU), l'hypothyroïdie congénitale (HC), l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS), la mucoviscidose (CF) et la drépanocytose ou les syndromes drépanocytaires majeurs (SDM). Pour cette dernière entité, le DNN est systématique dans les DOM, mais ciblé en métropole chez les nouveau-nés de parents originaires de régions à risque.

Ce dépistage est géré par l'AFDPHE et son financement est assuré en totalité par la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS), qui couvre les charges liées à la réalisation des tests de dépistage et à leur gestion administrative et médicale. Par la suite, les personnes malades sont prises en charge à 100 % par la Sécurité sociale (10).

Le dépistage néonatal couvre tout le territoire national, la métropole, les collectivités d'outre-mer (COM, Wallis-et-Futuna, Saint-Pierre-et-Miquelon), les départements et régions d'outre-mer (DROM, Réunion, Martinique, Guadeloupe, Mayotte et Guyane) et les pays d'outre-mer (POM, Polynésie française et Nouvelle-Calédonie).

Les prélèvements réalisés dans les maternités et autres services prenant en charge des nouveau-nés sont adressés à l'une des 23 associations régionales, fédérées par l'AFDPHE. Ce sont ces associations qui réalisent les analyses biologiques et qui transmettent l'information aux équipes référentes régionales (il en existe une pour chaque maladie) pour la prise en charge des nouveau-nés suspects d'être porteurs de la maladie. L'association régionale contrôle l'exhaustivité du DNN, qui s'impose aux professionnels de la naissance, mais qui peut être refusé par les parents (ces refus restent rares, 193 sur 829 763 nouveau-nés à tester en 2013).

Le principal objectif du dépistage de l'HCS est de permettre un diagnostic précoce de la maladie dans sa forme « classique » afin de mettre en place le plus tôt possible le traitement substitutif qui prévient le syndrome de perte de sel, principale complication mortelle survenant généralement lors de la deuxième semaine de vie (6), et réduire ainsi la morbi-mortalité liée à cette maladie.

Dans des cas exceptionnels, le dépistage permet d'éviter une erreur d'attribution de sexe chez la fille, liée à la virilisation des organes génitaux externes à la naissance (3).

### II. - STRATÉGIE ACTUELLE DU DÉPISTAGE

Le dépistage de l'HCS repose sur le dosage sanguin de la 17-OHP, produite en excès dans cette maladie. Ce dosage est réalisé à partir de gouttes de sang prélevées chez le nouveau-né entre la 72<sup>e</sup> et la 96<sup>e</sup> heure de vie puis déposées sur un papier buvard.

L'échantillon est ensuite analysé de manière automatisée selon l'une des deux principales techniques immunologiques : la technique immunofluorométrique et la technique radioimmunologique (9).

Deux types de seuils, déterminant la positivité du test dosant la 17-OHP, sont utilisés : le seuil de « retest » qui entraîne une nouvelle vérification sur le même échantillon et le seuil d'« action » qui entraîne également une vérification mais cette fois-ci sur un second échantillon.

Tout prélèvement ayant un taux de 17OHP supérieur au seuil de retest est vérifié en double sur le même prélèvement :

- Si la moyenne du doublet est inférieure au seuil 2, dit d'action, alors il est considéré comme normalisé ;
- Si, en revanche, il est supérieur à ce seuil, l'enfant est considéré comme suspect et il sera soit convoqué (s'il s'agit d'un nouveau-né à terme), soit recontrôlé (s'il s'agit d'un prématuré, quel que soit son âge gestationnel).

Lorsque le seuil d'action du premier prélèvement est dépassé, l'information est communiquée dans le service prenant en charge l'enfant (s'il y est toujours hospitalisé) ou au médecin traitant, le cas échéant.

Un deuxième prélèvement est alors réalisé selon la même méthode par goutte de sang sur papier buvard puis est analysé par les mêmes techniques avec l'utilisation du même seuil.

Si le seuil d'action est de nouveau dépassé, la famille est convoquée en urgence afin de réaliser une consultation spécialisée qui permettra de confirmer ou non le diagnostic par un test génétique (3), afin de mettre en place le traitement substitutif dans les meilleurs délais (Figure 1).

Ce sont d'ailleurs les associations régionales (AR) qui s'assurent que tous les nouveau-nés suspects (marqueur biologique supérieur au seuil défini) sont bien adressés à une consultation spécialisée.

De la rapidité de ce processus dépend l'efficacité du dépistage, qui doit permettre de mettre en place le traitement substitutif en prévention du syndrome de perte de sel et de l'apparition des premiers symptômes. Ainsi, la positivité du test sur le premier prélèvement doit amener à une réactivité importante de la part des équipes médicales afin de réaliser le 2<sup>e</sup> prélèvement le plus rapidement possible.

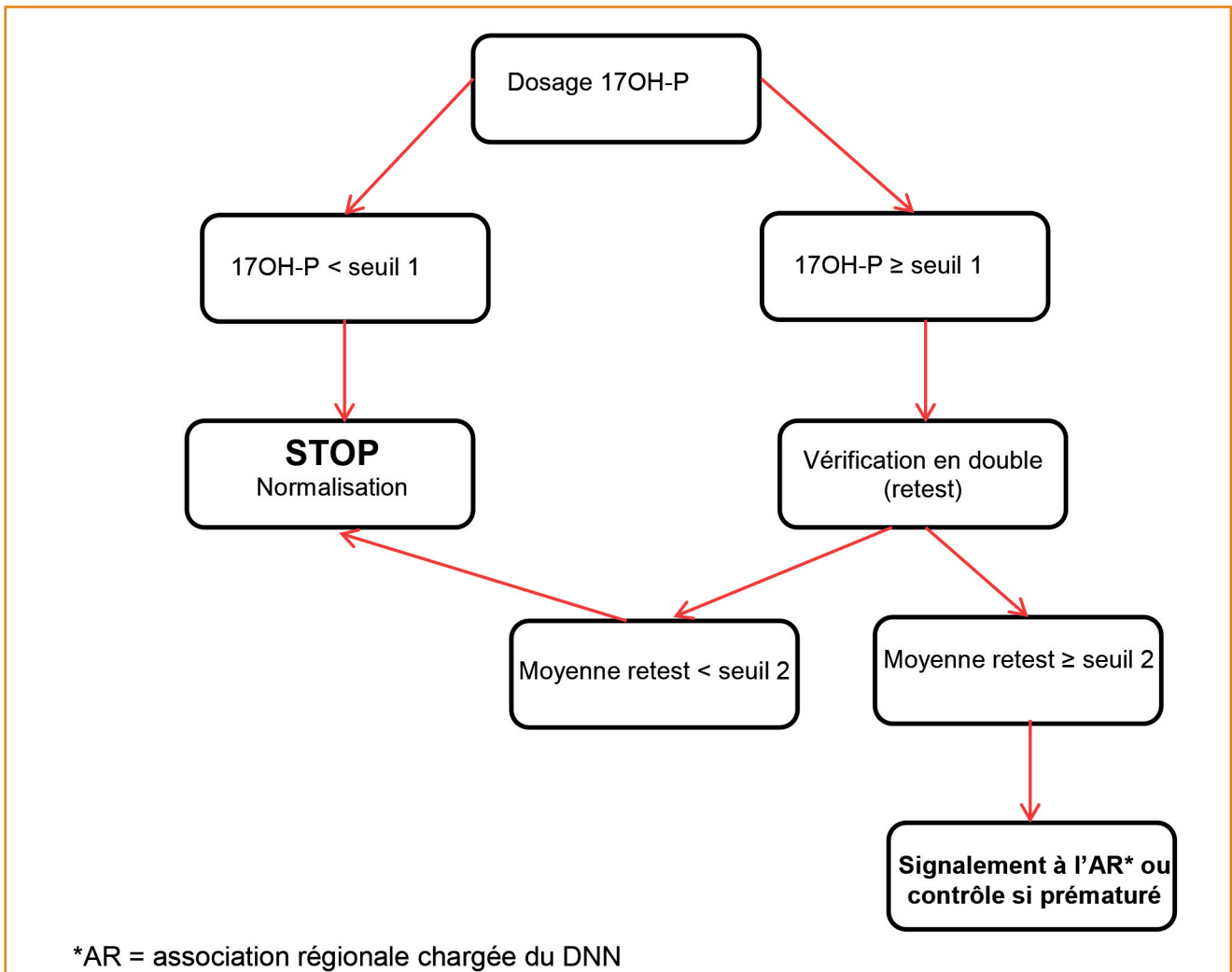


Fig. 1 - Arbre décisionnel pour le dépistage de l'HCS chez l'enfant.

Actuellement, en France, l'âge médian au diagnostic est de 6 jours (14).

### III. - SEUIL DE 17-OHP ET PERFORMANCES DU TEST

#### A) Prématurité et élévation du seuil de 17-OHP

La 17-OHP est une hormone faisant partie du cycle de production surrénalienne du cortisol et des androgènes. La 21-hydroxylase est une enzyme permettant la production de cortisol à partir d'un précurseur, la 17-OHP. Le déficit total en 21-hydroxylase entraîne donc une baisse de production du cortisol, une augmentation de la production d'androgènes, ainsi qu'une augmentation de la concentration sanguine en 17-OHP.

Plusieurs éléments liés à la prématurité peuvent cependant faire varier ce taux sans être corrélés au déficit en 21-hydroxylase.

Le cycle de production de cortisol se met en place lors des dernières semaines de grossesse. Ainsi, la prématurité

de l'enfant entraîne une immaturité de ce cycle à la naissance et un taux de 17-OHP plus important chez les prématurés que chez les enfants nés à terme. Plusieurs études mettent en avant une corrélation négative entre l'âge gestationnel et le taux de 17-OHP. Il semble également exister également une corrélation négative avec le poids de l'enfant à la naissance, indépendamment de l'âge gestationnel (15-17).

L'étude d'Ohkubo *et al.*, réalisée au Japon où le dépistage de l'HCS est inclus dans le dépistage NN depuis 1989 par méthode Elisa, la concentration moyenne en 17-OHP était de 0,777 (+/- 0,460) ng/mL pour un âge gestationnel (au moment du prélèvement) de moins de 31 SA, de 0,441 (+/- 0,298) ng/mL pour un âge gestationnel compris entre 32 et 35 SA, de 0,307 (+/- 0,265) ng/mL entre 36 et 37 SA et de 0,090 (+/- 0,327) ng/mL au-delà de 38 SA. Les taux de 17-OHP étaient également corrélés au poids de naissance : de 0,662 (+/- 0,474) ng/mL pour un poids de naissance inférieur à 999 grammes, de 0,408 (+/- 0,339) ng/mL pour un poids de naissance compris entre 1 000 et 1 999 g, de 0,199 (+/- 0,295) ng/mL entre 2 000 et 2 499 g et de 0,016 (+/- 0,347) ng/mL au-delà de 2 500 g.

L'étude de Lee *et al.*, réalisée en Corée du Sud, indique des tendances similaires avec un taux de 17-OHP 3,9 fois plus élevé chez les enfants de moins de 30 SA (avec un coefficient de corrélation  $r = -0,31$  entre taux de 17-OHP et âge gestationnel,  $p < 0,05$ ) et 3,8 fois plus élevé chez les enfants de moins de 1 kg à la naissance que chez les enfants nés à terme et de poids normal (avec un coefficient de corrélation  $r = -0,19$ ,  $p < 0,05$ , entre taux de 17-OHP et poids à la naissance). L'étude d'Olgemoller *et al.* ne donne pas les résultats chiffrés de la variation des taux de 17-OHP en fonction de l'âge gestationnel et du poids de naissance mais montre également des phénomènes similaires.

Concernant la corticothérapie anténatale administrée chez la femme présentant un risque d'accouchement prématuré et qui est utilisée afin de prévenir la maladie des membranes hyalines (pathologie sans lien avec l'HCS mais qui est une complication liée à la prématurité du nouveau-né), peu d'études ont été publiées (18, 19).

Dans l'étude de King *et al.*, le taux moyen de 17-OHP chez les enfants prématurés et dont les mères avaient été traitées par corticostéroïdes pendant leur grossesse était statistiquement plus élevé que chez les prématurés dont les mères n'avaient pas été traitées (52 ng/mL *vs.* 35 ng/mL,  $p < 0,001$ ). Cependant, le traitement antérieur par corticoïdes n'a pas modifié le nombre attendu de résultats positifs pour le dépistage de l'HCS ( $p > 0,05$ ).

Dans l'étude de Gatelais *et al.*, les taux sanguins (exprimés en médiane et 25<sup>e</sup> et 75<sup>e</sup> percentiles) étaient statistiquement différents entre les groupes : 23,7 (14,2 ; 30,7) nmol/L, 20,1 (13,8 ; 29,1) nmol/L, et 14,9 (9,5 ; 26,2) nmol/L pour les enfants dont les mères n'avaient pas été traitées par corticostéroïdes pendant leur grossesse, ceux dont les mères avaient eu un seul traitement et ceux dont les mères avaient reçu plusieurs fois le traitement ( $p < 0,05$ ). Cependant, seuls les enfants traités plusieurs fois avaient des taux sanguins moins élevés que ceux n'ayant pas été traités ( $p < 0,05$ ). L'analyse multivariée a retrouvé, comme facteurs liés à un taux moins élevé de 17-OHP, le traitement par corticostéroïdes et le retard de croissance intra-utérin, alors que la présence d'un syndrome de détresse respiratoire était une variable corrélée positivement (multiple R = 0,50,  $p < 0,001$ ). Les auteurs

concluent que le fait de recevoir un traitement prénatal répété par corticostéroïdes chez les enfants prématurés entraînait une diminution des taux de 17-OHP de 30 % environ, et que cela augmente ainsi le risque de faux négatifs pour le test de dépistage de l'HCS.

Enfin, des réactions croisées lors du dosage de la 17-OHP peuvent survenir entre la 17-OHP et d'autres hormones apparentées, notamment les métabolites sulfatés et les glucuronoconjugués, qui peuvent circuler à des niveaux plus élevés chez les prématurés (20). Ces phénomènes pourraient expliquer parfois son taux plus élevé chez les enfants nés prématurés (3).

La variabilité du taux selon l'âge gestationnel a conduit à retenir des seuils différentiels selon la prématurité afin d'améliorer la spécificité du test. En France, avant 2014, cette différence de seuils était effective uniquement pour la technique immunofluorométrique. Deux seuils étaient appliqués selon le statut né prématuré (inférieur à 37 SA) ou né à terme (à partir de 37 SA). Depuis 2014, des seuils différents selon l'âge gestationnel existent pour les deux techniques (Tableau I) (9).

## B) Performances du test de dépistage

Chaque année, l'activité de dépistage néonatal concerne environ 800 000 naissances, dont 1 % sont des grands prématurés (< 32 SA) ou très grands prématurés (< 28 SA) (5).

L'AFDPHE est chargée de l'organisation du dépistage néonatal de l'HCS en France ; elle centralise les données et permet ainsi d'obtenir des informations synthétiques au niveau national, publiées dans un rapport annuel, sur les performances du test (faux positifs, faux négatifs, sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive, notamment) (9, 11).

## Résultats généraux du test de dépistage pour la HCS en 2015

En 2015, sur 809 078 nouveau-nés testés, 47 cas d'HCS ont été détectés, soit une fréquence de 1/17 214 (IC95 % = [1/24 106 ; 1/13 387]) :

– dans 34 cas (72,3 %), il s'agissait d'une forme classique avec perte de sel ;

**Tableau I - Seuils de retest et d'action en fonction de l'âge gestationnel de l'enfant et de la technique utilisée.**

	< 32 SA	32 SA 33 SA+6 j	34 SA 35 SA+6 j	36 SA 36 SA+6 j	≥ 37 SA
<i>Technique Perkin Elmer (Victor/Autodelfia/GPS) – Méthode immunofluorométrique</i>					
Seuil de retest (nmol/L)	60	60	35	17	17
Seuil d'action (nmol/L)	90	90	50	25	25
<i>Technique Iba-CisBio – Méthode radioimmunologique</i>					
Seuil de retest (nmol/L)	125	125	85	40	40
Seuil d'action (nmol/L)	180	180	120	60	60

**Tableau II - Résultats du dépistage pour l'HCS de 2013 à 2015 (AFDPHE).**

	2012	2013	2014	2015
Nombre de NN dépistés	836 079	829 570	828 618	809 078
NN ayant un test positif	5 135 (0,61 %*)	4 984 (0,60 %*)	4 446 (0,54 %)	1 965 (0,24 %)
Nombre demandé de contrôles sur buvard	4 428	4 297	3 664	1 634
Nombre reçu de contrôles sur buvard	4 066	3 909	3 271	1 474
Nombre confirmé positif de contrôles sur buvard	315 (6,1 %**)	NR	422 (9,5 %**)	134 (6,8 %)
NN convoqués	199 (3,9 %**)	227 (4,6 %**)	230 (5,2 %**)	382 (19,4 %)
Malades (VPP)	47 (0,91 %**)	36 (0,72 %**)	44 (1,0 %**)	47 (2,4 %**)

NR : non renseigné ; (\*)% sur le nombre de NN dépistés ; (\*\*)% sur le nombre de NN avec test positif.

– dans 13 cas (27,7 %), d'une forme classique virilisante pure ;

– et dans trois cas (6,4 %), la forme était non classique ou incertaine.

Le **tableau II** montre les résultats globaux du dépistage néonatal de l'HCS en France depuis 2012. Parmi l'ensemble des nouveau-nés testés, le pourcentage de nouveau-nés ayant un test positif est faible (autour d'environ 0,6 % pour les années 2012 à 2014). Ce taux a diminué, en 2015, à 0,24 %, du fait de l'introduction pour le dépistage de l'HCS de nouveaux seuils de positivité en fonction de l'âge gestationnel (*cf.* paragraphe Dépistage.III.C). Ces nouveaux seuils ont également entraîné une augmentation (par diminution du nombre de faux-positifs) du pourcentage de cas confirmés par rapport au nombre de nouveau-nés avec premier test positif, pour un nombre total de malades globalement stable sur l'ensemble de la période.

Par ailleurs, un deuxième prélèvement sur carton de contrôle a été effectué chez 1 474 nouveau-nés pour l'HCS (soit 1/549 nouveau-nés testés) et 382 nouveau-nés ont été convoqués dans les centres de compétence ou de référence (soit 1 sur 2 118 nouveau-nés testés).

#### Sensibilité et spécificité du test

Même si le taux de faux-positifs est important, le test de dépistage de l'HCS par dosage de la 17-OHP permet de diagnostiquer la quasi-totalité des nouveau-nés atteints de forme classique par perte de sel.

Sur la période de 2012 à 2014, dans la population générale des nouveau-nés, seuls deux cas de faux-négatifs, avec un taux de 17-OHP à J3 inférieur au seuil, ont été recensés. Ces cas concernaient des formes par perte de sel. Mais ils étaient tous les deux dus à des résultats faussés par la mise en place du traitement avant le prélèvement à J3, normalisant les taux de 17-OHP.

En 2015, trois faux-négatifs avec un taux de 17-OHP à J3 inférieur au seuil ont été signalés par les associations régionales :

– deux formes classiques avec perte de sel pour lesquelles les enfants avaient présenté des taux inférieurs au seuil de détection en raison de traitements en période anténatale mais ils avaient été pris en charge immédiatement ;

– une forme non classique qui a été diagnostiquée chez un enfant né en 2004.

Pour la période 2012-2014, la sensibilité du test chez l'ensemble des nouveau-nés pour les formes classiques par perte de sel peut donc être estimée à 100 %.

Pour les formes virilisantes pures, le nombre de faux-négatifs est plus élevé du fait de la moindre importance du déficit en 21-hydroxylase. Quatre faux-négatifs ont été rapportés de 2012 à 2014 sur un total de 23 nouveau-nés malades, soit une sensibilité de 83 %. Cependant, cette forme d'HCS ne présente pas de risque de décès pour les nouveau-nés, malgré le retard au diagnostic et à la mise sous traitement.

La spécificité du test de dépistage en population générale est estimée à plus 99 % (4).

#### Valeur prédictive positive

En 2015, sur les 809 078 nouveau-nés testés, 1 474 (0,18 %) ont été contrôlés, pour 47 enfants atteints d'HCS après confirmation par test génétique (5,8 pour 100 000 NN testés), malgré l'augmentation des seuils pour les prématurés.

En 2014, ces chiffres étaient de 3 271 nouveau-nés contrôlés (soit 0,39 % des 828 618 NN testés), pour 44 enfants atteints d'HCS après confirmation par test génétique (5,3 pour 100 000 NN testés).



La valeur prédictive positive (VPP) du test pour l'ensemble de la population, selon les données de l'AFDPHE, a donc été de 1,0 % en 2014 et de 2,4 % en 2015 (les seuils de positivité pour le test de dépistage ont été modifiés en 2014 et appliqués en 2015). Cette valeur est relativement constante au cours des années puisqu'elle était de 0,72 % en 2013 et de 0,91 % en 2012 et elle avait été évaluée à 2,3 % sur les données françaises de dépistage de 1996 à 2003, période où les seuils utilisés étaient cependant différents (4).

En 2015, la VPP a certes été améliorée mais elle reste basse : 2,4 % des nouveau-nés avec un taux de 17-OHP à J3 supérieur au seuil d'action présentaient une HCS de forme classique. Cette amélioration est liée à l'introduction de seuils plus élevés dans la population des prématurés.

Ces faibles performances sont principalement dues au nombre important de faux-positifs parmi les prématurés nés avant 37 SA. En 2014, 91 % des tests positifs (3 981/4 984) concernaient des enfants nés prématurés, alors que ceux-ci ne représentent que 5 à 7 % des naissances en France (21) et seulement cinq malades sur les 44 enfants atteints d'HCS dépistés.

Le test de dépistage est donc beaucoup moins performant dans la population des nouveau-nés prématurés, avec une VPP de 0,13 % en 2014 (5/3 981). Il n'y a pas de données publiées pour la population particulière des prématurés nés avant 32 SA. En revanche, le test présente de meilleures performances chez la population « non prématurée », née après 37 SA, avec une VPP de 8,40 % (39/465). Pour 2015, la VPP chez les prématurés a été de 0,41 % (amélioration liée à l'introduction des nouveaux seuils) alors qu'elle reste stable à 8,2 % chez les non prématurés par rapport à l'année précédente.

Ces faibles valeurs n'ont pas évolué au cours des dernières années malgré la modification des seuils. Une étude rétrospective publiée en 2012 (4), analysant les performances du test de dépistage dans la population française de nouveau-nés entre 1996 et 2003 avait mis en avant des performances quasiment similaires à celles retrouvées en 2014 : un total de 6 012 798 nouveau-nés ont été dépistés entre janvier 1996 et décembre 2003 et 15 407 ont été considérés comme ayant un résultat positif. Trois cent quatre-vingt-trois cas ont été confirmés, donnant une prévalence de un pour 15 699 naissances. La valeur prédictive positive du dépistage était de 2,3 % (IC95 % = [2,1 %-2,6 %]), avec une sensibilité de 93,5 % (IC95 % = [90,9 %-95,9 %]) et une spécificité de 99,7 % (IC95 % = [99,7 %-99,7 %]). Le taux de faux-positifs était particulièrement élevé chez les prématurés, pour lesquels la VPP était de 0,4 % (IC95 % = [0,2 %-0,5 %]).

### Situation en Europe et à l'international

Le constat des faibles performances de ce test de dépistage dans la population des nouveau-nés prématurés est concordant avec les données publiées dans la littérature scientifique internationale.

En Europe, chaque pays a développé indépendamment son programme de dépistage néonatal (22). Les pratiques en Europe diffèrent largement d'un état à l'autre (13). Aussi, des efforts d'harmonisation ont été initiés sous l'impulsion de la Commission européenne. À ce jour, seuls quelques domaines ont pu faire l'objet d'une collaboration et d'un accord entre États européens (23).

L'analyse des pratiques montre que le dépistage néonatal porte sur deux à 29 maladies selon les États. Sur 35 pays enquêtés, faisant partie de l'UE ou candidats potentiels à l'UE ayant répondu à l'enquête, 15 pays avaient mis en place un dépistage néonatal de l'HCS (dont la France). Dans 13 pays, dont la France, la méthode de mesure de la 17-OHP la plus souvent utilisée est la méthode par radio-immunologique ou (auto)delfia. Deux pays (Slovaquie et Pologne) utilisent la méthode Elisa. Les seuils de détection varient entre 15 et 60 nmol/L de sang. Les concentrations de 17-OHP varient avec l'âge gestationnel, pour optimiser le dépistage chez les prématurés, des seuils spécifiques dans cette population ont été appliqués (24).

En Angleterre, le dépistage de l'HCS n'est pas inclus dans le dépistage systématique à la naissance qui concerne seulement trois pathologies : phénylcétonurie, hypothyroïdie congénitale et mucoviscidose. Une publication (25) a synthétisé les données portant sur l'HCS en Grande-Bretagne : environ 90 % patients atteints d'HCS ont été diagnostiqués avant un an de vie. La plupart des filles ont été diagnostiquées sur des signes de virilisation de leurs organes génitaux externes et environ 20 % des enfants ont présenté un syndrome de perte de sel autour ou après 14 jours de vie. Aussi, le dépistage systématique aurait pu permettre un diagnostic et un traitement plus précoces et ainsi éviter la survenue d'épisodes aigus chez ces enfants.

Gidlof *et al.* (26) ont rapporté les résultats du dépistage national en Suède sur une période de 26 ans. Ils ont conclu que le dépistage néonatal systématique de l'HCS était très efficace et a ainsi contribué à réduire la mortalité liée à cette pathologie. Pendant cette période, presque tous les enfants nés entre 1986 et 2011 (soit 2 737 932 nouveau-nés) ont été dépistés. Un total de 143 patients ont été identifiés comme étant atteints d'HCS. La sensibilité du test était de 84,3 % et sa spécificité de 99,9 %. Le taux de rappel était de 0,06 %. Cependant, ce taux chez les prématurés était de 0,57 %, statistiquement significativement plus élevé que chez les enfants nés à terme (0,03 %). La valeur prédictive positive chez enfants nés à terme était de 25 %, alors qu'elle n'était que de 1,4 % chez les prématurés (malgré la prise en compte de seuils différents), cette VPP étant corrélée avec l'âge gestationnel ( $r = 0,98, p < 0,001$ ).

Dans l'état de New-York (20), des seuils différents, selon le poids de naissance ont été appliqués depuis 2011 : entre 2007 et 2010, l'incidence de l'HCS était de un sur 21 390, la sensibilité de 95 %, la spécificité de 99,9 %, la VPP de 2,9 % et la VPN de 100 %. Après le changement d'algorithme, la spécificité et la VPP ont été inchangées mais la sensibilité a augmenté à 98,5 % et la VPP a doublé à 5,8 % (l'incidence était alors de un sur 16 200 sur cette période).

Par ailleurs, la VPP était plus élevée chez les enfants nés à terme (12,6 %) que pour les prématurés (1 %), et plutôt liée au poids de naissance qu'à l'âge gestationnel.

### C) Seuil de 17-OHP

Les performances du test de dépistage dépendent de la valeur des seuils de 17-OHP utilisés. Ainsi, devant les faibles performances du test, surtout chez les prématurés, des travaux ont été menés afin d'améliorer la VPP du test en modifiant la valeur des seuils.

En France, les seuils fixés sont différents selon la technique utilisée, du fait de leurs performances respectives différentes. De 2009 à 2013, les seuils d'action retenus étaient les suivants :

- Méthode radioimmunologique : 60 nmol/l quel que soit l'âge gestationnel ;
- Méthode immunofluorométrique : 25 nmol/L si  $\geq 37$  SA et 40 nmol/L si  $< 37$ SA.

Des travaux de l'AFDPHE (3) ont tenté de déterminer de nouveaux seuils chez les enfants nés prématurés. Pour cela, une analyse rétrospective a été menée chez les enfants nés avant 37 SA entre 1995 et 2011 et atteints d'HCS, afin de comparer leur taux de 17-OHP au 3<sup>e</sup> jour de vie, avec les taux observés chez les prématurés non atteints d'HCS.

La fixation du seuil d'action correspondant au 99,5<sup>e</sup> percentile de la classe d'âge gestationnel a démontré de manière rétrospective une amélioration significative des performances du test de dépistage chez les enfants nés prématurés entre 32 et 37 SA. Cette amélioration s'est traduite par une réduction du nombre de faux-positifs de 3 500 en moyenne par an à 283.

Les nouveaux seuils sont plus élevés que les anciens, ce qui augmente donc la spécificité (par diminution des faux-positifs) mais diminue la sensibilité (par augmentation du nombre de faux-négatifs).

En conséquence, le choix de ce seuil chez les prématurés  $< 32$  SA entraîne une forte diminution de la sensibilité du test avec une forte augmentation du nombre de faux-négatifs. En choisissant comme seuil le 99,5<sup>e</sup> percentile, une HCS n'aurait pas été dépistée chez sept prématurés sur huit nés avant 32 SA.

Les nouveaux seuils recommandés depuis 2014 par l'AFDPHE (Tableau 1) prennent donc en compte l'âge gestationnel. Ainsi, pour les prématurés nés avant 32 SA, il n'a pas été possible de trouver des seuils qui donnaient des valeurs acceptables de faux-négatifs et de faux-positifs. Les seuils appliqués pour cette catégorie d'âge ne reposent donc pas sur le 99,5<sup>e</sup> percentile mais sur les seuils utilisés pour la classe d'âge supérieure.

Afin de comparer ces résultats avec les données disponibles dans la littérature scientifique, une revue systématique de la littérature a été réalisée afin d'identifier les articles publiés portant sur les seuils de 17-OHP en fonction du terme de la grossesse.

Pour cela, la base bibliographique Medline a été interrogée sur la période de janvier 1990 à février 2016, ainsi que des sites internet institutionnels (Annexe 1).

Cette revue de littérature a permis d'identifier un article ayant rapporté des résultats pour le sous-groupe de nouveau-nés nés avant 32 SA (15), mais avec une technique de dosage différente, par Elisa.

Deux autres études (16, 17) mettent également en avant une réduction éventuelle du nombre de faux-positifs chez les prématurés par la mise en place de seuils dépendant de l'âge gestationnel et du poids à la naissance. Cependant, aucune de ces études ne porte sur la sous-population plus spécifique des prématurés nés avant 32 SA.

## IV. - UTILITÉ DU DÉPISTAGE

### A) Dans la population générale néonatale et chez les prématurés

Malgré un nombre élevé de faux-positifs, le bilan de l'AFDPHE fait état de la contribution du dépistage au diagnostic d'HCS chez les nouveau-nés.

En 2015, ce dépistage a permis le diagnostic de 47 cas d'HCS, dont 34 formes classiques et 13 formes virilisantes pures.

Parmi les nouveau-nés dépistés, 1 965 ont eu un test positif, parmi lesquels 1 465 étaient prématurés (terme  $< 37$  SA), soit 74,6 % des nouveau-nés avec un taux de 17-OHP supérieur au seuil, alors que six enfants seulement sur les 47 diagnostiqués (12,8 %) sont nés prématurément (de 32 à 36 SA), aucun n'étant âgé de moins de 32 SA.

Sur les 47 malades, 23 étaient des filles et 22 des garçons (dans deux cas, le sexe n'était pas renseigné).

Chez les 23 filles (un dossier non renseigné) :

- trois diagnostics n'avaient pas été soupçonnés, dont une enfant hospitalisée au moment des résultats, mais qui présentaient tous les trois des signes cliniques ;
- huit diagnostics avaient été soupçonnés sur signes cliniques ;
- onze diagnostics étaient connus (tous avec des anomalies des organes génitaux externes et six par diagnostic anténatal).

Chez les 22 garçons (un dossier non renseigné) :

- seize diagnostics n'avaient pas été soupçonnés, dont onze étaient au domicile au moment des résultats ;
- trois diagnostics avaient été soupçonnés avec syndrome de perte de sel ou antécédents familiaux ;
- deux diagnostics étaient connus en période anténatale.

Au total, sur les 47 malades, le dépistage a contribué au diagnostic dans 19 cas de diagnostic insoupçonné et 12 cas de diagnostic soupçonné mais non connus.

Le diagnostic clinique est plus facilement réalisé chez la fille que chez le garçon grâce aux anomalies cliniques du développement sexuel qu'elle présente à la naissance. Ainsi le dépistage a plus souvent contribué au diagnostic de cette pathologie chez les garçons que chez les filles (3).

L'âge médian des nouveau-nés, lors la prise en charge de l'HCS, est de 6 jours (1-9 jours), ce qui implique que le diagnostic pour un certain nombre de nouveau-nés se fait sur signes cliniques (anomalies des OGE notamment) et donc avant les résultats du dépistage. Chez les enfants au domicile au moment du résultat, l'âge médian à la prise en charge est de 10 jours (6-11), ce qui permet la mise en place du traitement avant l'apparition des premiers symptômes du syndrome de perte de sel.

La mise en place du dépistage néonatal en 1995 coïncide avec la diminution de la mortalité infantile lors de la première année de vie liée à l'insuffisance cortico-surrénalienne (toutes causes confondues) en France observée sur la période 1979-2007. Cette diminution de la mortalité, amorcée avant l'introduction du dépistage, s'expliquerait toutefois plus par l'amélioration des soins pédiatriques en général que par l'introduction du dépistage en lui-même (4). Sur la période 2002 à 2007, aucun décès lié à ce trouble n'a été observé chez les enfants de moins de 1 an.

### B) Chez les prématurés nés avant 32 SA

La question de l'utilité du dépistage de l'HCS chez les prématurés nés avant 32 SA peut être discutée. En effet, ces nouveau-nés, qui représentent environ 8 000 enfants par an en France, sont hospitalisés dès leur naissance, le plus souvent dans des services de réanimation pédiatrique, pendant plusieurs semaines qui couvrent la période à risque de décès pour les enfants atteints de la forme par perte de sel.

Les données publiées dans le cadre de la cohorte nationale EPIPAGE 2 (27) ont montré une durée de prise en charge hospitalière médiane de 34 semaines (1<sup>er</sup>-3<sup>e</sup> interquartile : 28-40 semaines) pour les enfants nés à 32 SA, et des durées de prise en charge plus importantes pour les plus grands prématurés.

Les formes cliniques d'HCS les plus sévères se révélant généralement lors de la deuxième semaine de vie (28), les enfants sont donc déjà hospitalisés et font l'objet d'une surveillance rapprochée lorsque les premiers symptômes apparaissent. Le dépistage néonatal ne devrait donc pas avoir d'influence sur la mortalité par perte de sel chez les prématurés nés avant 32 SA. Cependant aucune donnée ne permet de conclure sur la morbidité.

### C) Coût du dépistage néonatal

La CNAMTS a alloué, pour chaque test de dépistage de l'HCS, un budget de 1,60 euro. Le coût moyen du multi-dépistage (dépistage néonatal des cinq pathologies) est de 10,2 euros par nouveau-né, soit 8 280 780 euros pour 809 078 nouveau-nés testés (en incluant les remboursements CNAMTS et hors frais de fonctionnement de l'AFDPHE).

En 2014, le coût par malade (44 dépistés pour les formes classiques) a été estimé à 27 543 euros (9).

La grande prématurité concerne environ 8 000 nouveau-nés par an. Aussi, si l'on supprime le test chez cette population, les économies potentielles réalisées seraient au moins de l'ordre de 12 800 euros (estimation ne prenant

pas en compte les tests supplémentaires de vérification dus aux faux-positifs).

### D) Conséquences de l'arrêt du dépistage néonatal

#### 1) Organisation des soins

Actuellement, le dépistage de l'HCS engendre un nombre important de faux-positifs. Les conséquences sont multiples :

- au niveau organisationnel, cela nécessite de réaliser, dans un délai restreint, de nouveaux prélèvements et rajoute des tâches inutiles dans la majorité des cas aux équipes soignantes ;
- potentiellement, une source de stress supplémentaire pour les familles. Les naissances prématurées sont génératrices d'angoisse pour la mère et la famille. Le résultat d'un test, bien qu'à confirmer, serait un facteur de stress supplémentaire. Cependant, l'organisation actuelle du dépistage en France fait que, chez les prématurés, l'information n'est donnée *a priori* aux familles qu'après confirmation du diagnostic.

L'arrêt du dépistage de l'HCS chez les prématurés nés avant 32 SA permettrait de libérer du temps soignant, en évitant notamment les seconds prélèvements pour contrôle, sans risque de négliger une manifestation clinique, ces nouveau-nés étant sous surveillance médicale continue.

*A contrario*, l'abstention du dosage de la 17-OHP chez les prématurés nés avant 32 SA au niveau des laboratoires entraînerait un travail de tri supplémentaire des cartons de prélèvements compris entre 5 et 15 minutes par jour. Cette mesure a été évaluée au cours de l'été 2013 par une étude pilote dans quatre associations régionales de taille différente (PACA, Bretagne, Lorraine et Bourgogne) (9).

#### 2) Impact sur le diagnostic des prématurés < 32 SA

L'effet attendu de l'arrêt du dépistage chez les nouveau-nés prématurés nés avant 32 SA sur le diagnostic et la prise en charge des enfants atteints d'HCS est minime voire inexistant.

En théorie, l'augmentation du seuil entraînerait un nombre plus important de faux négatifs avec le risque de ne pas diagnostiquer une forme classique d'HCS notamment.

Cependant, les formes classiques d'HCS concernent, en moyenne, un enfant né prématuré de moins de 32 SA par an (aucun cas recensé en 2015).

Par ailleurs, la durée initiale de prise en charge hospitalière, avec des soins intensifs, des enfants nés grands et très grands prématurés devrait permettre de diagnostiquer et de prendre en charge, dès les premiers symptômes, les formes les plus sévères présentant un syndrome avec perte de sel.

Cependant il faudra veiller à ce qu'une information adéquate et suffisante soit communiquée aux praticiens sur le diagnostic de cette pathologie et mettre en place un suivi des conséquences de cette suppression (mesure d'impact), en s'assurant que le nombre de cas d'HCS diagnostiqués chez les prématurés de moins de 32 SA soit stable.



## CONCLUSION ET AVIS DE LA HAS

L'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase est une maladie rare (prévalence de un cas pour 18 000 naissances), potentiellement mortelle pour la forme classique par perte de sel mais pour laquelle un traitement par hormonothérapie substitutive permet de prévenir les complications avant l'apparition des premiers symptômes.

Le DNN a été mis en place depuis 1995 de façon systématique et a contribué, en France, à supprimer les décès liés à cette maladie (4) : aucun cas de décès en lien avec l'HCS n'a été déclaré à l'INSERM chez les enfants depuis au moins l'année 2000<sup>3</sup>.

Le test de dépistage, reposant sur le dosage sanguin de la 17-OHP, présente une très bonne sensibilité mais génère de nombreux faux-positifs, essentiellement chez les prématurés et tout particulièrement les prématurés nés avant 32 SA. La population d'enfants nés prématurés avant 32 SA représente 1 % des naissances (environ 8 000 par an), et en moyenne un cas par an d'HCS classique ; cependant, ils constituent 63 % des faux-positifs. Les études réalisées par l'AFDPHE ont montré qu'un changement de seuil de 17-OHP fondé sur la valeur du 99,5<sup>e</sup> percentile par âge gestationnel permettait d'améliorer le dépistage pour les prématurés nés entre 32 et 37 SA.

Cependant, pour les prématurés < 32 SA, il n'a pas été possible de définir un seuil permettant d'obtenir à la fois une valeur prédictive positive et une sensibilité acceptables (9).

La revue systématique de littérature réalisée par la HAS n'a pas identifié d'autres études de performances dont les résultats auraient pu être confrontés à ceux de l'AFDPHE.

La pertinence de ce test chez les enfants nés avant 32 SA peut légitimement être remise en question dès lors que 99,9 % des tests positifs dans cette population correspondent à des enfants non atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales. De plus, cette population de nouveau-nés est hospitalisée et fait l'objet au cours de la période à risque d'une surveillance rapprochée liée à leur prématurité, ce qui permet un diagnostic et une prise en charge précoces des nouveau-nés atteints d'HCS.

L'arrêt du dépistage chez les prématurés nés avant 32 SA, demandé par les professionnels en charge de ce dépistage, devrait permettre d'améliorer l'organisation des soins dans les services concernés en limitant les tests inutiles et également d'améliorer les performances globales du test de dépistage de l'HCS, sans induire de conséquences négatives sur la santé des enfants concernés.

Au vu de ces arguments, la HAS considère qu'il est opportun de limiter aux nouveau-nés nés après 32 SA le dépistage de l'hyperplasie congénitale des surrénales, tant qu'aucune technique ne permet d'améliorer les performances du test chez les prématurés nés avant 32 SA et en assurant une information adaptée auprès des personnels prenant en charge les nouveau-nés prématurés de moins de 32 SA, ainsi qu'un suivi de cette mesure afin de s'assurer de l'absence de faux négatifs non pris en charge et de conséquences sur la morbidité ou même sur la mortalité par syndrome de perte de sel chez les enfants concernés.

## ABRÉVIATIONS

17-OHP = 17 Hydroxyprogesterone  
 AFDPHE = Association française pour le dépistage et la prévention du handicap de l'enfant  
 ACTH = *adrenocorticotropie hormone* ou hormone adénocorticotrope  
 ALD = Affection longue durée  
 CnamTS = Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés  
 COM = Collectivités d'outre-mer  
 DGS = Direction générale de la santé  
 DNN = Diagnostic néonatal  
 DROM = Départements et régions d'outre-mer  
 HAS = Haute Autorité de Santé  
 HCS = Hyperplasie congénitale des surrénales  
 PNDS = Plan national de diagnostic et de soins  
 POM = Pays d'outre-mer  
 SA = Semaines d'aménorrhée  
 VPP = Valeur prédictive positive

<sup>3</sup> Consultation de la base Inserm CepiDc sur les causes de décès de 1979 à 2014, au 1<sup>er</sup> mars 2017, avec recherche du nombre de décès dus à l'HCS (codage E25) <http://www.cepidc.inserm.fr/cgi/broker.exe>



## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Arrêté du 22 janvier 2010 fixant la liste des maladies donnant lieu à un dépistage néonatal. *Journal Officiel*; 30 janvier 2010.
- (2) White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000 ; **21** (3) : 245-91.
- (3) Huet F, Godefroy A, Cheillan D, Somma C, Roussey M. Faut-il maintenir un dépistage de l'hyperplasie congénitale des surrénales pour les prématures ? *Arch Pédiatr* 2014 ; **21** (2) : 233-6.
- (4) Coulm B, Coste J, Tardy V, Ecosse E, Roussey M, Morel Y, *et al.* Efficiency of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in children born in mainland France between 1996 and 2003. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012 ; **166** (2) : 113-20.
- (5) Ancel PY, Goffinet F. EPIPAGE 2: a preterm birth cohort in France in 2011. *BMC Pediatr* 2014 ; **14** : 97.
- (6) Speiser PW, Agdere L, Ueshiba H, White PC, New MI. Aldosterone synthesis in salt-wasting congenital adrenal hyperplasia with complete absence of adrenal 21-hydroxylase. *N Engl J Med* 1991 ; **324** (3) : 145-9.
- (7) Haute Autorité de Santé. Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase. Protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares. Guide médecin affection longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011. [http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/ald\\_hors\\_liste\\_-\\_pnbs\\_sur\\_lhyperplasie\\_congenitale\\_des\\_surrenales.pdf](http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/ald_hors_liste_-_pnbs_sur_lhyperplasie_congenitale_des_surrenales.pdf)
- (8) Michala L, Liao LM, Wood D, Conway GS, Creighton SM. Practice changes in childhood surgery for ambiguous genitalia? *J Pediatr Urol* 2014 ; **10** (5) : 934-40.
- (9) Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant. Bilan d'activité 2014. Paris : *AFDPHE* ; 2015.
- (10) Roussey M, Delmas D. Plus de 40 ans de dépistage néonatal en France : des données épidémiologiques majeures pour plusieurs maladies rares. *BEH* 2015 ; (15-16) : 230-8.
- (11) Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant. Bilan d'activité 2015. Paris : *AFDPHE* ; 2016.
- (12) Prévalence des maladies rares : données bibliographiques. Prévalence, incidence ou nombre publié de cas classés par ordre alphabétique des maladies. *Cah Orphanet* 2016 ; (1).
- (13) Executive Agency for Health and Consumers, Cornel M, Rigger T, Weinreich S, Burgard P, Hoffmann GF, *et al.* Newborn screening in Europe. Expert opinion document "Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in Member States of the European Union". Luxembourg: European Commission; 2012. [http://ec.europa.eu/chafea/documents/news/Expert\\_opinion\\_document\\_on\\_NBS\\_20120108\\_FINAL.pdf](http://ec.europa.eu/chafea/documents/news/Expert_opinion_document_on_NBS_20120108_FINAL.pdf)
- (14) Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant. Bilan d'activité 2013. Paris : *AFDPHE* ; 2014.
- (15) Ohkubo S, Shimozawa K, Matsumoto M, Kitagawa T. Analysis of blood spot 17 alpha-hydroxyprogesterone concentration in premature infants: proposal for cut-off limits in screening for congenital adrenal hyperplasia. *Acta Paediatr Jpn* 1992 ; **34** (2) : 126-33.
- (16) Lee JE, Moon Y, Lee MH, Jun YH, Oh KI, Choi JW. Corrected 17-alpha-hydroxyprogesterone values adjusted by a scoring system for screening congenital adrenal hyperplasia in premature infants. *Ann Clin Lab Sci* 2008 ; **38** (3) : 235-40.
- (17) Olgemöller B, Roscher AA, Liebl B, Fingerhut R. Screening for congenital adrenal hyperplasia: adjustment of 17-hydroxyprogesterone cut-off values to both age and birth weight markedly improves the predictive value. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; **88** (12) : 5790-4.
- (18) King JL, Naber JM, Hopkin RJ, Repaske DR, Bailey L, Leslie ND. Antenatal corticosteroids and newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001 ; **155** (9) : 1038-42.
- (19) Gatelais F, Berthelot J, Beringue F, Descamps P, Bonneau D, Limal JM, *et al.* Effect of single and multiple courses of prenatal corticosteroids on 17-hydroxyprogesterone levels: implication for neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Res* 2004 ; **56** (5) : 701-5.
- (20) Pearce M, DeMartino L, McMahon R, Hamel R, Maloney B, Stansfield DM, *et al.* Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New York State. *Mol Genet Metab Rep* 2016 ; **7** : 1-7.
- (21) Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F. Trends in perinatal health in France from 1995 to 2010. Results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2012 ; **41** (4) : e1-e15.
- (22) Aymé S. Dépistage pré- et néonatal en France : faisons-nous bien ? Comment mieux faire encore ? *BEH* 2015 ; (15-16) : 228-9.
- (23) European Union Committee of Experts on Rare Diseases. New born screening in europe. Opinion of the eucerd on potential areas for european collaboration. Bruxelles : *EUCERD* ; 2013. [http://ec.europa.eu/health/rare\\_diseases/docs/eucerd\\_n\\_bs\\_opinion\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/docs/eucerd_n_bs_opinion_en.pdf)
- (24) Torresani T, Gruters A, Scherz R, Burckhardt JJ, Harras A, Zachmann M. Improving the efficacy of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia by adjusting the cut-off level of 17-hydroxyprogesterone to gestational age. *Screening* 1994 ; **3** : 77-84.
- (25) Khalid JM, Oerton JM, Dezateux C, Hindmarsh PC, Kelnar CJ, Knowles RL. Incidence and clinical features of congenital adrenal hyperplasia in Great Britain. *Arch Dis Child* 2012 ; **97** (2) : 101-6.
- (26) Gidlöf S, Wedell A, Guthenberg C, von Döbeln U, Nordenström A. Nationwide neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in sweden: a 26-year longitudinal prospective population-based study. *JAMA Pediatr* 2014 ; **168** (6) : 567-74.
- (27) Ancel PY, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandez X, *et al.* Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr* 2015 ; **169** (3) : 230-8.
- (28) American Academy of Pediatrics. Technical report: congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 2000 ; **106** (6) : 1511-8.

## ANNEXE 1. RECHERCHE DOCUMENTAIRE

Stratégie de recherche dans Medline :

Type d'étude / Sujet	Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références trouvées
<b>DÉPISTAGE HCS CHEZ LES PRÉMATURÉS</b>		Janv. 90 – Fév. 16	
<b>Recommandations, conférences de consensus</b>			<b>0</b>
Étape 1	(congenital adrenal hyperplasia OR 21-hydroxylase deficiency OR 21 hydroxylase deficiency OR 21-OHD OR 21 OHD)/ti,ab OR Adrenal Hyperplasia, Congenital/de		
AND			
Étape 2	(investigat* OR assess* OR test* OR detect* OR marker* OR biomarker* OR exam* OR screening)/ti OR Biological Markers/de OR Mass Screening/de OR (immunofluorometry* OR immunofluorometric OR immuno fluorometry OR immuno fluorometric* OR immune-fluorometry* OR radioimmunity OR radioimmunologic OR radio-immunologic)/ti,ab OR (Fluoroimmunoassay OR Radioimmunoassay)/de		
AND			
Étape 3	(preterm OR pre-term OR premature OR pre-mature OR prematurity OR pre-maturity)/ti,ab OR Infant, Premature/de		
AND			
Étape 4	(guidance OR guideline* OR recommendation* OR consensus OR position paper OR statement*)/ti OR (Guideline OR Practice guideline OR Consensus development conference, NIH OR Consensus development conference)/type OR Health planning guidelines/de		
<b>Méta-analyses, revues systématiques</b>			<b>0</b>
Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 3			
AND			
Étape 5	(meta analys* OR metaanalys* OR meta-analys* OR systematic literature review* OR systematic literature search* OR systematic overview* OR systematic review* OR systematical literature review* OR systematical overview* OR systematical review* OR systematically review* OR systematically search* OR systematically research*)/ti,ab OR meta-analysis/type OR Cochrane Database Syst Rev/revue OR Health Technol Assess/revue		
<b>Essais cliniques</b>			<b>12</b>
Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 3			
AND			
Étape 6	(clinical trial* OR random* OR single-blind OR double-blind OR multicenter stud* OR multicentre stud* OR cross-over stud*) / ti,ab OR (versus OR comparative stud*)/ti OR (Clinical trial OR Controlled clinical trial OR Randomized controlled trial OR Multicenter study OR Comparative study)/type OR (Random allocation OR Single-blind method OR Double-blind method OR cross-over studies)/de		

<b>Études de cohortes</b>			<b>12</b>
Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 3			
AND			
Étape 7	(cohort* OR follow-up stud* OR prospective stud* OR longitudinal stud*)/ti OR (prospective studies OR cohort studies OR follow-up studies OR longitudinal studies)/de		
<b>Performances des tests</b>			<b>21</b>
Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 3			
AND			
Étape 8	(sensitivity OR sensitive OR sensitivity OR specific OR specificity)/ti OR (diagnosis performance OR false negative OR false positive OR predictive value OR prognosis OR prognostic value OR reliability OR reliable OR reproducibility)/ti,ab OR (falsenegative reactions OR false positive reactions OR observer variation OR predictive value of tests OR reference standards OR reproducibility of results OR sensitivity and specificity)/de OR evaluation studies/Type		
<b>DÉPISTAGE HCS</b>		Janv. 90 – Fév. 16	
<b>Recommandations, conférences de consensus</b>			<b>3</b>
Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 4			
<b>Méta-analyses, revues systématiques</b>			<b>4</b>
Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 5			
<b>Essais cliniques</b>			<b>76</b>
Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 6			
<b>Études de cohortes</b>			<b>46</b>
Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 7			
<b>Performances des tests</b>			<b>100</b>
Étape 1 AND Étape 2 AND Étape 8			
<b>HCS - RECOMMANDATIONS</b>		Janv. 90 – Fév. 16	<b>18</b>
Étape 1 AND Étape 4			
<b>DÉPISTAGE CHEZ LES PRÉMATURÉS - RECOMMANDATIONS</b>		Janv. 90 – Fév. 16	<b>66</b>
Étape 3 AND Étape 2 AND Étape 4			
<b>DÉPISTAGE NÉONATAUX - RECOMMANDATIONS</b>		Janv. 90 – Fév. 16	<b>152</b>
Étape 9	Neonatal Screening/ti OR Neonatal Screening/de		
AND			
Étape 4			

## Liste des sites internet visités :

Académie de médecine	Agence soins et santé
Agence de la biomédecine	Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE)
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)	Office de la naissance et de l'enfance
Agence pour la diffusion de l'information technologique (ADIT)	Société Belge de Néphrologie
Assemblée nationale	Société Belge d'Urologie
Association française d'urologie (AFU)	Office fédéral de la santé publique
Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE)	<i>Swiss Medical Board</i>
Association SURRENALES	<i>Swiss Network for Health Technology Assessment</i>
Assurance maladie	<i>Center for Folkesundhed og Kvalitetsudvikling</i>
Banque de données en santé publique (BDSP)	<i>Danish Centre for Health Technology Assessment</i>
Base ETSAD	<i>Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias</i>
Bibliothèque médicale Lemanissier	<i>Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Sanitarias de Andalucía</i>
Catalogue et index des sites médicaux francophones (CISMeF)	<i>Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya</i>
Centre national de l'expertise hospitalière (CNEH)	<i>Agència de Salut Pública de Catalunya</i>
Comité consultatif national d'éthique (CCNE)	<i>Asociación Española de Pediatría</i>
Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques (CEDIT)	<i>Asociación Española de Urología</i>
Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES)	<i>Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia</i>
Documentation française	<i>Osakidetza - Servicio Vasco de Salud</i>
Haute Autorité de Santé (HAS)	<i>Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica</i>
Institut de l'information scientifique et technique (INIST) Base LARA	<i>Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición</i>
Institut de recherche en santé publique (IReSP)	<i>Sociedad Española de Nefrología</i>
Institut de recherche et documentation en économie de la santé (IRDES)	<i>Sociedad Española de Neonatología</i>
Institut de veille sanitaire (InVS)	Société Scientifique de Médecine Générale
Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) Expertise collective	<i>Finnish Office for Health Technology Assessment</i>
Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES)	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
Ministère de la Santé	<i>Health Information and Quality Authority</i>
Portail épidémiologie France	<i>Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali</i>
Réseau d'évaluation en économie de la santé	<i>Istituto Superiore di Sanità</i>
Société française de médecine générale (SFMG)	<i>Ministero della salute</i>
Société française de néonatalogie	<i>Osservatorio Malattie Rare</i>
Société française de néphrologie	<i>Servizio Sanitario Nazionale</i>
Société française de pédiatrie	<i>Sistema Nazionale Linee Guida</i>
Société française d'endocrinologie	<i>Società Italiana di Endocrinologia</i>
<i>Ludwig Boltzmann Institut</i>	<i>Società Italiana di Nefrologia</i>
	<i>Società Italiana di Neonatologia</i>
	<i>Società Italiana di Pediatria</i>
	<i>Società Italiana di Urologia</i>
	<i>Società Italiana Per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale</i>
	<i>College voor Zorgverzekeringen</i>
	<i>The Health Council of the Netherlands</i>



*The Netherlands Organisation for Health Research and Development*

*Norwegian Knowledge Centre for the Health Services*

*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*

*British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes*

*Centre for Evidence-based Purchasing*

*eGuidelines.co.uk*

*Evidence Search. Search Engine for Evidence in Health and Social Care*

*GAIN - Guidelines & Audit Implementation Network*

*GP Guidance Database*

*Health and Safety Executive Horizon Scanning*

*Healthcare Improvement Scotland*

*National Health Services*

*National Health Services Scotland*

*National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*

*National Institute for Health Research*

*National Institute for Health Research National Horizon Scanning Centre*

*NHS institute for innovation and improvement*

*Office of Health Economics*

*Option Grid*

*PHG Foundation*

*Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*

*The Health Foundation*

*UK Department of Health*

*UK National Screening Committee Public Health England*

*Bureau régional de l'Europe. Organisation mondiale de la santé*

*Centre des liaisons européennes et internationales de sécurité sociale (CLEISS)*

*Commission européenne environnement, consommateurs et santé*

*Commission européenne science et technologie*

*Community Research and Development Information Service (CORDIS)*

*Europa*

*European Centre for Disease Prevention and Control*

*European network for Health Technology Assessment*

*European Observatory on Health Systems and Policies*

*European Society for Neonatology*

*European Society for Paediatric Endocrinology*

*European Surveillance of Congenital Anomalies (Eurocat)*

*European Union Committee of Experts on Rare Diseases*

*EUROPERISTAT*

*EuroScan International Network*

*Health Evidence Network*

*Joint Research Centre*

*Agence Santé Publique Canada*

*Alberta Innovates*

*Association canadienne de protection médicale*

*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*

## ANNEXE 2. PARTICIPANTS

### L'équipe

- Ce travail a été coordonné dans le service d'évaluation économique et de santé publique par M<sup>me</sup> Sophie TCHAKAMIAN, sous la direction du Dr Olivier SCEMAMA et de M<sup>me</sup> Catherine RUMEAU-PICHON ;
- La recherche et la gestion documentaire ont été effectuées par M<sup>me</sup> Mireille CECCHIN, documentaliste et M<sup>me</sup> Renée CARDOSO, assistante documentaliste.
- Le secrétariat a été réalisé par M<sup>me</sup> Sabrina MISSOUR-BENLARBI et M<sup>me</sup> Laurence TOUATI-GUESDON.

### ► Groupe de lecture

Pascal BOILEAU, néonatalogiste, Hôpital Poissy, Poissy

Claire BOUVATIER, pédiatre, endocrinologue, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Pr Jean-Claude CAREL, chef de service endocrinologie, Hôpital Robert Debré, Paris

David CHEILLAN, biologiste, CHU Lyon, Lyon

Claudine COLIN, présidente association SURRENALES

Magali DIDELOT

Marie-France FRIGERE, biologiste, CHU Dijon, Dijon

Alice GODEFROY, pédiatre

Frédéric HUET, pédiatre, CHU Dijon, Dijon

Pr Pierre-Henri JARREAU

Laura MAAG

Michel ROUSSEY, pédiatre, CHU Rennes, Rennes

Véronique TARDY, médecin biologiste, CHU Lyon, Lyon