

Dépistage néonatal de la mucoviscidose – une histoire à succès

Swiss Working Group for Cystic Fibrosis (SWGCF)*
Société Suisse de Pneumologie Pédiatrique (SSPP)

Dans un article de revue publié il y a 5 ans dans *Forum Médical Suisse*, nous avons discuté des avantages et inconvénients d'un dépistage néonatal (NGS) de la mucoviscidose (CF) et annoncé un projet pilote pour 2011–2012 en Suisse [1]. Nous avons montré dans une étude rétrospective que l'examen en 2 temps prévu aurait permis de dépister 98% des cas de CF diagnostiqués cliniquement entre 2006 et 2009 [2]. Après une phase de planification consciencieuse, le projet pilote *Neugeborenscreening für Cystische Fibrose in der Schweiz* (CF-NGS) a été accepté le 1^{er} novembre 2010 par l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) pour deux ans et a démarré le 1^{er} janvier 2011 [3]. Son algorithme comprend le dosage du trypsinogène immunoréactif (IRT) dans le sang du talon, suivi, si augmenté, d'une recherche des 7 mutations CF les plus fréquentes en Suisse (fig. 1 ). Après plusieurs évaluations et optimisation des étapes, le CF-NGS a définitivement été accepté par l'OFSP le 3 décembre 2012 [4, 5]. Un éditorial du *Deutsches Ärzteblatt* a qualifié d'exemplaire ce projet suisse [6].

Projet pilote pour 2011–2012

Ce projet pilote sur 2 ans a été réalisé pour répondre à toutes sortes de questions sur la faisabilité, l'efficacité et l'acceptation du CF-NGS. La phase pilote a surtout examiné si ce dépistage identifiait plus de 95% des nouveau-nés CF, s'il ne compromettait pas le précédent NGS pour d'autres maladies et n'inquiétait pas les parents. Nous avons en outre voulu fixer le seuil optimal de l'IRT, dans le but de maintenir les examens complémentaires (*recall rate*) au niveau le plus bas possible, sans pour autant passer à côté des enfants malades.

Au cours des 2 années pilotes, l'IRT a été dosé chez un total de 167 819 nouveau-nés. Par rapport aux années précédentes, il n'y a pas eu plus de refus du test de Guthrie, et seules des considérations générales ont été citées comme motif de refus. Ce qui veut dire que les parents n'ont pas refusé ce dépistage à cause de l'examen supplémentaire pour la CF, mais parce qu'ils étaient par principe opposés à tout dépistage. Un test ADN a été effectué chez 1275 nouveau-nés (0,8%): chez 1270 à cause de l'IRT augmenté et chez 5 à cause d'un iléus méconial (des nouveau-nés ayant une CF et un iléus méconial peuvent avoir un IRT normal). Sur ces 1275 nouveau-nés, 133 (10%) ont eu au moins une mutation CF. Chez 811 (64%), le dosage de l'IRT a dû être répété dans une seconde prise de sang au talon (*recall rate* = 0,48% de 167 819), et 38 ont eu un second taux aug-

Transfert dans un centre CF

171 nouveau-nés en tout (133 + 38) ont été adressés à un centre CF pour examens complémentaires (test de la sueur, éventuellement génétique et examen des selles). Une CF a pu être exclue chez 106 (62%), une CF classique a été diagnostiquée chez 54 (valeur prédictive positive 32%) et de rares mutations CF avec importance clinique douteuse ont été découvertes chez 9 (CF douteuse). 2 enfants n'ont plus pu être suivis. Le diagnostic de CF a été confirmé dans tous ces cas par examen génétique. Les $\frac{3}{4}$ des enfants diagnostiqués avaient 1 ou 2 des 7 mutations CF les plus fréquentes, contenues dans le kit de dépistage. Et même 95% des 54 ayant une CF classique (51). 3 de ces 54 avaient des mutations rares en Suisse; ils ont été diagnostiqués dans le dépistage à cause de leur second IRT également augmenté («safety net»).

Cas faux négatifs et faux positifs

Dans l'étude pilote, 2 nourrissons ayant une CF ont été manqués par le dépistage, leur diagnostic a été posé quelques mois plus tard par les symptômes cliniques (toux, retard de développement). La proportion de faux négatifs est donc de 3,6% (2/56), c.-à-d. inférieure au but visé de 5%. Celle de faux positifs, de 0,07% (117/167 763), est très faible. Après 2 ans, la sensibilité pour une CF classique a été de 96,4% (54/56) et la spécificité de 99,9% (167 646/167 763). Ce résultat doit toutefois être inter-

* Jürg Barben^a, Corina S. Rueegg^b, Martin H. Schöni^c, Sabina Gallati^d, Toni Torresani^e, Ralph Fingerhut^f, Matthias Baumgartner^g, Claudia E. Kuehni^h

^a Leiter Task Force Neugeborenen-Screening für Cystische Fibrose, Präsident Swiss Working Group for Cystic Fibrosis (SWGCF), Leitender Arzt Pneumologie/Allergologie, Ostschweizer Kinderspital St. Gallen

^b Projektleiterin Evaluation CF Neugeborenen-Screening, Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Bern

^c Chefarzt ambulante Pädiatrie, Universitäts-Kinderklinik Bern

^d Leiterin Abteilung Genetik, Universitäts-Kinderklinik Bern

^e Ehemaliger Leiter Neugeborenen-Screening Schweiz und Proteinlabor Endokrinologie, Universitäts-Kinderkliniken Zürich

^f Leiter Neugeborenen-Screening Schweiz und Proteinlabor Endokrinologie, Universitäts-Kinderkliniken Zürich

^g Leiter Abteilung für Stoffwechselkrankheiten und Medizinischer Leiter Neugeborenen-Screening Schweiz, Universitäts-Kinderkliniken Zürich

^h Leiterin Bereich pädiatrische Epidemiologie, Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Bern

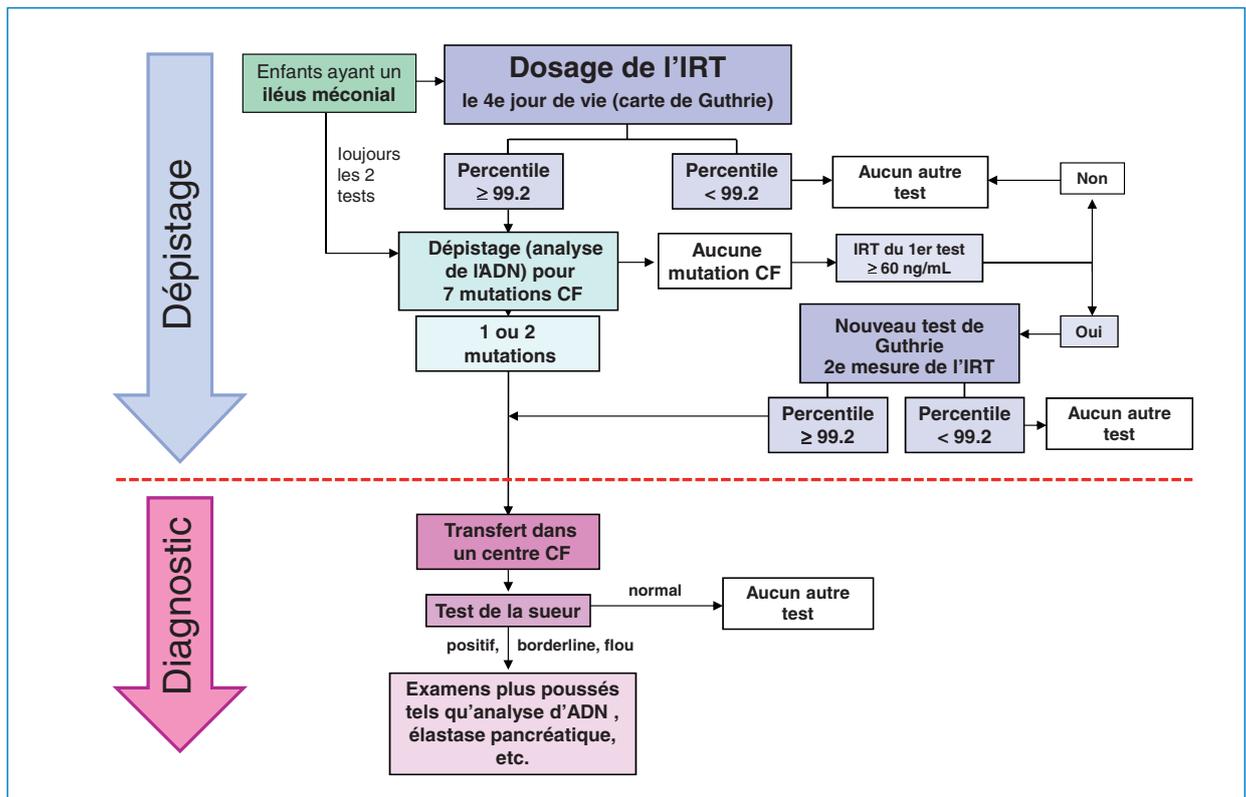


Figure 1

Algorithme du dépistage néonatal de la mucoviscidose (CF) (depuis le 1^{er} janvier 2012).

prété avec prudence, du fait qu'une CF ne peut être diagnostiquée qu'après plusieurs années hors d'un programme de dépistage, en fonction de sa gravité clinique. La vraie sensibilité est donc un peu plus faible que ces premières analyses permettent de la supposer. Contrôle et évaluation sont donc poursuivis.

Pendant ces 2 années de dépistage, l'incidence a été de 1:2582 nouveau-nés pour tous les diagnostics de CF. En Suisse, elle a jusqu'ici été estimée à 1:2500; en France, elle est de 1:4150 et en Autriche de 1:3500 [7]. Sans les 9 nouveau-nés ayant une CF douteuse, l'incidence en Suisse est de 1:2997.

Problématique des diagnostics de CF douteuse

Un problème potentiel des programmes de dépistage de la CF est l'identification d'enfants ayant de rares mutations CF et une évolution clinique incertaine. La séquence dans la phase pilote, avec examen génétique d'emblée après test de la sueur non valable, comporte le risque du diagnostic de variantes discrètes avec résultat du test de la sueur normal ou limite, appelées CF douteuses, qui ne deviendront peut-être symptomatiques qu'à l'âge adulte [8]. 3 de ces diagnostics ont été posés la première année, 6 la seconde. C'est pour cette raison que la manière de faire dans les centres CF a été une nouvelle fois adaptée au début 2013: si au dépistage une seule mutation a été trouvée, ou aucune, et si le résultat du test de la sueur est non valable, c'est l'élastase pancréatique qui est d'abord dosée. Si ce résultat est normal, un second test de la

sueur est prévu plus tard, avant l'analyse génétique complète (dépistage total).

Optimisation de la procédure de dépistage

Dans le concept d'utilisation initial, la valeur limite (*cut-off*) choisie pour le dosage de l'IRT a été le percentile 99, qui correspond dans la littérature à 60 ng/ml de sang [3]. Lors de la phase test de laboratoire cependant, il s'est avéré en décembre 2010 que ce taux était trop élevé pour les dosages de l'IRT en Suisse: le taux correspondant n'était que de 45 ng/ml. C'est avec ce *cut-off* que le dépistage a commencé en janvier 2011. Après une analyse intermédiaire à 4 mois, il a pu être légèrement corrigé vers le haut à 50 ng/ml [4]. De plus, chez tous les nouveau-nés ayant un IRT entre 50 et 60 ng/ml, mais sans mutation CF, nous avons renoncé au second test dans le sang du talon. En conséquence de quoi ces seconds tests ont diminué de plus de 50%. Cet algorithme n'a pas changé depuis le 1^{er} janvier 2012 (fig. 1).

Evolution dans le temps

Le résultat du laboratoire du NGS était connu en moyenne au 16^e jour de vie et annoncé aux centres CF. Après 5 autres jours, les parents étaient contactés par leur centre. Entre le téléphone aux parents et la visite au centre CF, il ne fallait en moyenne qu'un jour. Pour réduire au maximum le délai d'attente anxieux pour les parents, nous attendions pour leur téléphoner jusqu'à une date à

Tableau 1

Maladies recherchées dans le programme de dépistage néonatal suisse (situation au 1^{er} janvier 2013).

- Phénylcétonurie (PCU)
- Galactosémie (carence en transférase, kinase, épimérase)
- Déficit en biotinidase
- MCADD (Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase): déficit en déshydrogénase des Acyl-CoA à chaîne moyenne
- Hypothyroïdie congénitale
- Syndrome adrénogénital congénital
- Mucoviscidose (CF)

laquelle un rendez-vous pouvait être proposé pour l'examen 1 à 2 jours plus tard. Ce qui veut dire que nous ne leur téléphonions jamais avant le week-end.

Après la visite au centre CF, les familles devaient attendre en moyenne 16 jours jusqu'à ce que le diagnostic soit génétiquement confirmé. Ce qui permettait d'abaisser nettement l'âge du diagnostic: avant l'introduction du dépistage, l'âge moyen lors de la confirmation génétique du diagnostic était de 198 (13–1307) jours, et plus que 41 après l'introduction du CF-NGS. Grâce au dépistage, les enfants CF étaient vus dans un centre CF et pris en charge à partir de leur 25^e jour, ce qui fait que la Suisse suit maintenant les recommandations de la Société européenne de la Mucoviscidose [9].

Satisfaction des parents

Tous les parents ont reçu au centre CF un questionnaire sur leur satisfaction du dépistage et des informations à ce propos. 60% seulement se sont souvenus d'avoir reçu la brochure sur le dépistage néonatal (www.neoscreening.ch). 20% seulement se sont souvenus d'une information orale avant la naissance et 77% d'une information après la naissance. Quelque 80% des parents ont été inquiets suite au téléphone du centre CF. Après la visite au centre CF par contre, plus que 39% des familles sont restées inquiètes ou anxieuses, surtout bien sûr celles dont l'enfant avait une CF. Globalement, 89% des familles ont été contentes que ce dépistage ait été effectué chez leur enfant, indépendant qu'il ait finalement été diagnostiqué ou non comme porteur d'une CF.

Toujours penser à la CF en présence de symptômes évocateurs

Même le meilleur dépistage ne pourra jamais identifier en toute sécurité tous les enfants CF. Ce qui veut dire que plus tard, avec une symptomatologie clinique évocatrice (toux récidivante ou bronchite obstructive, retard de développement, stéatorrhée, douleurs abdominales chroniques, rhinosinusite chronique ou polypes nasaux, etc.), il faut toujours penser à une CF. De même chez les nouveau-nés ayant un iléus méconial, chez lesquels une

CF doit toujours être exclue par test de la sueur ou examen génétique [10].

Evaluation globale

Le projet pilote a pu être mis en route sans problème, et de très petites pierres d'achoppement ont été écartées au cours des premiers mois. Après une brève phase initiale, tout a bien fonctionné. Le CF-NGS est bien accepté par les parents et aucune voix négative ne s'est fait entendre dans le public. L'enquête auprès des parents confirme les observations faites en France, à savoir qu'un dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose peut donner des résultats faux positifs, mais que les angoisses qu'ils causent aux parents disparaissent rapidement après le test de la sueur normal [11]. Tous les enfants CF ont pu très rapidement être pris en charge professionnellement dans l'un des 8 centres CF.

En tout et pour tout, l'introduction du CF-NGS en Suisse a été un grand succès – surtout grâce à la bonne collaboration de tous les intervenants dans les centres CF, du laboratoire du NGS à Zurich et de l'ISPM Berne. Depuis le 1^{er} janvier 2013, la mucoviscidose est une composante fixe du dépistage néonatal suisse (tab. 1 [↩](#)).

Correspondance:

PD Dr Jürg Barben
Präsident SWGCF / Sekretär SGPP
Leitender Arzt Pneumologie/Allergologie
Ostschweizer Kinderspital
CH-9006 St. Gallen
[juerg.barben\[at\]kispig.ch](mailto:juerg.barben[at]kispig.ch)

Références

- Barben J, Torresani T, Schoeni MH, et al. Dépistage néonatal pour la mucoviscidose - bientôt aussi en Suisse? Forum Med Suisse. 2008; 8:873–5.
- Barben J, Gallati S, Fingerhut R, et al. Retrospective analysis of stored dried blood spots from children with cystic fibrosis and matched controls to assess the performance of a proposed newborn screening protocol in Switzerland. J Cyst Fibros. 2012;11:332–6.
- Barben J, Torresani T, Schoeni M, et al. Dépistage néonatal de la mucoviscidose - également en Suisse dès le premier janvier 2001. Bulletin des médecins suisses. 2011;92:18–20.
- Torresani T, Fingerhut R, Rueegg CS, et al. Newborn screening for cystic fibrosis in Switzerland – Consequences after analysis of 4 months pilot study. J Cyst Fibros. 2013 May 24. Epub ahead DOI: 10.1016/j.jcf.2013.04.008.
- Rueegg CS, Kuehni CE, Gallati S, et al. One-year evaluation of a neonatal screening program for cystic fibrosis in Switzerland. Dtsch Arztebl Int. 2013;110:356–63.
- Nährlich L, Zimmer KP. Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose: Lasst uns beginnen! Dtsch Arztebl Int. 2013;110:354–5.
- Southern KW, Munck A, Pollitt R, et al. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. J Cyst Fibros. 2007;6:57–65.
- Borowitz D, Parad RB, Sharp JK, et al. Cystic Fibrosis Foundation Practice Guidelines for the Management of Infants with Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Metabolic Syndrome during the First Two Years of Life and Beyond. J Pediatr. 2009;155:S105–16.
- Castellani C, Southern KW, Brownlee K, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. J Cyst Fibros. 2009;8:153–73.
- Massie RJH, Curnow L, Glazner J, et al. Lessons learned from 20 years of newborn screening for cystic fibrosis. Med J Aust. 2012;196:67–70.
- Beucher J, Leray E, Deneuille E, et al. Psychological Effects of False-Positive Results in Cystic Fibrosis Newborn Screening: A Two-Year Follow-Up. J Pediatr. 2010;156:771–6.