

Mucoviscidose - 2019 : mise en place du dépistage néonatal en Belgique

Patrick Lebecque ¹, Olivier Lebecque ², Marijke Proesmans ³, Teresinha Leal ⁴

Cystic fibrosis newborn screening implemented in Belgium in 2019

In 2019, a national program of cystic fibrosis newborn screening is scheduled to be eventually implemented in Belgium. An IRT/ DNA algorithm has been chosen, pretty similar to the French algorithm. In both countries, R117H is almost always combined in cis with a 7T sequence in the intron 8 acceptor splice site. It was included in the initial panel of CFTR variants looked for. This paper critically describes the program's steps, while emphasizing the crucial roles of general practitioners and local pediatricians.

KEY WORDS

Cystic fibrosis, newborn screening

What is already known about the topic?

- Coupled with immediate referral to high-quality specialized cystic fibrosis (CF) centers, CF newborn screening (CFNBS) has been recognized to improve the disease prognosis.

What does this article bring up for us?

- Challenges are associated with each step of the CFNBS program. In the Belgian program involving general practitioners and local pediatricians, these challenges are threefold:
 - i) communicating in an appropriate and timely manner the initial positive NBS result to the families;
 - ii) ensuring that children are promptly seen at the specialized CF center chosen by the parents;
 - iii) keeping in mind that around 5% of diagnoses will likely be missed by the screening, representing false negatives.

En 2019, la Belgique met enfin en place un programme de dépistage néonatal de la mucoviscidose, proche de celui implémenté par la France dès 2002. L'algorithme retenu part du taux sanguin de trypsine entre 3 et 5 jours de vie. S'il est élevé, 12 variants du gène *CFTR* sont recherchés. R117H n'en fait pas partie parce que la pénétrance de ce variant fréquent est faible dans les 2 pays. L'article décrit de manière critique les étapes du programme, ses objectifs et ses limitations et souligne en particulier les rôles du médecin de proximité.

Que savons-nous à ce propos ?

- Couplé à une prise en charge immédiate dans un Centre de référence de qualité, un diagnostic plus précoce de la mucoviscidose améliore le pronostic de la maladie.

Que nous apporte cet article ?

- La mise en place du dépistage néonatal de la mucoviscidose pose une série de défis à chaque étape. Dans le programme belge, trois d'entre eux concernent le médecin de proximité :
 - i) assurer la transmission fluide et mesurée du message d'un dépistage positif aux familles ;
 - ii) s'assurer que l'enfant sera très rapidement vu dans le Centre de Référence choisi par les parents ;
 - iii) ne pas perdre de vue qu'environ 5% des nouveau-nés atteints de mucoviscidose ne seront par diagnostiqués avec cet algorithme

INTRODUCTION

Transmise sur un mode autosomique récessif, la mucoviscidose est la maladie génétique grave la plus fréquente dans les populations caucasiennes. Le gène *CFTR* impliqué est localisé sur le bras long du chromosome 7. Le Registre Belge de la Mucoviscidose (RBM) documente qu'entre 2007 et 2016 trente nouveaux cas de mucoviscidose ont en moyenne été diagnostiqués chaque année (valeurs extrêmes : 23 et 39) (1). Pour ces nouveaux patients, l'âge médian du diagnostic excédait 6 mois lors de 5 de ces 10 dernières années. On admet depuis 15 ans que, pour les formes classiques de la maladie, le bénéfice potentiel d'un dépistage néonatal de la mucoviscidose l'emporte sur ses possibles inconvénients (faux négatifs, faux positifs, formes frontalières, anxiété dans l'attente d'un test à la sueur ...) qu'il est dans une large mesure possible d'éviter ou de limiter (2-4). Un diagnostic précoce, posé avant l'âge d'un (5) ou de deux mois (6), est associé à un pronostic plus favorable.

Les premiers programmes structurés de dépistage néonatal de la mucoviscidose ont été mis en place dès 1981 (Australie et Nouvelle-Zélande). La majorité des pays médicalisés s'en sont aujourd'hui dotés, dont la France en 2002, le Royaume-Uni en 2007, l'ensemble des 52 états des USA en 2010. C'est donc avec un sérieux retard que la Belgique s'apprête à mettre en place le sien. Ses objectifs incluent la confirmation du diagnostic couplée à une prise en charge spécialisée immédiate dans un Centre de Référence avant l'âge de deux mois d'au moins 95% des nouveau-nés atteints d'une forme a priori sévère de la maladie, avec une valeur prédictive positive du dépistage (% de diagnostics confirmés après un dépistage « positif ») supérieure à 30% (7). Ce programme remplacera les louables initiatives locales qui, au départ de certaines universités, existaient depuis plus de 20 ans parfois, sans subvention ni encadrement suffisant, et expliquent le fait qu'en 2016, le diagnostic de 18% des patients répertoriés par le RBM ait déjà été posé dans un contexte de dépistage néonatal. Décrire ce programme et en questionner chaque étape constitue l'objet de ce texte.

POURQUOI UN DÉPISTAGE PRÉCOCE DE LA MUCOVISCIDOSE ?

Trois types d'arguments justifient ce dépistage.

- 1) Rarement souligné à sa juste importance, le premier est qu'il permettra le plus souvent d'éviter la naissance dans une même famille de plusieurs enfants atteints de mucoviscidose, ce qui est par exemple le cas de 15% des patients suivis au Centre de Référence des Cliniques St Luc.
- 2) Un deuxième argument paraît relever du bon sens et découle de deux réalités : i) en dehors même de l'approche plus fondamentale et si prometteuse qui se précise avec l'avancée des modulateurs de la protéine CFTR, le traitement symptomatique de la mucoviscidose est le plus souvent assez efficace : depuis 50 ans, il permet une augmentation régulière de l'espérance de vie de 6 ans par décennie, ii) même en l'absence de symptômes, l'atteinte pulmonaire qui conditionne presque toujours le pronostic est très précoce et insidieuse (8,9). On peut donc s'attendre à ce que plus tôt le diagnostic sera posé, moins de lésions irréversibles seront présentes au moment de ce diagnostic et plus efficace sera le traitement. Au passage auront en outre été évitées certaines « odyssees diagnostiques », parfois encore observées et qui résultent en un diagnostic tardif et beaucoup de détresse parentale.
- 3) Un troisième argument est constitué par une abondante littérature médicale incluant des données épidémiologiques, de nombreuses études observationnelles et deux études randomisées. Ces deux dernières ont été menées dès 1985 et sont loin d'être irréprochables. La première (10) pêchait notamment par une absence de centralisation des soins nécessaire à une prise en charge efficace de la maladie et a été disqualifiée par une revue Cochrane (11). La seconde (12) a été conduite dans l'état du Wisconsin entre 1985 et 1994. Elle démontrait rapidement les bénéfices du dépistage en termes de nutrition, à un moment où le lien entre meilleur état nutritionnel et fonction respiratoire plus favorable était déjà établi (13). Elle a, plus tard, pu faire

naître un doute temporaire sur le bénéfice pulmonaire parce qu'un des deux Centres assurant le suivi présentait un taux élevé de colonisation chronique des voies aériennes par *Pseudomonas aeruginosa*, facteur de mauvais pronostic qu'une ségrégation des patients sur base bactériologique, des essais d'éradication précoce et des locaux adaptés auraient pu prévenir (14). Plus récemment, plusieurs études, notamment australiennes, ont confirmé le bénéfice respiratoire du dépistage en termes de colonisation chronique des voies aériennes par *Pseudomonas aeruginosa* (plus tardive), de paramètres spirométriques (plus favorables à l'âge adulte), de moindre mortalité à 25 ans (15,16).

CFSPID : UN (NÉCESSAIRE) ACRONYME DE PLUS

Les critères diagnostiques de la mucoviscidose ont récemment été revisités (17-19). On sait que dans quelques pourcents des cas, un diagnostic sera retenu alors même que le taux de chlorure dans la sueur est inférieur à 60 mmol/L. Dans ces situations, un complément d'investigations génétiques et parfois aussi électrophysiologiques est nécessaire. Un apport déterminant est celui du projet CFTR2 (20), qui collige les données anonymisées de plus de 88.000 patients et s'attache à préciser la portée clinique et le retentissement fonctionnel des quelque 2000 variants du gène *CFTR* rapportés à ce jour. En mars 2019, les 412 variants les plus fréquents avaient ainsi pu être étudiés. Ils couvrent 94% des allèles et ont pu être classifiés en 4 catégories : 1) variants causatifs de la mucoviscidose (lorsqu'associés en trans à un autre variant causatif) : 346/412 (84%) ; 2) simples polymorphismes sans portée clinique (5%) ; 3) variants de signification inconnue : 2% ; variants à conséquences variables : 9%. Les deux dernières catégories délimitent une zone grise. La moitié des 37 variants qu'elles concernent sont présentes sur moins de 10 allèles de la banque de données. Un seul de ces variants est fréquent: R117H, retrouvé sur 51% des allèles de la catégorie « à conséquences variables ».

L'acronyme CFSPID (*Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis*) a été créé pour désigner des nourrissons qu'un dépistage néonatal va repérer sans que soit clair aujourd'hui ce que l'avenir leur réserve. Ils se répartissent en deux groupes : i) des nourrissons avec un taux de chlorure dans la sueur normal (inférieur à 30 mmol/L) mais deux variants *CFTR* dont au moins un n'appartient pas à la catégorie des variants causatifs établis de la mucoviscidose; ii) des nourrissons dont le taux de chlorure dans la sueur est intermédiaire (30 à 59 mmol/L) et chez lesquels aucun ou (plus fréquemment) un seul variant *CFTR* a pu être identifié (promoteur et introns du gène *CFTR* restent imparfaitement investigués et les allèles complexes gardent également une partie de leur mystère) (21-23). Bon nombre de ces nourrissons ne présenteront sans doute jamais de manifestation clinique liée à un défaut de protéine CFTR mais leur identification pose problème pour plusieurs raisons : leur pronostic est incertain et tributaire du temps (conversion éventuelle du test à la sueur, apparition éventuelle, à un âge variable, de manifestations cliniques affectant un ou plusieurs organes), les modalités optimales de leur suivi restent mal établies, ces situations peuvent être anxiogènes et engendrer un

risque de surmédicalisation. Un suivi dans un Centre de Référence est justifié parce qu'une requalification de leur situation vers un diagnostic de mucoviscidose surviendra dès l'enfance chez une proportion mal définie d'entre eux ($\geq 20\%$?), à l'âge adulte chez d'autres. Les variants les plus concernés sont R117H surtout (cf infra), 5T/TG12 ou TG13, et D1152H.

ÉTAPE PAR ÉTAPE : LES MODALITÉS RETENUES EN BELGIQUE

Le dépistage s'effectue au départ de l'échantillon de sang séché déjà prélevé entre 3 et 5 jours de vie chez les nouveau-nés pour la recherche d'anomalies métaboliques et endocriniennes. Il n'existe pas deux programmes réellement identiques de dépistage néonatal de la mucoviscidose mais l'essentiel de l'expérience accumulée découle d'algorithmes associant dosage initial de trypsine immunoréactive (TIR) puis, si le taux en est élevé, recherche de variants du gène *CFTR* (TIR/ADN). Ce type d'algorithme offre la meilleure sensibilité et a été utilisé chez plus de 60 millions de nourrissons. Une estimation réalisée pour la Flandre en a évalué le coût à environ 14.000 €/cas détecté (24), plus de la moitié de cette somme étant liée aux dosages de trypsine. La projection actuelle de l'INAMI, tous éléments d'organisation compris, est plus proche de 40.000 €/cas détecté. Les différences d'algorithmes entre pays tiennent

surtout au panel de variants *CFTR* recherchés et aux seuils de taux de trypsine retenus. Un « filet de sécurité » est souvent inclus, sous forme habituellement de rappel au jour 21, pour un second dosage de TIR, des nouveau-nés chez lesquels la recherche génétique se révèle négative alors que leur taux initial de TIR était particulièrement élevé ($> P 99.9$). En France, un diagnostic de mucoviscidose sera alors retenu chez près de 6% des nouveau-nés dans cette situation (25). Dans deux régions d'Angleterre où moins de mutations sont recherchées et où diffère l'origine ethnique des populations immigrées, cette proportion atteint 10% (26). Dans ces pays, c'est pour les minorités ethniques que ce filet de sécurité se révèle particulièrement utile parce que le panel initial de variants recherchés en est moins représentatif. La **figure 1** schématise les étapes du programme de dépistage néonatal de la mucoviscidose en Belgique, distinctement plus complexe que les autres dépistages actuels. Elle précise également les responsabilités des entités fédérale et communautaires et donne une idée des coûts annuels anticipés. La **figure 2** illustre l'algorithme retenu en Belgique, mentionne les contraintes de temps à respecter et esquisse pour l'ensemble du pays une approximation des nombres de nouveau-nés concernés par chaque étape. En France, la moitié des enfants dépistés sont vus pour la première fois à un Centre de Référence avant l'âge de 5 semaines (25).

FIGURE 1. Les étapes du programme du dépistage néonatal de la mucoviscidose en Belgique

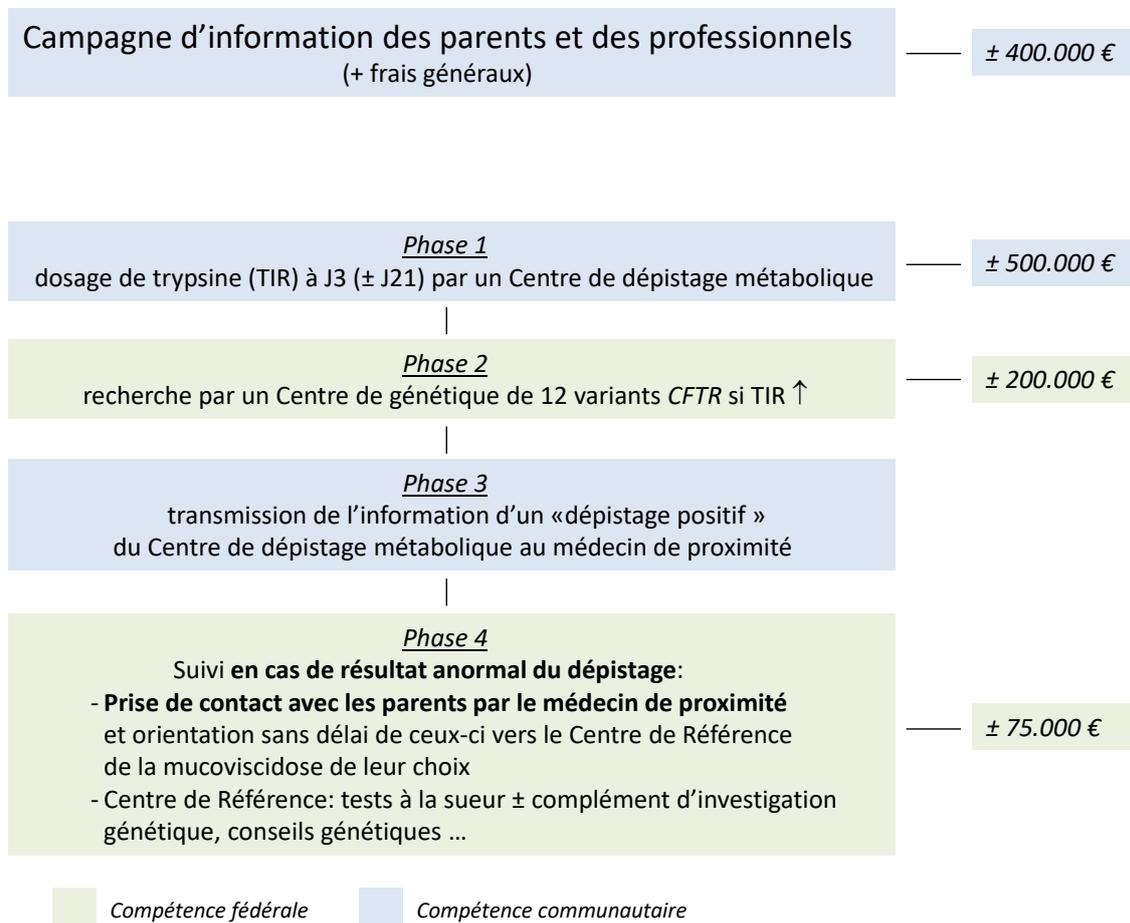
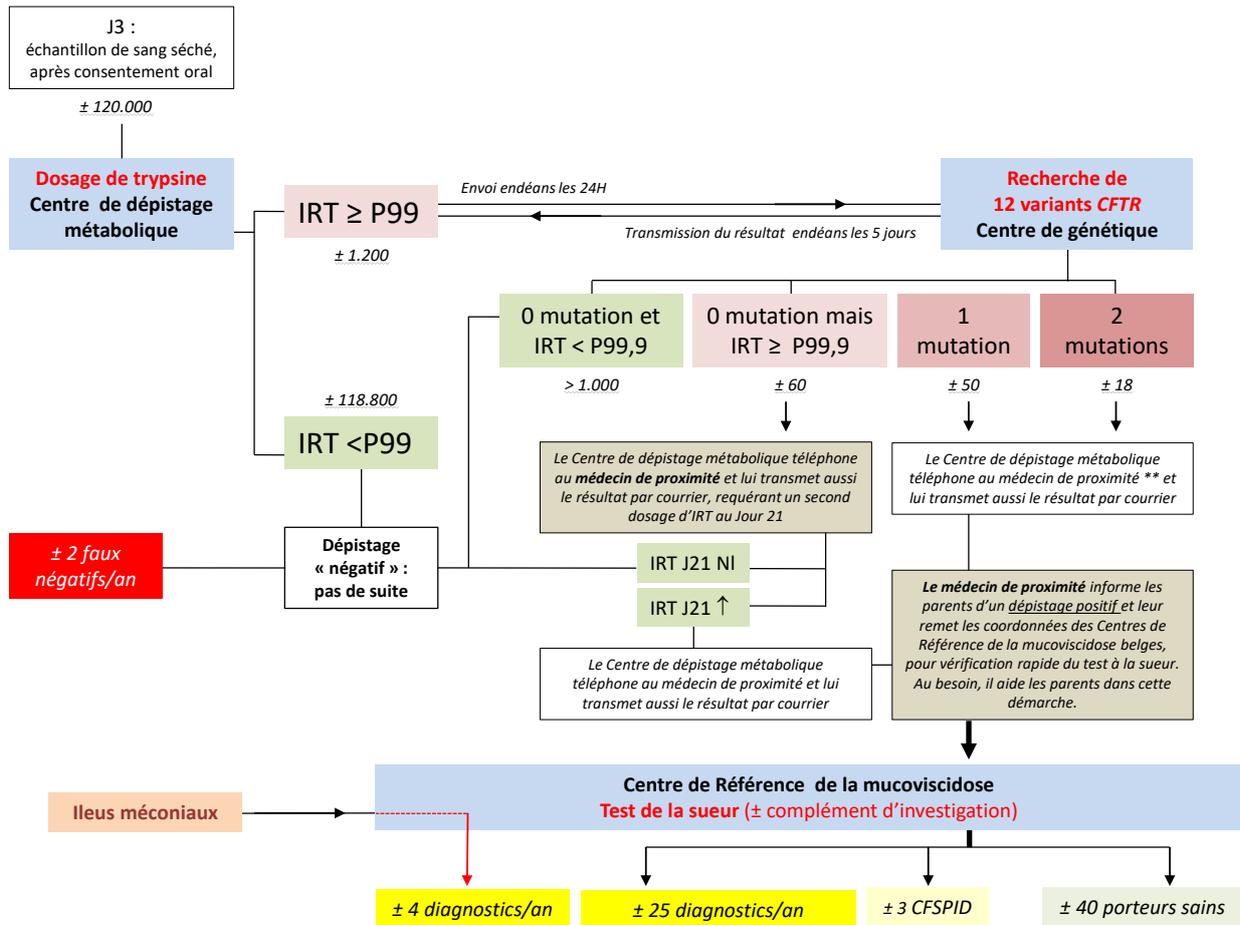


FIGURE 2. Algorithme du dépistage néonatal de la mucoviscidose en Belgique



CONSENTEMENT

Aucun dépistage néonatal n'est obligatoire. Une information orale et un support écrit (dépliant) seront transmis aux parents pendant la grossesse ou autour de la naissance, par une infirmière ou un médecin. Elle soulignera les avantages d'un diagnostic précoce et mentionnera l'enregistrement de données anonymisées à des fins statistiques. L'accord sollicité est oral, comme en Suisse par exemple. Un éventuel refus du dépistage ou seulement de l'enregistrement des données anonymisées est notifié dans la base de données du suivi. L'échantillon de sang néonatal transmis à un laboratoire de génétique si le taux initial de trypsine est élevé est détruit dès l'analyse effectuée.

LE DOSAGE DE LA TRYPISINE

Il constitue un maillon crucial. La quasi-totalité des « faux négatifs » de ce dépistage correspondront à des nouveau-nés dont la TIR initiale a été considérée comme normale. Le prélèvement doit être effectué en temps utile, vers 72H de vie comme en France, ce qui peut être logiquement plus compliqué en cas d'accouchement à domicile ou de sortie plus précoce de l'hôpital. Il doit être quantitativement adéquat et ne peut être contaminé par des selles (riches en TIR). Les conditions de conservation de l'échantillon jusqu'au dosage et le délai entre prélèvement et dosage peuvent influencer son résultat, tout comme une variabilité

entre lots de réactifs ou la saison (dans le Wisconsin, un taux de TIR inférieur de 4 ng/ml a été décrit en été par rapport à l'hiver) (27). Des taux initiaux de TIR plus élevés sont rapportés en excès chez les enfants pesant moins de 2.500 g à la naissance (en particulier les prématurés nés avant 29 semaines de gestation), les nouveau-nés admis en unités de soins intensifs, ceux qui présentent une infection congénitale ou une atésie du tube digestif, des anomalies chromosomiques (trisomie 18, trisomie 21 ...), les enfants de race noire, les porteurs sains d'une seule mutation du gène *CFTR* ... Une transfusion de globules rouges peut affecter le taux de TIR dans les deux directions (27-29). En cas d'ileus méconial, mode de présentation de la maladie chez 14% des patients belges (1), il n'est pas rare que le taux néonatal de TIR soit normal mais ce n'est pas problématique parce que la mucoviscidose est à l'origine de près de 90% de ces tableaux très suggestifs d'obstruction intestinale néonatale qui constituent une indication formelle de test à la sueur. Le premier seuil de TIR (J3) varie selon les pays, proche des percentiles 95-96 dans les états américains, nettement plus élevé en Europe (P99 à P99.6). Il peut être fixe, comme en France (où avec un recul de plus de 10 millions de dosages, un taux de 65 µg/L ng/ml s'avère correspondre assez bien au P99.5 ou flottant (valeur correspondant à un percentile donné sur base d'un nombre suffisant d'analyses). Cette dernière option, qui tient compte au mieux du type

d'analyseur, des lots de réactifs, de variations saisonnières est théoriquement préférable (27). Les valeurs « ultra-élevées » de TIR au J3, celles qui en l'absence d'identification d'une mutation du panel, donnent lieu à un contrôle du taux de TIR au J21, correspondent au P 99.9 (en pratique un seuil fixe de 100 ng/ml est retenu en France, 120 ng au Royaume-Uni). En cas de second prélèvement au J21, un taux restant anormalement élevé est arbitrairement défini (supérieur à 40 ng/ml en France, à 45 ng/ml en Suisse, à la valeur correspondant au P99.5 du J5 moins 10 ng/ml au Royaume-Uni, au P99 du J3-J5 en Belgique).

LE PANEL DES MUTATIONS GÉNÉTIQUES RECHERCHÉES

Très variable d'un pays à l'autre, le pourcentage d'allèles de patients que peut élucider la recherche du panel retenu de variants CFTR conditionne la sensibilité des algorithmes. Le **tableau 1** détaille les 12 mutations qui seront recherchées en Belgique. Les minorités ethniques ne sont pas représentées de manière optimale par ce panel. C'est particulièrement le cas des personnes originaires de Turquie où la diversité des mutations est extrême et où moins de 10% des patients sont homozygotes pour la mutation F508 del (33,34) alors que cette proportion est de 47% en Belgique (1). Il est habituellement recommandé que le panel inclue tous les variants retrouvés sur au moins 0.5 % des allèles des patients d'un pays (ce n'est ici pas le cas de deux d'entre eux, hors R117H) et que le pourcentage d'allèles couverts atteigne au moins 80% (le panel retenu en couvre 78.6 %).

LA TRANSMISSION DES INFORMATIONS

La complexité et la singularité de la situation a été très bien décrite par des sociologues (35). Qui doit informer les parents d'un enfant « dépisté positif » ? Et quelle est la meilleure façon de le faire pour assurer au plus vite la suite des investigations dans un Centre de Référence de la mucoviscidose et limiter l'anxiété inhérente à cette annonce ? Les pratiques diffèrent selon les programmes (7,36). En Europe et en Australie, c'est habituellement un intervenant d'un Centre de Référence de la mucoviscidose qui assume ces rôles (36). Dans le contexte plus général de l'organisation des dépistages néonataux dans ce pays, le choix fait en Belgique est que cette responsabilité soit confiée à un médecin de proximité (pédiatre de la maternité ou un autre médecin choisi par les parents). Il est essentiel de réaliser qu'un « dépistage positif » ne correspond pas nécessairement à un diagnostic de mucoviscidose. S'il est positif sans identification de mutation, c'est-à-dire via deux dosages de trypsine (filet de sécurité), un diagnostic de mucoviscidose ne sera finalement retenu que dans une petite minorité des cas ($\pm 5\%$?). S'il est positif par identification d'une seule mutation, un diagnostic ne sera confirmé que dans environ 20% des cas. Mais si deux mutations ont d'emblée été identifiées, le diagnostic est pratiquement certain. Ce médecin a obligation de remettre aux parents une liste avec les coordonnées de tous les Centres de Référence du pays et de respecter leur choix. Deux raisons justifient cette obligation : i) un Centre de Référence peut être hébergé dans un hôpital qui ne dispose pas d'un Centre de dépistage (exemple de l'Université de Leuven), ii) La mucoviscidose est une affection dont, à l'âge pédiatrique en tout cas, la qualité de la prise en charge se prête fort bien à des comparaisons entre Centres.

TABEAU 1. Les 12 variants du gène CFTR retenus pour le dépistage néonatal de la mucoviscidose en Belgique

Panel du programme	16 variants les plus fréquents en Belgique	% patients	Caractéristiques des patients porteurs en trans du variant F508del (source : CFTR2)(20)	
			% Insuffisance pancréatique exocrine	[Cl] sudoral moyen (mmol/L)
1	F508del	85.6	98	102
2	G542X	5.2	98	103
3	N1303K	4.5	98	104
4	3272-26A->G *	3.5	30	94
5	1717-1G->A	2.9	98	102
6	S1251N	2.5	78	90
7	A455E *	2.4	33	85
8	2789+5G->A *	2.4	46	98
	R117H	2.2		
	L927P	2.0		
9	3849+10kbC->T *, **	1.5	35	66
	2183AA->G	1.4		
10	R553X	1.4	97	103
11	W1282X	1.3	99	102
	I507del	0.8		
12	R1162X	0.8	98	103

* Globalement, les patients porteurs d'un génotype associant en trans l'un de ces 4 variants et F508 del présentent une atteinte clinique moins sévère que les patients homozygotes pour le variant F508del (30-32) ; ** Chez les personnes atteintes de mucoviscidose, 3849+10kbC->T est l'un des variants causatifs les plus souvent associés à un taux de chlorure sudoral < 60 mmol/L.

Comme c'est le cas aux USA depuis 2006 mais aussi au Royaume-Uni, aux Pays-Bas tout proches, les données comparatives des Centres dont dispose en Belgique l'INAMI par l'intermédiaire du Registre devraient être publiques et leur accessibilité considérée comme un droit des parents/patients. Ce sera inéluctablement le cas à court terme sans doute et cette information qualitative influencera le choix des parents. Pour éviter une trop longue anxiété, cette annonce ne doit jamais avoir lieu en fin de semaine, de telle sorte qu'elle puisse être suivie très rapidement d'un test à la sueur dans un Centre de Référence et de la discussion le jour-même de son résultat dans ce Centre.

LE TEST DE LA SUEUR

Souvent vérifié à deux reprises, il constitue le test principal du diagnostic de la mucoviscidose (37-39). En dépit de recommandations détaillées, sa qualité reste trop hétérogène en Europe (40). De la minutie à chaque étape, des opérateurs dédiés et pratiquant un nombre suffisant de tests sont essentiels. Le dosage du taux de chlorure doit être quantitatif (une méthode de conductivité ne remplit pas cette condition). Ce test reste central dans le contexte du dépistage néonatal. Il est à vérifier même lorsque deux mutations ont été identifiées : c'est un élément de base du dossier qui doit confirmer le diagnostic, excluant notamment l'éventuelle très rare position en cis des deux mutations. Pendant les premiers mois de vie, il pose un problème spécifique additionnel lié à un risque accru de recueillir une quantité de sueur trop faible pour que les résultats de l'examen puissent être considérés comme fiables (QNS : *quantity non sufficient*) (38,39). L'examen est alors à répéter, plusieurs fois si nécessaire, prolongeant une période d'incertitude et d'anxiété. Avant l'âge de 3 mois, le taux de QNS (imposant la répétition du test) devrait être inférieur à 10 %. Atteindre cet objectif se révèle compliqué dans de nombreux programmes. Ainsi en Suisse, un taux de QNS de 40 % a récemment encore été rapporté (43). Des données belges suggèrent un taux actuel de QNS de l'ordre de 20 % à cet âge dans deux centres (44). Un effort qualitatif sera donc nécessaire. Le recueil de la sueur par le système Macroduct semble permettre de réduire le taux de QNS (45) et l'Association Belge de lutte contre la mucoviscidose accompagnera le programme en équipant de ce système tous les Centres de Référence. L'INAMI le fait également en créant un numéro de nomenclature revalorisé pour ce test dans le contexte néonatal. Réaliser le test en parallèle sur les deux bras, limiter le nombre d'opérateurs par Centre, revoir au besoin dans le détail avec l'aide d'un expert chaque étape du test (46) sont autant de moyens qui peuvent contribuer à réduire le taux de QNS.

Un taux de chlorure dans la sueur ≥ 60 mmol/L est diagnostic de mucoviscidose. Un taux de chlorure intermédiaire (30-59 mmol/L) impose un contrôle et un complément d'investigation notamment génétique. Ceci débouchera le plus souvent sur un statut de « porteur sain » mais parfois sur un diagnostic de mucoviscidose ou l'étiquette de CFSPID. Un taux de chlorure normal (< 30 mmol/L) rend très improbable le diagnostic et débouche sur un label « dépistage négatif ».

LA SUPERVISION ET L'ÉVALUATION CONTINUE DU PROGRAMME

Chaque étape peut être prise en défaut. Une supervision étroite du programme est indispensable. Elle doit en permettre l'évaluation continue pour s'assurer qu'il répond à ses objectifs. Le cas échéant, elle doit pouvoir identifier rapidement les améliorations à apporter. La France peut clairement servir d'exemple : elle a accompagné au mieux son programme par des évaluations précises impliquant étroitement les cliniciens, par des adaptations judicieuses en cours de route, par de multiples publications scientifiques (25,47). En communauté française, c'est l'Office de la Naissance et de l'Enfance (ONE) qui est responsable de cette supervision, essentielle et complexe. Un comité de pilotage est prévu pour l'aider dans cette tâche. La coordination au niveau national doit être assurée par le groupe de travail « maladies chroniques/prévention ».

UNE CAMPAGNE D'INFORMATION DES MÉDECINS GÉNÉRALISTES ET DES PÉDIATRES

Elle a trois objectifs principaux:

- 1) les conscientiser sur leur rôle essentiel dans le processus de dépistage : prévenir *sans délai* les parents d'un dépistage « positif » qui nécessite un complément d'investigation dans un Centre de Référence et les aider au besoin à prendre contact avec le Centre de leur choix ;
- 2) rappeler qu'un dépistage positif n'équivaut pas nécessairement à un diagnostic ;
- 3) redire que la mise en place du programme ne dispense pas du maintien d'une vigilance des cliniciens vis-à-vis du diagnostic de mucoviscidose. Un dépistage néonatal de la mucoviscidose bien conduit passera quand même à côté du diagnostic dans près de 5% des cas. Parmi ces faux négatifs, les enfants ne présentant pas d'insuffisance pancréatique exocrine risquent bien d'être surreprésentés, or le diagnostic clinique est plus difficile chez eux parce que les signes d'appels sont alors aspécifiques (toux tenace, « bronchites récidivantes »). En tout état de cause, la détection des « faux négatifs » du dépistage est capitale parce que leur fréquence est un élément clé de l'évaluation de la qualité du programme.

ÉCUEILS, LIMITES ET DÉFIS

NÉCESSITÉ D'HOMOGENÉISER VERS LE HAUT LA QUALITÉ DES SOINS DANS LES CENTRES DE RÉFÉRENCE

La Suède est un exemple de pays où la qualité des soins aux personnes atteintes de mucoviscidose est élevée sans dépistage néonatal. La qualité globale des soins est également élevée en Belgique, l'un des tout premiers pays où l'amélioration de l'espérance de vie a permis, dès 2006, de voir le nombre d'adultes atteints de cette maladie excéder celui des enfants grâce à. Comme partout cependant, elle reste trop variable d'un Centre à l'autre (48). Or la portée du dépistage néonatal sur le pronostic reste tributaire d'une haute qualité de *chaque* Centre de Référence.

LIMITES DU TRAITEMENT ACTUEL

Elles sont notamment illustrées par la fréquence élevée de lésions structurelles pulmonaires réputées irréversibles (bronchectasies) chez les enfants d'âge préscolaire, y compris dans des pays où le dépistage néonatal est en place. En Australie par exemple, en 2009, la présence de telles lésions a été documentée chez plus de la moitié des enfants dès l'âge de 3 ans (49).

LA DÉTECTION DES FORMES FRONTIÈRES (CFSPID)

Influencée par la diversité des variants *CFTR* dans un pays donné et par le choix du panel génétique initial, elle représente un écueil potentiel majeur. R117H est le variant le plus problématique. L'impact de cette mutation est modulé par la présence en *cis* d'un allèle 5T ou 7T au niveau de l'intron 8. Fréquemment associé à R117H dans les pays anglo-saxons, l'allèle 5T conduit à un déficit plus significatif de la fonction *CFTR*. Mais en France (comme en Belgique), la mutation R117H est presque uniquement associée à l'allèle 7T et sa pénétrance est alors très faible: à peine un pourcent des personnes porteuses du génotype F508del/R117H-7T développeraient à l'âge adulte des lésions pulmonaires sévères (50,51). Sur cette base, R117 H a été retiré en 2015 du panel initial de variants recherchés dans le cadre du dépistage néonatal français, avec pour résultat une diminution de 40% du nombre de CFSPID. La Belgique fait d'emblée le choix de ne pas inclure le variant R117H dans le panel génétique du dépistage. La détection de CFSPID n'est cependant pas évitable parce que le complément d'investigation génétique justifié en cas de TIR J3 élevée avec identification d'un seul variant par le panel initial et taux de chlorure dans la sueur intermédiaire va parfois révéler la présence en trans d'un variant « à conséquences variables » ou de signification inconnue à ce jour. En France, un CFSPID reste aujourd'hui identifié pour 9 diagnostics posés dans le cadre du dépistage (25).

LA DÉTECTION DE PORTEURS SAINS

Elle ne constitue pas un objectif du programme mais, pour peu qu'elle soit accompagnée d'un conseil génétique éclairé, elle peut être considérée de manière positive, comme un bénéfice plutôt qu'un problème (52).

À PROPOS DE L'ANNONCE D'UN DÉPISTAGE POSITIF

En ce qui concerne la mucoviscidose, de nombreux cliniciens spécialisés dans la prise en charge de la mucoviscidose pensent que l'annonce d'un dépistage positif avec identification de 2 variants causatifs par un médecin de proximité n'est pas nécessairement optimale. Elle n'est d'ailleurs pas habituelle en Europe ni en Australie (36). Les raisons en sont que cette maladie complexe et très hétérogène ne ressemble à aucune autre et que la question du pronostic est toujours la première posée par les parents. Un clinicien sans expertise spécifique dans le traitement de la mucoviscidose peut se trouver en difficulté pour répondre à ces questions avec les nuances nécessaires, or les parents n'oublieront jamais ce premier entretien (53).

Une solution intermédiaire qui aurait pu être considérée eût été que le Centre de dépistage limite l'information d'un « dépistage positif » transmise au médecin de proximité à un court message standard mentionnant que ceci est clairement associé à un risque accru de mucoviscidose et nécessite sans délai un complément d'investigation dans un Centre de Référence, même si ce bilan ne débouchera globalement sur la confirmation de ce diagnostic que moins d'une fois sur deux. Dans tous les cas, la fluidité du processus est importante et la recherche d'informations tous azimuts sur Internet à déconseiller: elle est ingérable et l'expérience révèle qu'elle est particulièrement anxiogène pour les parents dans ces circonstances.

CONCLUSION

Presque 10 ans après le rapport détaillé du KCE qui préconisait son implémentation avec un algorithme très proche (54), un dépistage néonatal de la mucoviscidose se met en place en Belgique. Son bénéfice suppose qu'il soit couplé à une prise en charge immédiate dans un Centre de Référence de haut niveau. La qualité d'un tel programme reste tributaire de celle de chaque étape et de la supervision de l'ensemble. Un dépistage positif n'équivaut pas à un diagnostic. Le rôle du médecin de proximité dans la fluidité du processus est essentiel et sa vigilance vis-à-vis du diagnostic reste de mise parce qu'environ 5% des cas de mucoviscidose ne seront pas identifiés par le dépistage.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Un programme de dépistage néonatal de la mucoviscidose bien conduit passera quand même à côté du diagnostic dans près de 5% des cas. La vigilance des pédiatres et médecins généralistes restera nécessaire!

RÉFÉRENCES

- Annual Data Report Belgian Cystic Fibrosis Registry (BCFR) 2016, Brussels, Belgium. Version publique: <https://www.sciensano.be/fr/biblio/le-registre-belge-de-la-mucoviscidose-faits-et-chiffres-2016> (last accessed October 2019).
- Grosse SD, Boyle CA, Botkin JR, Comeau AM, Kharrazi M, Rosenfeld M, Wilfond BS; CDC. 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.
- Campbell PW 3rd, White TB. Newborn screening for cystic fibrosis: an opportunity to improve care and outcomes. *J Pediatr.* 2005 ; 147 (3 Suppl): S2-5.
- Farrell PM, Lai HJ, Li Z, Kosorok MR, Laxova A, Green CG, Collins J *et al.* Evidence on improved outcomes with early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening: enough is enough! *J Pediatr.* 2005 ; 147 (3 Suppl): S30-36.
- Sims EJ, Clark A, McCormick J, Mehta G, Connett G, Mehta A; United Kingdom Cystic Fibrosis Database Steering Committee. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics.* 2007 ; 119(1): 19-28.
- Lai HJ, Cheng Y, Farrell PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening : evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation Registry data. *J Pediatr.* 2005;147 3 Suppl): S57-S63
- Barben J, Castellani C, Dankert-Roelse J, Gartner S, Kashirskaya N, Linnane B *et al.* The expansion and performance of national newborn screening programmes for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros.* 2017 ; 16(2):207-213.
- Ranganathan SC, Hall GL, Sly PD, Stick SM, Douglas TA; Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis (AREST-CF). Early lung disease in infants and preschool children with cystic fibrosis. What have we learned and what should we do about it? *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 ; 195(12): 1567-1575.
- Kieninger E, Yammine S, Korten I, Anagnostopoulou P, Singer F, Frey U *et al.* Elevated lung clearance index in infants with cystic fibrosis shortly after birth. *Eur Respir J.* 2017; 50: 1700580
- Chatfield S, Owen G, Ryley H, Williams J, Alfaham M, Goodchild M *et al.* Neonatal screening for cystic fibrosis in Wales and the West Midlands: clinical assessment after five years of screening. *Arch Dis Child.* 1991 ; 66 (1 Spec No):29-33.
- Southern KW, Mérelle MM, Dankert-Roelse JE, Nagelkerke AD. Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21 ;(1):CD001402. doi: 10.1002/14651858.CD001402.pub2. Review.
- Farrell PM, Kosorok MR, Laxova A, Shen G, Kosciak RE, Bruns WT *et al.* Mischler EH. Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *N Engl J Med.* 1997; 337(14): 963-969.
- Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol.* 1988; 41(6): 583-591.
- Farrell P, Shen G, Splaingard M, Colby C, Laxova A, Kosorok M, Rock M *et al.* Acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis. *Pediatrics.* 1997; 100 (5): E2.
- Dijk FN, McKay K, Barzi F, Gaskin KJ, Fitzgerald DA. Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre. *Arch Dis Child.* 2011 ; 96(12): 1118-1123.
- Dijk FN, Fitzgerald DA. The impact of newborn screening and earlier intervention on the clinical course of cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2012 ; 13(4): 220-225.
- Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N *et al.* Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.* 2017 ; 181 S: S4-S15.
- Sosnay PR, White TB, Farrell PM, Ren CL, Derichs N, Howenstine MS *et al.* Diagnosis of Cystic Fibrosis in Nonscreened Populations. *J Pediatr.* 2017; 181S: S52-S57.
- Simmonds NJ. Is it cystic fibrosis? The challenges of diagnosing cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2019 ; doi: 10.1016/j.prrv.2019.02.004
- <https://www.cfr2.org/> (last accessed August 2019)
- Munck A, Mayell SJ, Winters V, Shawcross A, Derichs N, Parad R *et al.*; ECFS Neonatal Screening Working Group. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. *J Cyst Fibros.* 2015 ; 14 (6):706-13.
- Ren CL, Borowitz DS, Gonska T, Howenstine MS, Levy H, Massie J *et al.* Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Metabolic Syndrome and Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis. *J Pediatr.* 2017 ; 181S: S45-S51.
- Southern KW, Barben J, Gartner S, Munck A, Castellani C, Mayell SJ *et al.* Inconclusive diagnosis after a positive newborn bloodspot screening result for cystic fibrosis; clarification of the harmonised international definition. *J Cyst Fibros.* 2019 ; doi: 10.1016/j.jcf.2019.04.010
- Schmidt M, Werbrouck A, Verhaeghe N, De Wachter E, Simoens S, Annemans L *et al.* A model-based economic evaluation of four newborn screening strategies for cystic fibrosis in Flanders, Belgium, *Acta Clinica Belgica* 2019 ; doi : 10.1080/17843286.2019.1604472
- Munck A, Delmas D, Audrézet MP, Lemonnier L, Cheillan D, Roussey M. Optimization of the French cystic fibrosis newborn screening programme by a centralized tracking process. *J Med Screen.* 2018; 25(1): 6-12.
- Patterson K, Desai M, Tetlow L, Gilchrist F, Burrows E, Hird B *et al.* The challenge of screening newborns for cystic fibrosis from populations with a low incidence of F508del. *J Cyst Fibros.* 2019 ; 18 (Suppl. 1), S31 (A).
- Kloosterboer M, Hoffman G, Rock M, Gershan W, Laxova A, Li Z *et al.* Clarification of laboratory and clinical variables that influence cystic fibrosis newborn screening with initial analysis of immunoreactive trypsinogen. *Pediatrics.* 2009 ; 123: e338-46.
- Therrell BL Jr, Hannon WH, Hoffman G, Ojodu J, Farrell PM. Immunoreactive Trypsinogen (IRT) as a Biomarker for Cystic Fibrosis: challenges in newborn dried blood spot screening. *Mol Genet Metab.* 2012 ; 106(1):1-6.

29. A Laboratory Guide to Newborn Screening in the UK for Cystic Fibrosis. 2014 (https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/397726/Cystic_Fibrosis_Lab_Guide_February_2014_v1.0_12_.pdf- last accessed August 2019)
30. Amaral M, Pacheco P, Beck S, Farinha C, Penque D, Nogueira P *et al.* Cystic fibrosis patients with the 3272-26A>G splicing mutation have milder disease than F508del homozygotes: a large European study. *J Med Genet.* 2001 (11); 38:777-783.
31. Gan KH, Veeze HJ, van den Ouweland AM, Halley DJ, Scheffer H, van der Hout A *et al.* A cystic fibrosis mutation associated with mild lung disease. *N Engl J Med.* 1995 ; 333: 95-99.
32. Duguéproux I, De Braekeleer M. The CFTR 3849+10kbC->T and 2789+5G->A alleles are associated with a mild CF phenotype. *Eur Respir J.* 2005 ; 25 (3): 468-473.
33. Lakeman P, Gille JJ, Dankert-Roelse JE, Heijerman HG, Munck A, Iron A, Grasmann H *et al.* P. CFTR mutations in Turkish and North African cystic fibrosis patients in Europe: implications for screening. *Genet Test.* 2008; 12(1): 25-35.
34. Ersöz D, Çakır E, Eyüboğlu T, Çobanoğlu N, Pekcan S, Cinel G *et al.* First results of Turkish National Cystic Fibrosis Registry. *J Cyst Fibros.* 2019 ; 18, S1 : S73.
35. Langeard C, Minguet G. Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose : une reconfiguration organisationnelle, professionnelle et communicationnelle singulière et innovante. *Communiquer* 2013; 8 : 45-64.
36. Chudleigh J, Ren CL, Barben J, Southern KW. International approaches for delivery of positive newborn bloodspot screening results for CF. *J Cyst Fibros.* 2019 ; doi: 10.1016/j.jcf.2019.04.004
37. Gibson L, Di Sant Agnese P. Studies of salt excretion in sweat. Relationships between rate, conductivity, and electrolyte composition of sweat from patients with cystic fibrosis and from control subjects. *J Pediatr.* 1963 ; 62: 855-67.
38. Baumer JH. Evidence based guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in the UK. *Arch Dis Child.* 2003 ; 88 (12): 1126-1127.
39. LeGrys V, Yankaskas J, Quittell L, Marshall B, Mogayzel P; Cystic Fibrosis Foundation. Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. *J Pediatr.* 2007 ; 151 (1): 85-89.
40. Cirilli N, Southern K, Buzzetti R, Barben J, Nährlich L, Munck A *et al.* ECFS Diagnostic Network Working Group. Real life practice of sweat testing in Europe. *J Cyst Fibros.* 2018 ; 17 : 325-332.
41. Legrys VA, McColley SA, Li Z, Farrell PM. The need for quality improvement in sweat testing infants after newborn screening for cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2010 ; 157 (6): 1035-1037.
42. Sermet-Gaudelus I, Munck A, Rota M, Roussey M, Feldmann D, Nguyen-Khoa T; Groupe de travail «Dépistage néonatal» de la Fédération des centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose. Recommandations françaises pour la réalisation et l'interprétation du test de la sueur dans le cadre du dépistage néonatal de la mucoviscidose. *Arch Pediatr.* 2010 ; 17 (9): 1349-1358.
43. Rueegg CS, Kuehni CE, Gallati S, Jurca M, Jung A, Casaulta C *et al.* ; Swiss Cystic Fibrosis Screening Group. Comparison of two sweat test systems for the diagnosis of cystic fibrosis in newborns. *Pediatr Pulmonol.* 2019 ; 54 (3): 264-272.
44. Vermeulen F, Lebecque P, De Boeck K, Leal T. Biological variability of the sweat chloride in diagnostic sweat tests: A retrospective analysis. *J Cyst Fibros.* 2017 ; 16 (1): 30-35.
45. Laguna TA, Lin N, Wang Q, Holme B, McNamara J, Regelman WE. Comparison of quantitative sweat chloride methods after positive newborn screen for cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2012 ; 47 (8): 736-742.
46. Abdulhamid I, Kleyn M, Langbo C, Gregoire-Bottex M, Schuen J, Shanmugasundaram *et al.* Improving the rate of sufficient sweat collected in Infants referred for sweat testing in Michigan. *Glob Pediatr Health.* 2014 ; 1: 2333794X14553625.
47. Haute Autorité de Santé (HAS). Le dépistage systématique de la mucoviscidose en France: état des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement. 2009.
48. Lebecque P, Leonard A, De Boeck K, De Baets F, Malroot A, Casimir G *et al.* Early referral to cystic fibrosis specialist centre impacts on respiratory outcome. *J Cyst Fibros.* 2009 ; 8 (1): 26-30.
49. Stick SM, Brennan S, Murray C, Douglas T, von Ungern-Sternberg BS, Garratt LW *et al.* Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr.* 2009 ; 155(5): 623-628.
50. Thauvin-Robinet C, Munck A, Huet F, Génin E, Bellis G, Gautier E *et al.* The very low penetrance of cystic fibrosis for the R117H mutation: a reappraisal for genetic counselling and newborn screening. *J Med Genet.* 2009; 46(11): 752-758.
51. Thauvin-Robinet C, Munck A, Huet F, de Becdelièvre A, Jimenez C, Lalau G *et al.* ; collaborating working group on p.Arg117His. CFTR p.Arg117His associated with CBAVD and other CFTR-related disorders. *J Med Genet.* 2013 ; 50 (4) :220-227.
52. Castellani C, Massie J, Sontag M, Southern KW. Newborn screening for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2016 ; 4 (8): 653-661.
53. Havermans T, Tack J, Vertommen A, Proesmans M, de Boeck K. Breaking bad news, the diagnosis of cystic fibrosis in childhood. *J Cyst Fibros.* 2015 ; 14 (4) : 540-546.
54. Proesmans M, Cuppens H, Vincent MF, Palem A, De Boeck K, Dierickx K *et al.* Faut-il un dépistage néonatal de la mucoviscidose en Belgique? Health Technologie Assessment (HTA). Bruxelles: Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE). 2010. KCE reports 132B. D/2010/10.273/42.

AFFILIATIONS

1. Unité de Pneumologie pédiatrique & Mucoviscidose, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles, Belgique
2. Service de Radiologie, Université catholique de Louvain, CHU UCL Namur, Département de Radiologie, B-5530, Yvoir, Belgium
3. Département de Pédiatrie, Hôpital Universitaire de Leuven, Leuven, Belgique
4. Louvain Centre for Toxicology and Applied Pharmacology, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, UCLouvain

CORRESPONDANCE

Pr. PATRICK LEBECQUE, MD, Ph D

Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint-Luc
Unité de pneumologie pédiatrique et Mucoviscidose
Avenue Hippocrate 10,
B-1200 Bruxelles
Tel.: +32 2 7641939, Fax : +32 2 7648906
Patrick_Lebecque@hotmail.com