

Bien établi

# Dix ans de dépistage néonatal de la mucoviscidose en Suisse

Le dépistage néonatal de la mucoviscidose a été introduit en Suisse en 2011. Dix ans plus tard, il est temps de jeter un regard sur ce qui a été accompli et d'envisager des optimisations du programme pour l'avenir.

**Prof. Dr méd. Jürg Barben<sup>a</sup>; Eva S. L. Pedersen<sup>b</sup>, PhD; Daria Berger<sup>b</sup>, médecin diplômée; Corina S. Rueegg<sup>b</sup>, PhD; Dr phil. nat. Javier Sanz<sup>c</sup>; Dr sc. nat. Susanna Sluka<sup>d,e</sup>; Prof. Dr méd. Matthias Baumgartner<sup>d,f</sup>; Prof. Dr méd. Claudia E. Kuehni<sup>b,g</sup>; pour la task force dépistage néonatal de la mucoviscidose\***

<sup>a</sup> Pneumologie/Allergologie, Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen; <sup>b</sup> Forschungsgruppe Gesundheit bei Kindern und Jugendlichen, Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Bern, Bern; <sup>c</sup> Abteilung Genetik, Universitäts-Kinderklinik Bern, Bern; <sup>d</sup> Neugeborenen-Screening Schweiz, Universitäts-Kinderspital Zürich, Zürich; <sup>e</sup> Proteinhormonlabor, Endokrinologie, Universitätskinderkliniken Zürich, Zürich; <sup>f</sup> Abteilung für Stoffwechselkrankheiten, Universitäts-Kinderkliniken Zürich, Zürich; <sup>g</sup> Pädiatrische Pneumologie, Medizinische Kinderklinik, Inselspital, Universität Bern, Bern

\* Autres membres de la task force dépistage néonatal de la mucoviscidose:

Dr méd. Sylvain Blanchon (Lausanne), PD Dr méd. Carmen Casaulta (Berne), Prof. Dr méd. Philipp Latzin (Berne), Dr méd. Anne Mornand (Genève), Prof. Dr méd. Alexander Möller (Zurich), Dr méd. Dominik Müller (Aarau), Prof. Dr méd. Nicolas Regamey (Lucerne), Dr Isabelle Rochat (Lausanne), Prof. Dr méd. Daniel Trachsel (Bâle), Dr méd. Maura Zanolari (Lugano)

## Introduction du dépistage de la mucoviscidose en Suisse

En 2008, les avantages et les inconvénients du dépistage néonatal («newborn screening» [NBS]) de la mucoviscidose («cystic fibrosis» [CF]) avaient été discutés pour la première fois dans le Forum Médical Suisse (FMS) et un projet pilote avait été annoncé pour la Suisse [1]. Une étude rétrospective avait montré que le procédé prévu en deux étapes, avec le dosage de la trypsine immunoréactive (TIR) dans le sang du talon («carte de Guthrie»), suivi de la recherche des sept mutations les plus fréquentes dans la mucoviscidose en Suisse, aurait permis de dépister 98% des cas de mucoviscidose diagnostiqués cliniquement entre 2006 et 2009 [2]. Après une phase de planification minutieuse, l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) a approuvé un projet pilote de deux ans, qui a pu démarrer le 1er janvier 2011 [3]. Celui-ci devait répondre à des questions sur la faisabilité, l'efficacité et l'acceptation du CF-NBS. Après plusieurs évaluations et une optimisation des étapes [4, 5], le CF-NBS a été définitivement approuvé par l'OFSP en décembre 2012 et les coûts (5 CHF par enfant dépisté) ont été pris en charge [6].

## Comment fonctionne le dépistage?

Le CF-NBS se compose de deux parties: une partie «dépistage» au laboratoire national de dépistage néonatal de l'Hôpital pédiatrique de Zurich (test sur sang du talon) et une partie «diagnostic» dans l'un des huit centres pédiatriques spécialisés dans la mucoviscidose (fig. 1).

Dans la première partie, la TIR est dosée une première fois (TIR-1) chez tous les nouveau-nés au 4<sup>e</sup> jour de vie à partir de la «carte de Guthrie». Si la TIR-1 est supérieure à un seuil spécifique (percentile [P] actuel 99,2), les mutations les plus fréquentes du gène «cystic fibrosis transmembrane conductance regulator» (CFTR) sont recherchées sur le même spécimen de sang. Si aucune mutation n'est trouvée dans le cas d'une TIR-1 élevée, une deuxième détermination de la TIR (TIR-2) est effectuée trois semaines plus tard dans le sang du talon (filet de sécurité). En cas de dépistage positif (soit TIR-1 élevée avec mutations CFTR, soit TIR élevée à deux reprises sans mutation CFTR), le laboratoire de dépistage néonatal informe le centre de la mucoviscidose correspondant à la région de résidence de l'enfant, qui appelle les parents et convoque l'enfant pour un test de confirmation. Si deux mutations CFTR sont trouvées, cela est signalé comme «forte suspicion de mucoviscidose». Les mutations CFTR ne peuvent pas être communiquées au centre de la mucoviscidose, car la loi fédérale sur l'analyse génétique humaine (LAGH), en-

trée en vigueur en 2007, ne le permet pas sans le consentement écrit des parents.

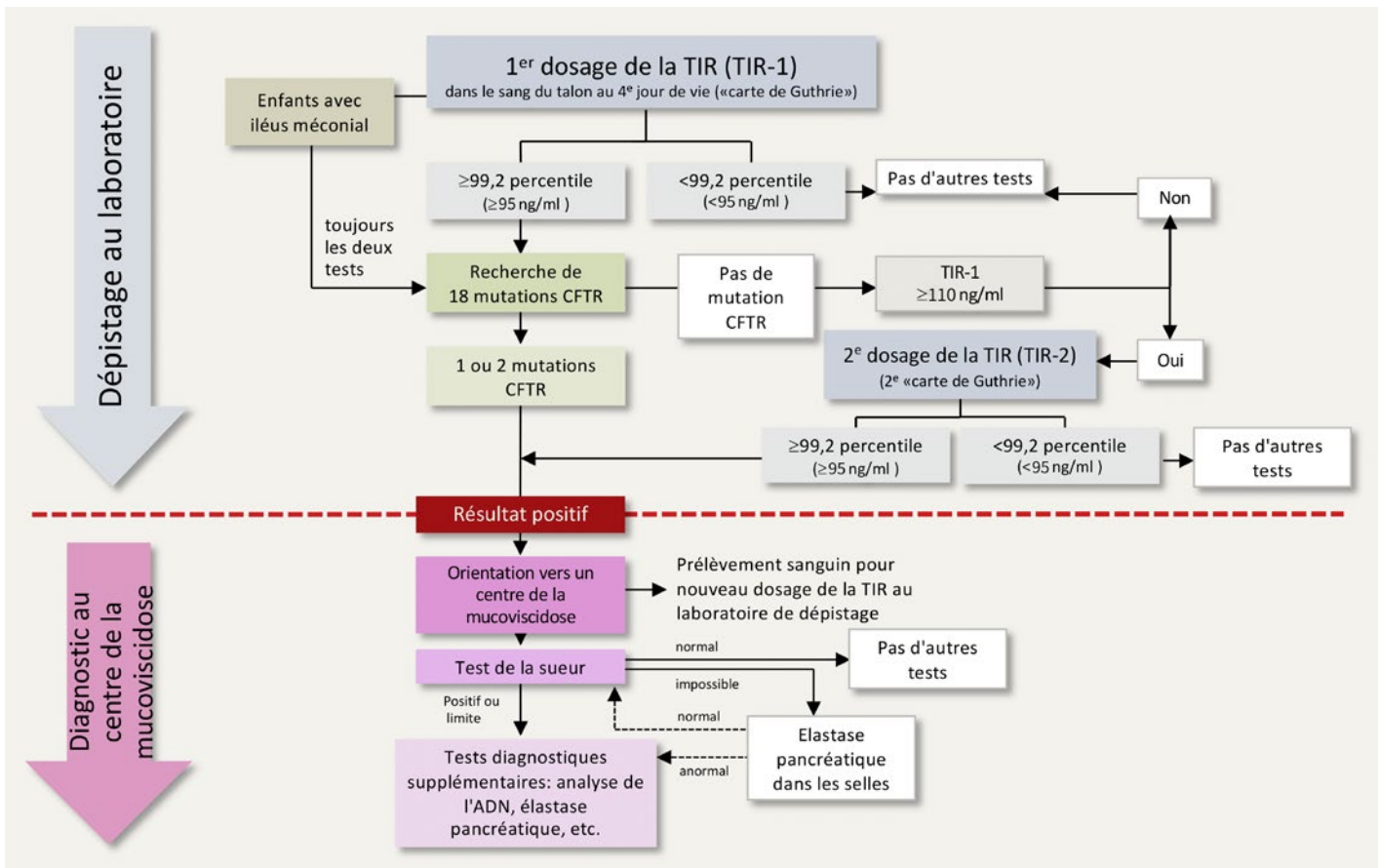
Au centre de la mucoviscidose, un test de la sueur est effectué (fig. 2). Le dosage du chlorure (méthode Macroduct) reste toujours l'examen de référence pour le diagnostic de la mucoviscidose, mais il nécessite au moins 20 µl de sueur, ce qui ne peut pas toujours être obtenu chez les enfants pesant moins de 4 kg [7]. Pour cette raison, la conductivité est déterminée en parallèle (méthode Nanoduct). Cette méthode ne nécessite que 3-5 µl de sueur. En cas de test de la sueur pathologique ou limite, l'élastase pancréatique est ensuite dosée dans les selles et les 50 mutations CFTR les plus fréquentes sont recherchées dans le sang. Si aucune mutation n'est trouvée ou si une seule mutation est trouvée, le génome entier est séquencé à la recherche de mutations responsables de la mucoviscidose. Si un test de la sueur n'est pas possible en raison d'une quantité insuffisante de sueur, l'élastase pancréatique est déterminée et le test de la sueur est effectué dès que l'enfant pèse plus de 4 kg. Sur la base de ces tests, le diagnostic de mucoviscidose est posé (ou exclu) et le résultat est communiqué au laboratoire de dépistage néonatal et à la base de données centrale.

## Modifications du dépistage

Le CF-NBS a été optimisé au fil des années, la plupart des modifications ayant eu lieu lors de la phase pilote précoce entre 2011 et 2013



**Prof. Dr méd. Jürg Barben**  
Pneumologie/Allergologie,  
Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen



**Figure 1:** Algorithme du dépistage néonatal de la mucoviscidose en 2022 (modifié de [6]: Barben J, Rueegg CS, Schöni MH, Gallati S, Torresani T, Fingerhut R, Baumgartner M. Dépistage néonatal de la mucoviscidose – une histoire à succès. Forum Med Suisse. 2013;13(49):1010–2). CFTR: «cystic fibrosis transmembrane conductance regulator»; TIR: trypsine immunoréactive.

[4, 5, 8]. Les ajustements de la valeur limite de la TIR et le passage de sept à 18 mutations CFTR visaient entre autres à améliorer la valeur prédictive positive (VPP) et à réduire les tests inutiles chez les enfants sains. Après cette période, le protocole est resté inchangé jusqu'en 2019, lorsque le système de laboratoire pour le dosage de la TIR a été remplacé, ce qui a entraîné une adaptation de la valeur limite de la TIR [9].

### Evaluation après dix ans de dépistage de la mucoviscidose

Au cours des dix premières années, 873 273 analyses de la TIR au total ont été effectuées au laboratoire de dépistage néonatal. Parmi elles, 6606 dépassaient la valeur limite et ont donné lieu à une analyse de l'ADN (fig. 3). Globalement, 949 enfants ont été adressés à un centre de la mucoviscidose (taux de transfert de 0,1%). Chez 738 d'entre eux, une ou deux mutations CFTR avaient été identifiées, les 211 autres avaient été adressés à un centre de la mucoviscidose via le filet de sécurité, en raison d'une TIR élevée à deux reprises. En dix ans, le dépistage a permis de poser un diagnostic précoce de mucoviscidose chez 244 enfants au total

(VPP = 26%). Dix enfants atteints de mucoviscidose avaient eu un dépistage normal et ont été diagnostiqués plus tard, après 1–30 mois, en raison de symptômes (taux de faux négatifs = 4%). Ce taux se situe dans la norme exigée par la Société européenne de la mucoviscidose (ECFS) (moins de 5%) [10].

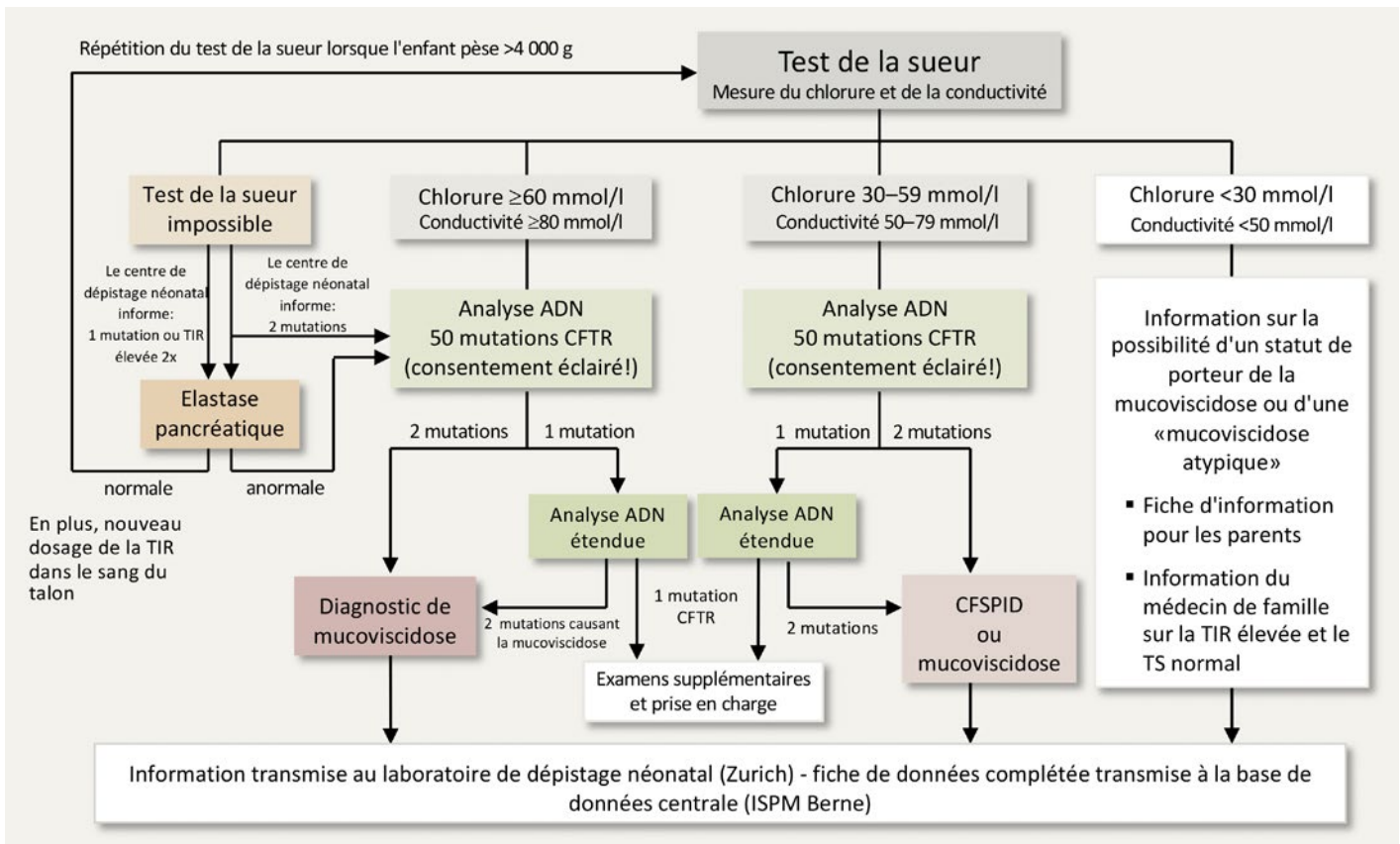
Pour 29 enfants au total (3%), aucun diagnostic clair n'a pu être établi; il s'agit de ce que l'on appelle un «CF Screen Positive, Inconclusive Diagnosis» (CFSPID). Le rapport mucoviscidose:CFSPID était en moyenne de 8:1. Pour 19 nouveau-nés avec dépistage positif, aucun examen diagnostique n'a pu être effectué au centre de la mucoviscidose («lost to follow-up»). Soit ces enfants étaient hospitalisés en raison d'une autre maladie grave (par exemple prématurés, enfants nés à terme avec un stress néonatal ou une hyperbilirubinémie), soit ils étaient décédés, soit ils n'ont pas pu être joints par le centre de la mucoviscidose, en particulier lorsque les parents vivaient à l'étranger et n'étaient venus en Suisse que pour l'accouchement. Une mucoviscidose a pu être exclue chez 657 enfants au total. Une grande partie d'entre eux étaient des porteurs sains de la mucoviscidose.

L'incidence calculée des diagnostics de mucoviscidose en Suisse était de 1:3357, ce qui est inférieur à ce qui était admis auparavant (1:2500). L'incidence est restée relativement stable au cours des dix dernières années, sans indication d'une tendance à la baisse.

Les examens ont toujours été effectués rapidement. En moyenne, 16 jours s'écoulaient entre la naissance et le moment où un enfant était vu dans un centre de la mucoviscidose, et 26 jours jusqu'à la confirmation génétique. Avant l'introduction du dépistage, le diagnostic était posé en moyenne à l'âge de 198 jours [6]. La Suisse respecte ainsi les recommandations de l'ECFS, selon lesquelles un nourrisson présentant un résultat positif au NBS devrait être vu par un ou une spécialiste de la mucoviscidose au cours de son premier mois de vie [10].

### Problématique des diagnostics incertains

L'objectif de tout CF-NBS est d'identifier le plus grand nombre possible d'enfants atteints de mucoviscidose afin qu'ils puissent bénéficier d'un traitement précoce. Parallèlement, il s'agit d'éviter autant que possible les diagnostics incertains (cas CFSPID), car ces enfants ne développent des symptômes – s'ils en développent –



**Figure 2:** Procédure au centre pédiatrique de la mucoviscidose.

CFSPID : «Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis»; ISPM: Institut de médecine sociale et préventive; TIR: trypsine immunoréactive; TS: test de la sueur.

qu'à l'adolescence ou à l'âge adulte [11]. La première année du dépistage, trois enfants avec CFSPID ont été identifiés, en 2012, ils étaient neuf, car en raison d'un résultat invalide du test de la sueur, une analyse génétique a été effectuée directement, ce qui a souvent permis de découvrir des mutations CFTR rares de signification indéterminée. Pour cette raison, la procédure a été adaptée de sorte que si le test de la sueur n'est pas valable, l'élastase pancréatique est d'abord déterminée dans les selles et le test de la sueur est répété 3–4 semaines plus tard. Ce n'est qu'ensuite qu'une analyse génétique est réalisée. Le nombre de diagnostics CFSPID a ainsi pu être nettement réduit [8].

A ce jour, on ne sait pas combien d'enfants avec CFSPID se voient malgré tout diagnostiquer une mucoviscidose ultérieurement; en fonction du programme de dépistage, cela représente entre 11 et 44% [12, 13]. En Suisse, en dix ans, un diagnostic de mucoviscidose n'a été posé ultérieurement que chez trois enfants avec CFSPID (10%). Parmi eux, deux ne s'étaient à tort pas vus diagnostiquer la mucoviscidose lors du premier examen, malgré la présence de deux mutations CFTR causant la mucoviscidose. Le troisième enfant présentait un nouveau variant du gène CFTR, qui n'était pas encore répertorié dans la base de données inter-

nationale CFTR2 ([www.cfr2.org](http://www.cfr2.org)) [14, 15]. Toutefois, près de la moitié des enfants avec CFSPID n'ont pas été soumis à un second test de la sueur et n'ont pas été réexaminés dans un centre de la mucoviscidose.

### Rôle du filet de sécurité

Le filet de sécurité avec le deuxième test sur sang du talon après 2–3 semaines a été intégré dans l'algorithme afin de ne pas manquer les enfants issus de l'immigration présentant des mutations CFTR rares en Suisse. Cependant, il en a résulté de nombreux examens inutiles et donc du stress pour les parents et des coûts pour le système de santé. En dix ans, un deuxième test sur sang du talon a été effectué chez un total de 3167 enfants. Chez 211 enfants, la TIR-2 était à nouveau élevée, mais un diagnostic de mucoviscidose n'a été posé que chez sept d'entre eux. Deux de ces sept enfants auraient été dépistés avec les 18 mutations CFTR actuellement recherchées. Il se pose dès lors la question de savoir si le filet de sécurité doit être adapté à l'avenir (deuxième test sur sang du talon uniquement en cas de TIR-1 très élevée) ou entièrement supprimé.

### Efficacité du dépistage

La VPP moyenne des dix dernières années est de 26%, ce qui est inférieur à la recommanda-

tion de l'ECFS de 30% [10]. Cela signifie que chez 705 enfants avec un résultat positif au CF-NBS, une mucoviscidose a été exclue au moyen d'un test de la sueur. Parmi ces «faux positifs», la plupart concernent des porteurs sains d'une mutation CFTR isolée.

Une amélioration de la VPP pourrait être obtenue par différentes mesures, telles que l'augmentation de la valeur limite de la TIR, l'analyse d'un plus grand nombre de mutations CFTR, des tests supplémentaires comme la protéine associée à la pancréatite (PAP) ou la modification voire la suppression du filet de sécurité. Si davantage de mutations CFTR étaient testées, davantage de porteurs sains et davantage d'enfants avec CFSPID seraient identifiés. A ce jour, plus de 2100 mutations CFTR sont connues. Sur les 485 (23%) qui ont été caractérisées, 401 provoquent la mucoviscidose ([www.cfr2.org](http://www.cfr2.org)). Toute modification de l'algorithme de dépistage entraîne d'une part des améliorations (augmentation de la VPP, moins d'exams au centre de la mucoviscidose), d'autre part des effets négatifs (plus de cas de CFSPID, sensibilité moindre).

### Evaluation du dépistage par les parents

Durant la phase pilote du CF-NBS, un questionnaire a été utilisé pour savoir comment les



parents évaluaient le dépistage [16]. Seuls 60% des parents étaient satisfaits des informations sur le CF-NBS ou le test de Guthrie qu'ils avaient reçues au moment de la naissance. En revanche, 91% des parents ont déclaré avoir été suffisamment informés sur les examens et la mucoviscidose au centre de la mucoviscidose. La plupart des parents (78%) se sentaient inquiets après l'appel téléphonique initial du centre de la mucoviscidose, mais seuls 38% restaient inquiets après la visite, surtout les familles dont l'enfant avait reçu un diagnostic de mucoviscidose. Dans l'ensemble, la grande majorité des parents (88%) ont jugé qu'il était positif que le dépistage ait été effectué, que le diagnostic de mucoviscidose ait été posé ou non chez leur enfant.

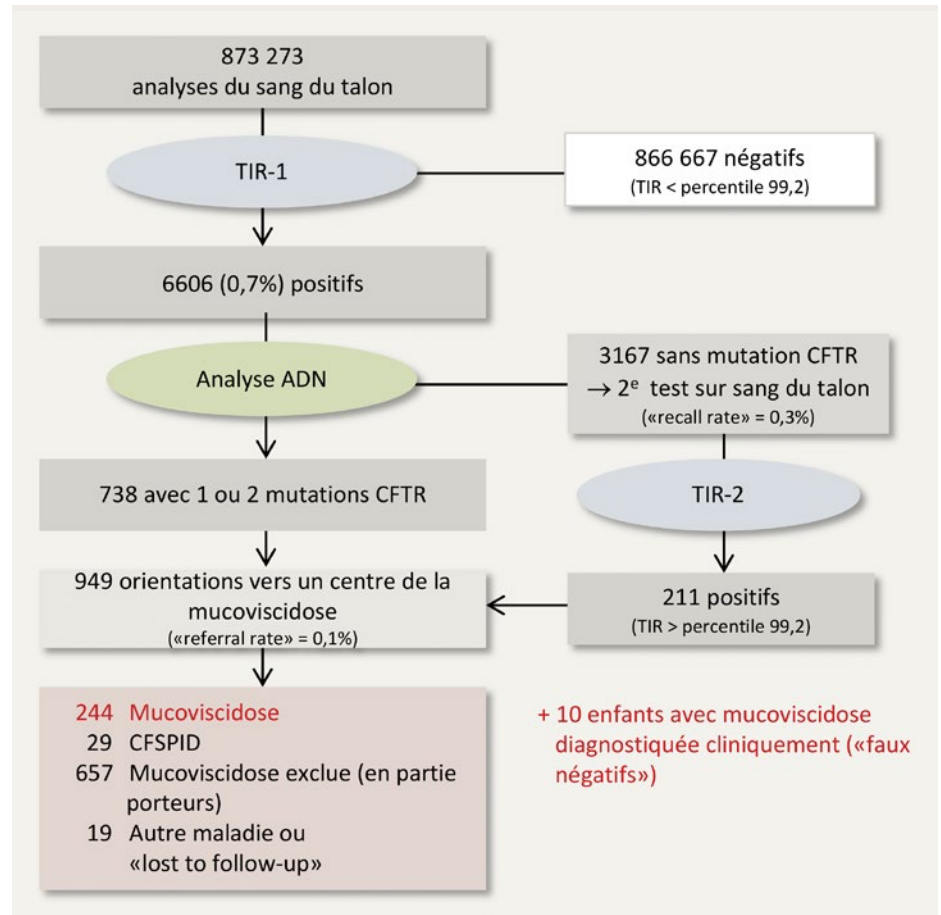
Afin de réduire au maximum la période d'attente anxiogène pour les parents, il a par la suite été délibérément proposé qu'un rendez-vous d'examen puisse être proposé dans un délai de 1-2 jours avant de téléphoner aux parents; les appels téléphoniques ne sont donc pas été passés le vendredi précédant un week-end. Au cours des dix dernières années, il ne s'est écoulé en moyenne qu'un jour entre l'appel téléphonique informant les parents d'un résultat positif du CF-NBS et la visite au centre de la mucoviscidose. L'enquête auprès des parents a confirmé l'observation faite en France, selon laquelle un CF-NBS peut certes conduire à des résultats de dépistage faussement positifs, mais que l'anxiété des parents se dissipe rapidement après l'obtention d'un résultat normal au test de la sueur [17].

### Comparaison avec d'autres pays européens

Une comparaison avec les programmes de CF-NBS d'autres pays est difficile, car chaque pays a un algorithme de dépistage différent et dispose de ressources et de structures de santé différentes. Une enquête menée en 2014-2015 sur 13 programmes européens de CF-NBS a montré que la Suisse s'en sortait bien par rapport à d'autres programmes de dépistage, notamment en ce qui concerne la sensibilité et la précocité de l'examen ou de l'initiation du traitement dans un centre de la mucoviscidose, ainsi que l'évaluation complète [18]. Un problème de l'enquête était que la collecte des données n'était pas uniforme dans tous les pays, ce qui rendait difficile la comparaison des résultats. Par la suite, les paramètres évalués ont été standardisés [19] et une étude de suivi sur l'efficacité des programmes nationaux de CF-NBS a été réalisée, dont les résultats viennent d'être publiés [20].

### Continuer à penser à la mucoviscidose en cas de symptômes évocateurs

Même le meilleur des dépistages ne pourra jamais identifier tous les enfants atteints de mucoviscidose. Cela signifie qu'à l'avenir, il faut



**Figure 3:** Evaluation du dépistage néonatal de la mucoviscidose en Suisse (2011-2020) (modifié de: Ruegg CS, Kuehni CE, Gallati S, Baumgartner M, Torresani T, Barben J, für die Schweizer CF Neugeborenen-Screening Gruppe. Neugeborenen-Screening auf Cystische Fibrose – Evaluation nach einem Jahr. Paediatrica. 2013;24(3):24-8.). CFSPID: «Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis»; CFTR: «cystic fibrosis transmembrane conductance regulator»; TIR: trypsin immunoréactive.

continuer à penser à la mucoviscidose chez les enfants présentant des symptômes cliniques typiques (toux productive ou grasse chronique, retard de croissance, stéatorrhée, douleurs abdominales chroniques, rhinosinusite chronique, polypes nasaux, etc.) [6]. Les enfants présentant un iléus méconial (IM) doivent également faire l'objet d'une attention particulière, car ils peuvent avoir une TIR normale à la naissance, ce qui entraîne un dépistage faussement négatif. Les enfants atteints d'IM devraient donc toujours être soumis à un test de la sueur ou à une analyse génétique pour exclure une mucoviscidose.

### Conclusion

Le CF-NBS initié en 2011 est désormais bien établi en Suisse et il est devenu incontournable dans la prise en charge de la mucoviscidose. L'évaluation continue au cours des dix premières années a permis d'améliorer le programme en permanence et d'adapter l'algorithme. Dans l'ensemble, le CF-NBS suisse, avec son évaluation détaillée et indépendante, est

considéré comme un bon exemple de programme de dépistage efficace et scientifiquement encadré en Europe. La collecte minutieuse des données et l'étroite collaboration entre toutes les institutions impliquées ont été déterminantes pour son succès.

### Correspondance

Prof. Dr méd. Jürg Barben  
Ostschweizer Kinderspital  
Claudiusstrasse 6  
CH-9006 St. Gallen  
juerg.barben[at]kispisg.ch

### Disclosure statement

L'évaluation du dépistage néonatal de la mucoviscidose est soutenue chaque année par l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) à hauteur de 10 000 CHF. CEK a déclaré avoir reçu des subventions de l'OFSP et du laboratoire de dépistage néonatal de l'Hôpital pédiatrique universitaire de Zurich à l'attention de l'Institut de médecine sociale et préventive de l'Université de Berne. Les autres auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

### Références

La liste complète des références est disponible en ligne sur <https://doi.org/10.4414/fms.2023.09321>.