



Dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en Suisse : dès janvier 2011

Rev Med Suisse 2011 ; 7 : 456-60

**A. Mornand
J. Barben
G. Hafen**

Dr Anne Mornand
Unité de pneumologie pédiatrique
Hôpital des enfants
Rue Willy Donzé 6
1211 Genève 14
anne.mornand@hcuge.ch

Dr Jürg Barben
Leitender Arzt Pneumologie
Ostschweizer Kinderspital
9006 St. Gallen
juerg.barben@kispisg.ch

Dr Gaudenz Hafen
Département médico-chirurgical
de pédiatrie
CHUV, 1011 Lausanne
gaudenz.hafen@chuv.ch

Implementation of the Nationwide cystic fibrosis newborn screening program in Switzerland : started in January 2011

The diagnosis of cystic fibrosis (CF) is often delayed because of the nonspecificity of a wide variety of clinical symptoms at disease onset. Newborn screening for CF has been advocated to reduce delays in diagnosis, facilitating preventive care for early respiratory and nutritional involvement.

According to American and European consensus and experience of existing programs, a Swiss Nationwide Cystic Fibrosis Newborn Screening Program started in January 2011. Screening strategy combines two steps: an immunoreactive trypsinogen assay and DNA mutation analysis in dried blood samples at day 4 (Guthrie cards).

Le diagnostic de mucoviscidose (CF) se fait souvent de façon retardée du fait de symptômes cliniques variés, non spécifiques au début de la maladie. La mise en place d'un dépistage néonatal de la mucoviscidose est désormais préconisée afin de réduire les retards de diagnostics et de permettre une intervention précoce préventive pour la prise en charge respiratoire et nutritionnelle.

En se référant aux consensus américains et européens et à l'expérience des programmes déjà en place, un programme de dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose est devenu effectif en janvier 2011 pour la Suisse.

La stratégie retenue consiste en deux étapes, associant mesure de la trypsine immunoréactive (TIR) à quatre jours de vie sur le test de Guthrie, combinée à l'analyse moléculaire des principales mutations du gène de la mucoviscidose.

CONTEXTE

Après plusieurs années de réflexion, l'intérêt de la mise en place du dépistage néonatal de la mucoviscidose ainsi que ses modalités ont été définis pour la Suisse. Ce dépistage est systématiquement proposé à tout nouveau-né né en Suisse depuis janvier 2011, au sein d'un projet pilote national conduit sur deux ans. Ce dépistage sera intégré aux six maladies métaboliques congénitales déjà recherchées par le test de Guthrie à quatre jours de vie.

Avec une incidence de 1/2500, la mucoviscidose reste la plus fréquente des maladies autosomiques récessives graves, plus fréquente que toutes les maladies congénitales détectées ac-

tuellement par le test de Guthrie. Exception faite de l'iléus méconial, il existe souvent un intervalle asymptomatique après la naissance conduisant à un diagnostic parfois tardif. Dans sa forme classique, elle se révèle à l'âge pédiatrique et associe une atteinte pulmonaire à des troubles digestifs par insuffisance pancréatique exocrine. Le diagnostic repose sur le test de la sueur. La maladie évolue vers une bronchopathie chronique obstructive avec surinfections pulmonaires puis insuffisance respiratoire : elle peut se compliquer d'une atteinte hépatique, d'un diabète et de manifestations ORL. L'expression phénotypique et la sévérité de la maladie sont très variables d'un patient à l'autre.¹ Plus de 1700 mutations ont été repérées actuellement sur le gène *CFTR* codant pour la protéine CFTR (chromosome 7), et sont classées en cinq classes selon les conséquences de la mutation du gène sur la protéine. Les corrélations génotype-phénotype étudiées sur de larges populations de malades ne permettent que partiellement de préciser le caractère sévère ou modéré d'une mutation, en fonction de la classe. Durant ces dernières années, les possibilités thérapeutiques se sont sensiblement améliorées et l'espérance de vie ne cesse de croître de façon significative, avec une médiane actuelle de 40 ans selon le registre américain de la mucoviscidose.²

La mucoviscidose réunit les principaux critères décrits en 1968, requis pour la mise en route d'un dépistage néonatal (DNN):³ maladie connue, grave et relati-



vement fréquente, pour laquelle on dispose d'un test de dépistage fiable, applicable au grand nombre, d'un coût acceptable, dont le diagnostic repose sur des méthodes de certitude. Bien qu'il manque un critère essentiel, à savoir un traitement efficace, les initiatives antérieures régionales et nationales de dépistage néonatal mises en place depuis 1981 (Australie, France, Etats-Unis, Italie...), ainsi que de nombreuses études ces dernières années, ont pu montrer le bénéfice, à l'échelon individuel, d'un diagnostic précoce, associé à une prise en charge adéquate, notamment sur le plan nutritionnel et la croissance, mais aussi sur le maintien de la fonction respiratoire, le développement cérébral et possiblement sur la survie à long terme.⁴⁻⁷ Aussi, la mise en place d'un dépistage néonatal permet d'éviter les errements diagnostiques anxiogènes pour les familles et permet une organisation des soins optimale pour l'ensemble des malades, ainsi qu'un dépistage anténatal pour la fratrie à venir si cela est souhaité.

D'après le Consensus Report de 1998 de l'association américaine Cystic fibrosis foundation⁸ et sur la base d'un consensus international accepté en 2008,⁹ le diagnostic de la mucoviscidose doit être établi d'après les critères suivants: 1) présence d'un ou de plusieurs symptômes caractéristiques de la mucoviscidose, ou diagnostic de mucoviscidose chez un membre de la famille, ou test de dépistage néonatal positif si disponible, ceci en association avec 2) un test de la sueur montrant des valeurs élevées de concentration de chlore à deux reprises, ou identification dans le sang de deux mutations génétiques de la mucoviscidose.

Depuis 1979, le dosage de la trypsine immunoréactive (TIR) réalisé dans le sang séché prélevé au talon de l'enfant à quatre jours de vie est disponible comme marqueur biologique précoce pour le dépistage néonatal de la mucoviscidose. Ce test est simple, fiable, et facilement appli-

cable aux nouveau-nés.¹⁰ La sensibilité de ce test est bonne (>90%) mais sa spécificité médiocre (0,5 à 1% de faux positifs). Les différentes expériences de DNN entreprises dans différents pays ont rapidement montré que d'associer la recherche d'une ou plusieurs mutation(s) du gène *CFTR*, en cas de TIR élevée, améliorerait par la spécificité le taux de faux positifs devenant inférieur à 0,2%.¹¹

La stratégie de dépistage retenue est donc une stratégie dite «en deux étapes», qui associe au dosage de la trypsine immunoréactive à J4 de vie, la recherche sur le même échantillon de sang séché des mutations les plus fréquentes du gène *CFTR* pour les nouveau-nés ayant une TIR élevée, en tenant compte à la fois de l'expérience antérieure des programmes de dépistage déjà en place à l'étranger^{12,13} ainsi que de spécificités propres à la Suisse.

La détermination de la valeur-seuil de TIR est un élément déterminant de la performance du DNN. Cette valeur doit permettre de détecter le plus grand nombre de nouveau-nés potentiellement malades tout en évitant un recours trop large à l'analyse génétique, avec le risque inhérent de détection d'hétérozygotes sains. La valeur-seuil de TIR à J4 a été dans un premier temps fixée à 50 ng/ml en Suisse, selon les études préliminaires, cette valeur étant susceptible d'être modifiée au cours de l'étude pilote.

STRATÉGIE DU DÉPISTAGE

Stratégie en deux étapes: dosage de la trypsine immunoréactive et analyse génétique (figures 1 et 2)

En cas de TIR élevée, une analyse ADN est demandée sur la même goutte de sang avec recherche des sept mutations génétiques les plus fréquentes en Suisse. Les parents doivent recevoir à la maternité une information adé-

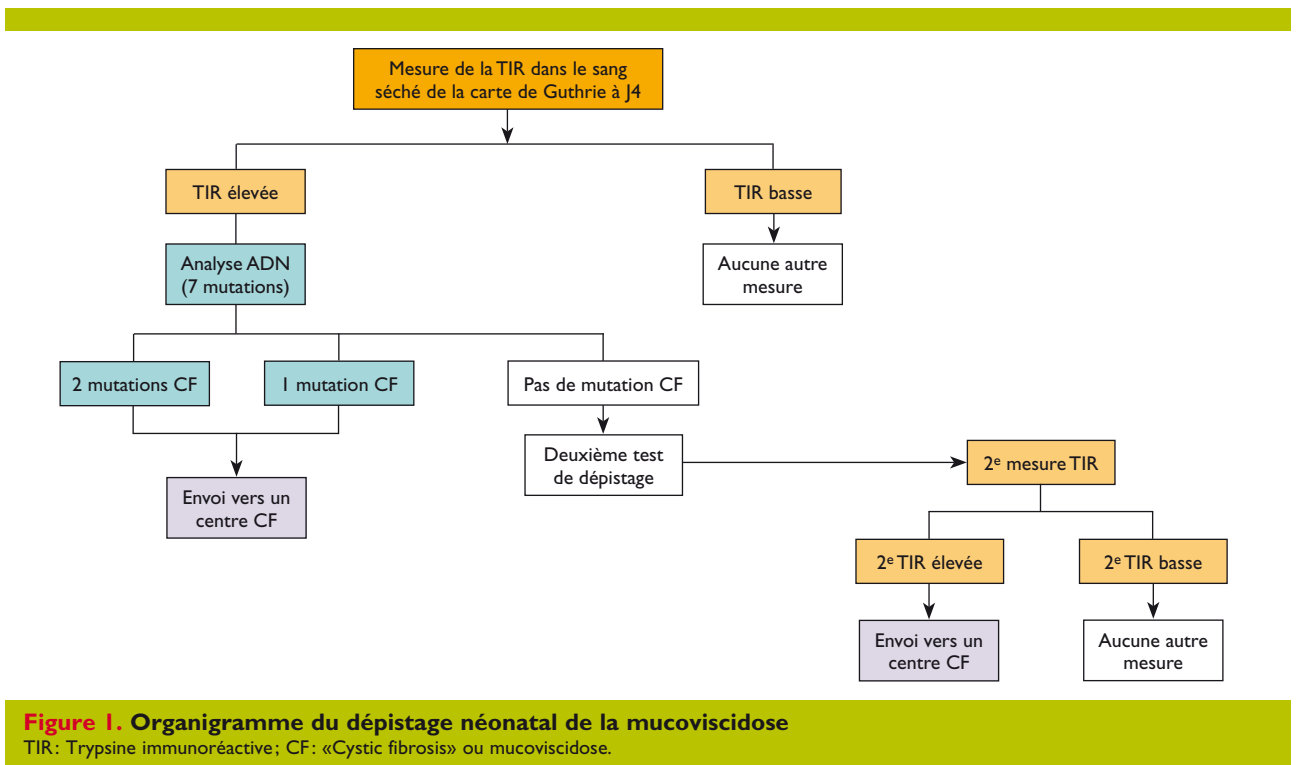


Figure 1. Organigramme du dépistage néonatal de la mucoviscidose
TIR: Trypsine immunoréactive; CF: «Cystic fibrosis» ou mucoviscidose.

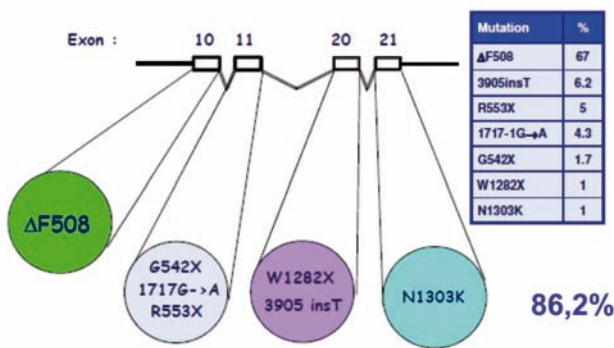


Figure 2. Sept mutations du gène de la mucoviscidose identifiées comme les plus fréquentes dans la population suisse

quate concernant le dépistage. Cependant, le dépistage néonatal étant une analyse proposée de façon systématique selon la loi fédérale sur l'analyse génétique humaine (LAGH), le consentement des parents n'est pas nécessaire.

Si ce second test est positif (présence d'au moins une mutation), le dépistage est considéré positif, avec suspicion de mucoviscidose. L'enfant et sa famille seront contactés par l'un des huit centres pédiatriques d'étude pour poursuite des investigations.

En cas d'analyse ADN négative ou de TIR à la limite de la norme, un second dosage de la TIR sera demandé à la maternité. Si ce second test révèle à nouveau une valeur de TIR élevée, bien que le diagnostic devienne moins probable, l'enfant sera de même contacté par un des centres pour réalisation des examens nécessaires.

Confirmation du diagnostic: prise en charge par les centres CF (cystic fibrosis)

(figure 3, tableau 1)

L'étape ultérieure essentielle pour confirmer ou infirmer le diagnostic suspecté est la réalisation d'un test de la sueur, effectué selon les directives nationales et internationales,^{8,9} et qui reste le «gold standard» pour le diagnos-

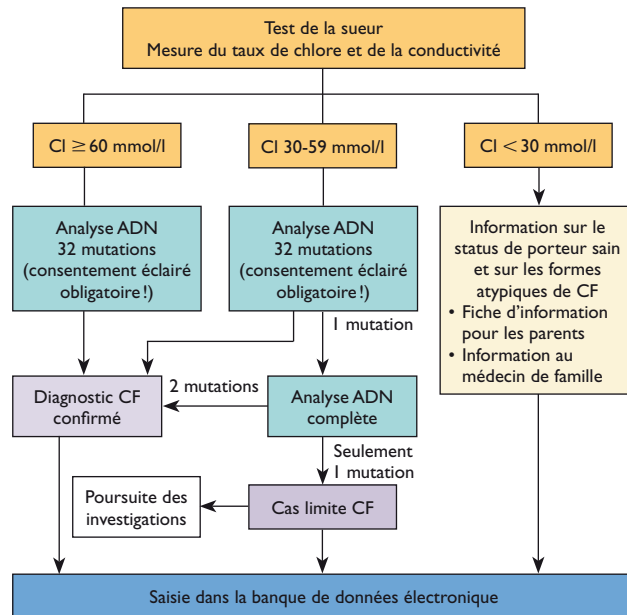


Figure 3. Investigations pratiquées dans les centres de référence pour la prise en charge de la mucoviscidose

CF: «Cystic fibrosis» ou mucoviscidose; CI: taux de chlore.

tic de la mucoviscidose. Il permet, dans la grande majorité des cas, de distinguer les vrais des faux positifs du dépistage. Les examens complémentaires nécessaires à cette seconde étape ne pourront être réalisés qu'avec le consentement des parents.

Un test de la sueur positif confirme le diagnostic. Si ce test est négatif, aucune autre mesure n'est entreprise. Il s'agit soit d'enfants non atteints, soit de porteurs hétérozygotes sains, soit d'enfants porteurs d'une forme atypique, à expression probablement modérée et potentiellement peu ou pas symptomatiques jusqu'à un âge avancé. Les parents seront tenus informés de ces différentes conclusions possibles et un conseil génétique adapté leur sera proposé par l'un des centres de génétique officiels en Suisse. Avec

Tableau 1. Liste des centres de référence pour le dépistage néonatal de la mucoviscidose

	Personnes de contact	Numéro d'appel
Clinique universitaire pédiatrique de Bâle	Pr J. Hammer, Dr D. Trachsel	061 685 65 65
Clinique universitaire pédiatrique de Berne	Pr M. Schöni, Dr C. Casaulta	031 632 21 11
Clinique universitaire pédiatrique de Genève	Pr C. Barazzone, Dr A. Mornand, Dr R. Corbelli	022 372 33 11
Clinique universitaire pédiatrique de Lausanne	Dr G. Hafen, Dr I. Rochat, Dr Y. Kernen	021 314 11 11
Clinique universitaire pédiatrique de Zurich	Dr A. Möller, Dr R. Spinaz, Dr P. Basek	044 266 71 11
Hôpital pédiatrique de Suisse orientale de St-Gall	Dr J. Barben, Dr B. Schiller	071 243 71 11
Clinique pédiatrique de Lucerne	Dr J. Spalinger, Dr P. Eng	041 205 31 66
Clinique pédiatrique d'Aarau	Dr P. Eng, Dr D. Müller	062 838 41 41
Centre régional tessinois	Affilié à la clinique pédiatrique de Berne Dr M. Zanolari En cas d'absence: Clinique universitaire de Berne	091 911 11 91



le consentement des parents, le pédiatre ou le médecin de famille sera tenu informé, pour lui permettre de mettre en route les investigations nécessaires lorsqu'apparaîtront éventuellement des symptômes évocateurs.

QUESTIONS NON RÉSOLUES DU DÉPISTAGE

La stratégie de dépistage combinant un dosage biochimique pour tous les nouveau-nés puis une éventuelle analyse de biologie moléculaire pour certains d'entre eux, avant la réalisation d'un test diagnostique, a pour objectif l'identification rapide de nouveau-nés atteints de mucoviscidose et susceptibles de bénéficier d'une prise en charge précoce. Cette stratégie conduit aussi à l'identification, d'une part de porteurs sains hétérozygotes pour la maladie et d'autre part, de nouveau-nés porteurs de formes modérées (ou frontières) de la maladie, peu ou pas symptomatiques au moment du diagnostic et dont les manifestations cliniques se développeront éventuellement plus tard.

Le recours à la recherche des mutations les plus fréquentes, s'il a permis d'améliorer la sensibilité et la spécificité du dépistage de la mucoviscidose, a conduit à identifier certains *sujets porteurs sains (hétérozygotes)* qui ne seront pas malades.

L'identification de formes modérées ou frontières par le dépistage néonatal risque d'entraîner des situations difficiles à gérer tant pour l'information à donner aux familles que pour la prise en charge de ces formes. Il ressort de l'expérience des programmes étrangers antérieurs qu'il n'est pas possible, comme déjà pressenti, d'établir parfaitement de corrélation entre le génotype et le phénotype, y compris en cas de génotype modéré, et que la prise en charge des patients doit être adaptée à l'évolution de leur état clinique, indépendamment du résultat initial du test de la sueur. Les effets éventuellement délétères du dépistage sur ces enfants (stigmatisation, prise en charge thérapeutique lourde dès les premières semaines de vie notamment) sont peu connus.

Afin d'améliorer la prise en charge de ces formes, il est nécessaire de préciser quels critères doivent conduire à organiser un suivi régulier en centre CF pour un nouveau-né et ceux qui ne doivent pas conduire à un suivi en centre CF, de définir la prise en charge optimale des nouveau-

nés atteints de formes frontières de la mucoviscidose, et d'évaluer l'impact, notamment psychologique, du dépistage néonatal pour les enfants diagnostiqués avec une forme modérée de la maladie.

Les faux négatifs attendus du dépistage sont estimés entre 2 et 4%,⁵ selon l'expérience américaine. Pour cela, il est fondamental pour le clinicien de persister à suspecter le diagnostic face à des symptômes évocateurs et de savoir demander la réalisation d'un test de la sueur en cas de suspicion.

L'ensemble des données issues du dépistage sera saisi dans une banque de données électronique, avec évaluation régulière des résultats positifs et négatifs, dans le but d'apporter des éléments de réponse et des améliorations de stratégies.

Le projet pilote actuel est reconnu par l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) pour une période de deux ans. Si l'expérience s'avère positive au terme de cette date, l'inclusion définitive de la mucoviscidose dans le dépistage néonatal sera demandée à l'OFSP afin d'en garantir la continuité. ■

Implications pratiques

- Le dépistage néonatal de la mucoviscidose va être effectif en Suisse à partir du 1^{er} janvier 2011
- Il associe une mesure de la trypsine immunoréactive (TIR) à quatre jours de vie sur le test de Guthrie et la recherche des mutations CF (cystic fibrosis) les plus fréquentes en cas de TIR élevée
- En cas de test positif, le diagnostic sera confirmé par un test de la sueur dans un centre spécialisé
- Cette stratégie devrait conduire à un diagnostic précoce des enfants atteints, permettant une prise en charge adéquate sans délai dans des centres spécialisés, avec effet positif attendu sur l'évolution de la maladie
- Il persistera malgré tout des faux négatifs possibles du dépistage, rendant nécessaire une vigilance continue de la part des cliniciens afin de savoir suspecter le diagnostic devant des symptômes évocateurs

Bibliographie

- 1 Mickle JE, Cutting GR. Genotype-phenotype relationships in cystic fibrosis. *Med Clin North Am* 2000; 84:597-607.
- 2 ** Balfour-Lynn IM. Newborn screening for cystic fibrosis: Evidence for benefit. *Arch Dis Child* 2008;93: 7-10.
- 3 Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of mass screening for disease. *Bol Oficina Sanit Panam* 1968;65:281-393.
- 4 Massie J, Clements B. Diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening: The Australasian experience – twenty years and five million babies later: A consensus statement from the Australasian paediatric respiratory group. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:440-6.
- 5 * Grosse SD, et al. Newborn screening for cystic fibrosis: Evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. *MMWR Recomm Rep* 2004;53(RR-13):1-36.
- 6 Southern KW, et al. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros* 2007;6:57-65.
- 7 Brice P, Jarrett J, Mugford M. Genetic screening for cystic fibrosis: An overview of the science and the economics. *J Cyst Fibros* 2007;6:255-61.
- 8 Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. Cystic fibrosis foundation consensus panel. *J Pediatr* 1998;132:589-95.
- 9 ** Farrell PM, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic fibrosis foundation consensus report. *J Pediatr* 2008;153: S4-14.
- 10 Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet* 1979;1:472-4.
- 11 Wilcken B, Wiley V. Newborn screening methods for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2003;4:272-7.
- 12 Castellani C, et al. Benchmarks for cystic fibrosis carrier screening: A European consensus document. *J Cyst Fibros* 2010;9:165-78.
- 13 Comeau AM, et al. Guidelines for implementation of cystic fibrosis newborn screening programs: Cystic fibrosis foundation workshop report. *Pediatrics* 2007; 119:e495-518.

* à lire
** à lire absolument