

## Dépistage néonatal de la mucoviscidose – bientôt aussi en Suisse?

Groupe de Travail Suisse pour la Mucoviscidose

Société Suisse de Pneumologie Pédiatrique (SGPP)

Jürg Barben<sup>1)</sup>, Toni Torresani<sup>2)</sup>, Martin H. Schöni<sup>3)</sup>, Sabina Gallati<sup>4)</sup>, Matthias Baumgartner<sup>5)</sup>

Traduction: Anna Rüdeberg, Luisa Bonafé, Lausanne

En Suisse, nous disposons depuis 40 ans d'un dépistage pour de nombreuses maladies métaboliques congénitales. Ce dépistage est appelé test de Guthrie, du nom du microbiologiste Robert Guthrie qui, en 1960, avait mis au point une procédure permettant le diagnostic de la phénylcétonurie à partir d'une seule goutte de sang. Depuis lors, chaque nouveau-né en Suisse bénéficie de ce test qui est effectué au quatrième jour de vie sur une goutte de sang prélevée au niveau du talon et séchée sur un filtre en papier buvard. Depuis l'automne 2005, ce test de Guthrie n'est examiné qu'au Laboratoire de Screening Néonatal Suisse auprès du Kinderspital de Zurich, où actuellement six maladies congénitales traitables peuvent être détectées (voir tabl. 1). Si ces maladies ne sont pas diagnostiquées et soignées dès les premières semaines de vie, il en résulte dans la plupart des cas des altérations organiques et du développement gravissimes pour les enfants.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a rédigé une liste de critères bien définis qui justifient un dépistage néonatal (SNN): maladie potentiellement grave du point de vue clinique, relativement fréquente, intervalle asymptomatique après la naissance, processus diagnostique simple et peu coûteux, thérapie efficace connue et dispo-

nible. Les maladies testées jusqu'à présent montrent une incidence (fréquence des cas par rapport au nombre de nouveau-nés) de 1/3 500 jusqu'à 1/77 000.

**Tableau 1. Maladies recherchées actuellement dans le programme du Dépistage Néonatal Suisse.**

Phénylcétonurie (PKU)
Galactosémie (Déficit de transférase, chinase, épimérase)
Déficit en biotinase
MCADD (Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase: déficit en déshydrogénase des Acyl-CoA à chaîne moyenne)
Hypothyroïdie congénitale
Syndrome adrénogénital congénital

### Le dépistage néonatal est-il approprié pour la mucoviscidose?

La mucoviscidose est la maladie métabolique congénitale la plus fréquente en Suisse. Avec une incidence de 1/2 500, la mucoviscidose est plus fréquente que toutes les maladies congénitales détectées actuellement par le dépistage néonatal. A l'exclusion de l'iléus méconial néonatal, la mucoviscidose est asymptomatique. Le diagnostic est posé lors de symptômes (toux récidivantes, bronchites obstructives, retard de croissance, stéatorrée, douleurs abdominales chroniques, rhino-sinusites chroniques avec polyposé nasale, etc.) qui apparaissent quelques mois ou quelques années après la naissance.

D'après le Consensus Report de 1998 de l'association américaine Cystic Fibrosis Foundation<sup>1)</sup> et sur la base d'un Consensus International accepté en 2008<sup>2)</sup>, le diagnostic de la mucoviscidose est établi d'après les critères suivants: présence d'un ou de plusieurs symptômes caractéristiques de la mucoviscidose, ou diagnostic de mucoviscidose chez un membre de la famille (ou un

test de dépistage néonatal positif si disponible), ceci en association avec un test de la sueur répété deux fois montrant des valeurs élevées de concentration du chlore, ou encore identification dans le sang de deux mutations génétiques de la mucoviscidose.

Aux Etats-Unis, sans dépistage néonatal, la période pour établir un diagnostic est de 14 mois, en Grande-Bretagne, elle est de 6 mois environ<sup>3)</sup>. Durant ces dernières années, les moyens thérapeutiques se sont améliorés et l'espérance de vie a considérablement augmenté<sup>4)</sup>. D'après les données du registre américain sur les patients atteints de mucoviscidose, l'espérance de vie moyenne a déjà atteint les 40 ans, et en Grande-Bretagne on estime que celle des patients nés au XXI<sup>e</sup> siècle sera d'au moins 50 ans. Depuis 1979, le test immunoréactif à la trypsine (IRT) est disponible pour le dépistage de la mucoviscidose dans le sang. Ce test est simple, fiable et facilement applicable aux nouveau-nés<sup>5)</sup>.

### Dépistage néonatal pour la mucoviscidose dans les autres pays

Le premier programme de dépistage néonatal à large échelle pour la mucoviscidose a été réalisé en 1981 en Nouvelle-Zélande et en Australie (North SouthWales), ces deux pays ont donc une expérience de plus de 25 ans dans le dépistage de la mucoviscidose<sup>6)</sup>. Depuis 2001, tous les nouveau-nés australiens sont testés. Par la suite, les états du Colorado et du Wisconsin ont commencé le dépistage et actuellement plus de 40 états des Etats-Unis d'Amérique l'utilisent. En Europe, la région du Veneto en Italie et la région de Leeds en Grande-Bretagne ont introduit, il y a déjà plus de 25 ans, le dépistage pour la mucoviscidose. Entre-temps, on compte 6 programmes nationaux (Autriche, France, Irlande, Grande-Bretagne, Ecosse et Pologne) ainsi que de nombreux programmes régionaux<sup>7)</sup>. Aux Etats-Unis, des directives ont été développées pour faciliter la mise en place et la réalisation efficace de ce programme de dépistage néonatal<sup>8)</sup>. Les spécialistes européens travaillent actuellement au développement de ces directives.

### Quels sont les avantages du dépistage néonatal de la mucoviscidose?

Il y a dix ans, on ne disposait pas d'études contrôlées mettant en évidence, sur le plan

1) Président du Groupe de Travail Suisse pour la Mucoviscidose (SWG mucoviscidose), secrétaire de la Société Suisse de Pneumologie Pédiatrique (SGPP), médecin-chef de pneumologie/allergologie Ostschweizer Kinderspital de Saint-Gall.

2) Médecin-chef pour le Screening Néonatal Suisse et du Laboratoire Protéohormonal et Endocrinologie, Clinique Pédiatrique de l'Université de Zurich.

3) Médecin-chef de la Policlinique Pédiatrique, Clinique de Pédiatrie de l'Université de Berne.

4) Directrice du Département de Génétique Humaine, Clinique Pédiatrique de l'Université de Berne.

5) Directeur du Département Métabolisme, Clinique Pédiatrique de l'Université de Zurich.

pronostique, le bénéfice du diagnostic précoce de la mucoviscidose grâce au dépistage néonatal par rapport au diagnostic posé tardivement sur la base de symptômes cliniques. Pendant ces dernières années par contre, de nombreuses études publiées montrent que grâce au dépistage précoce, les patients bénéficient d'une nette amélioration de l'état nutritionnel, de la croissance, d'un meilleur développement cérébral (vitamine E substituée ad hoc), ainsi que d'une diminution de la morbidité (réduction des séjours hospitaliers) et dans certains cas d'une amélioration de la fonction pulmonaire<sup>4, 9</sup>. Quelques études ont démontré aussi l'augmentation de l'espérance de vie. Toutes les études reconnaissent de façon unanime l'avantage, sur le plan psychologique, du raccourcissement de temps de diagnostic. De plus, le diagnostic précoce permet un planning familial adéquat ainsi qu'un diagnostic prénatal pour la fratrie à venir, quand cela est souhaité<sup>3</sup>.

### Quels sont les inconvénients du dépistage néonatal de la mucoviscidose?

Comme dans tout test de dépistage, des résultats faux-positifs et faux-négatifs sont possibles. Le nombre de faux positifs pourra être réduit grâce au processus en deux étapes (voir plus bas). Il faut viser un équilibre optimal entre une bonne spécificité (diagnostic rapide de tous les enfants atteints) et une bonne sensibilité du test (diagnostiquer uniquement les enfants qui développent les symptômes typiques de la mucoviscidose). Le test à la sueur est le test de confirmation du diagnostic de mucoviscidose en présence de symptômes évidents ou graves de la maladie. Le délai d'attente entre le résultat positif du dépistage jusqu'au diagnostic final de la maladie est vécu par les parents d'une façon très complexe et variable. Le nombre de résultats faux négatifs (enfants qui ont la mucoviscidose mais qui n'ont pas été identifiés par le dépistage) atteint environ 2 à 4% aux Etats-Unis<sup>3</sup>. Cela dépend surtout du nombre de mutations (il en existe plus de 1500) qui sont examinées. Cela signifie que si un patient présente des symptômes typiques, il faut penser à une mucoviscidose, car même le meilleur test de dépistage ne peut pas diagnostiquer tous les enfants atteints. Plus le nombre de mutations recherchées au dépistage augmente, plus

les patients avec des formes légères de mucoviscidose qui se manifesteraient à 20 ou 30 ans seront diagnostiqués tôt. Un autre inconvénient potentiel est qu'un enfant diagnostiqué précocement soit exposé, par les contrôles au Centre Hospitalier mucoviscidose, à des microbes avec lesquels il ne serait pas entré en contact, aussi rapidement en dehors du centre. C'est pourquoi les règles d'hygiène à l'intérieur d'un hôpital avec centre mucoviscidose ont une très grande importance. Dans le cadre du dépistage de la mucoviscidose, il sera possible d'identifier des mutations chez des porteurs sains (ils seront positifs au dépistage, mais leur test à la sueur sera négatif), et il existe la possibilité que des porteurs sains ne veuillent pas connaître leur état de porteur de la mucoviscidose. Comment fonctionne le dépistage de la mucoviscidose? La première démarche est la réalisation du test IRT au quatrième jour de vie sur la goutte de sang prélevée au talon. Au cas où ce test est positif (valeur > 99<sup>e</sup> percentile), dans certains pays, on répète le test après quelques semaines<sup>7</sup>. Dans d'autres pays, après le premier test IRT positif, on fait directement une analyse génétique sur les mutations les plus fréquentes du pays concerné. En Suisse, il s'agirait de 6 à 11 mutations différentes. Si le deuxième test est aussi positif, les parents et les pédiatres sont informés, le diagnostic sera confirmé par un test à la sueur et l'enfant sera adressé au Centre mucoviscidose pour le suivi thérapeutique. Le dépistage mucoviscidose n'étant qu'une analyse de routine sur tous les nouveau-nés, il ne nécessite pas le consentement écrit de la part des parents, selon la loi actuellement en vigueur sur les maladies génétiques. Au cas où la mucoviscidose est pressentie par un dépistage, les parents seront envoyés au Centre mucoviscidose pour les examens supplémentaires qui seront faits d'après les directives internationales<sup>1</sup> (test à sueur, examen génétique dans le sang, examens cliniques, etc.). Ces examens qui confirmeront ou infirmeront une mucoviscidose nécessitent le consentement écrit des parents.

### Quelles sont les conditions particulières en Suisse?

En Suisse, nous avons un seul Centre de Dépistage pour les maladies métaboliques congénitales à Zurich. L'introduction du dépistage mucoviscidose n'entraîne pas de

difficultés d'ordre technique. Les questions à résoudre sont les suivantes: quel serait l'ordre des dépistages et quelles seront les mutations génétiques les plus importantes à détecter? Nous mettrons donc en route, l'année prochaine, des études visant à trouver le dépistage le plus rapide et fiable possible. Il reste encore à résoudre la question liée au financement à long terme du dépistage mucoviscidose et à déterminer les médecins-conseils spécialisés qui seront chargés de l'information et de la consultation génétique des parents. Les Centres mucoviscidose devront, au préalable, unifier et aligner les procédures de diagnostic et les mesures thérapeutiques dans toute la Suisse, afin que chaque enfant atteint de mucoviscidose ait la meilleure prise en charge médicale possible. Grâce aux avantages évidents d'un dépistage mucoviscidose, la fondation américaine Cystic Fibrosis Foundation et la Société Européenne pour la Mucoviscidose recommandent l'introduction d'un dépistage mucoviscidose. Le Swiss Working Group for Cystic Fibrosis (SWG mucoviscidose, Groupe de Travail Suisse pour la Mucoviscidose) a créé un groupe de spécialistes du métabolisme pédiatrique et de généticiens dans le but de pouvoir bientôt introduire ce dépistage en Suisse.

### Références:

- 1) Rosenstein BJ, Cutting GR, for the Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. *J Pediatrics*. 1998; 132: 589-95.
- 2) Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *J Pediatr*. 2008; 153: S4-S14. Ref Type: Journal (Full)
- 3) Grosse SD, Boyle CA, Botkin JR, Comeau AM, Kharrazi M, Rosenfeld M, 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.
- 4) Balfour-Lynn IM. Newborn screening for cystic fibrosis: evidence for benefit. *Arch Dis Child*. 2008; 93: 7-10.
- 5) Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet*. 1979; 1: 472-4.

### Correspondance:

Dr Jürg Barben  
Leitender Arzt Pneumologie  
Ostschweizer Kinderspital  
CH-9006 St. Gallen  
[juerg.barben@kispisg.ch](mailto:juerg.barben@kispisg.ch)