

# 6

## DÉPISTAGE NÉONATAL DE LA MUCOVISCIDOSE

### L'anomalie

La mucoviscidose est liée à des mutations du gène *CFTR* sur le chromosome 7, entraînant une altération de la protéine CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Cette protéine est présente dans la membrane des cellules de différentes muqueuses : respiratoire, digestive, génito-urinaire. Elle est un canal ionique perméable au chlore et au thiocyanate dont la fonction est de réguler le transport du chlore à travers les membranes cellulaires (permet l'échange d'ions chlorures entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule). Lorsque son gène est muté, le canal dysfonctionne. Par le biais de différentes cascades biologiques, il en résulte notamment une diminution de l'eau excrétée au niveau des muqueuses et, en conséquence, une inflammation et un épaissement du mucus qui le recouvre. Ce phénomène entraîne l'apparition des symptômes habituels de la mucoviscidose.

Il existe plus de 2000 mutations du gène qui peuvent provoquer l'apparition de la maladie.

### L'incidence

La mucoviscidose touche 1 nouveau-né sur 3.000 naissances.

### La maladie

La mucoviscidose ou fibrose kystique est une maladie génétique à transmission autosomique récessive, affectant les épithéliums glandulaires de nombreux organes. Les atteintes respiratoires sont prédominantes et représentent l'essentiel de la morbidité. La forme clinique la plus fréquente associe troubles respiratoires, troubles digestifs, troubles de la croissance staturopondérale et troubles du système reproductif. D'évolution chronique et progressive, la maladie s'exprime souvent tôt dès la petite enfance même s'il existe des formes frustes de diagnostic tardif.

### Le traitement

Le traitement de la mucoviscidose est symptomatique, il permet de réduire les manifestations de la maladie et leurs complications. Le traitement est composé notamment de la prise de mucolytiques et fluidifiants bronchiques, combinés à des séances de kinésithérapie et à des traitements antibiotiques préventifs réguliers pour limiter les risques d'infections bronchiques. Chez les patients présentant une insuffisance pancréatique, un traitement enzymatique et vitaminique substitutif est nécessaire. Il existe actuellement des traitements modulateurs visant les défauts sous-jacents du gène *CFTR*.

La précocité de la prise en charge et l'évolution des traitements ont permis d'améliorer l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose. C'est pourquoi un dépistage systématique a été instauré alors que la maladie reste incurable.

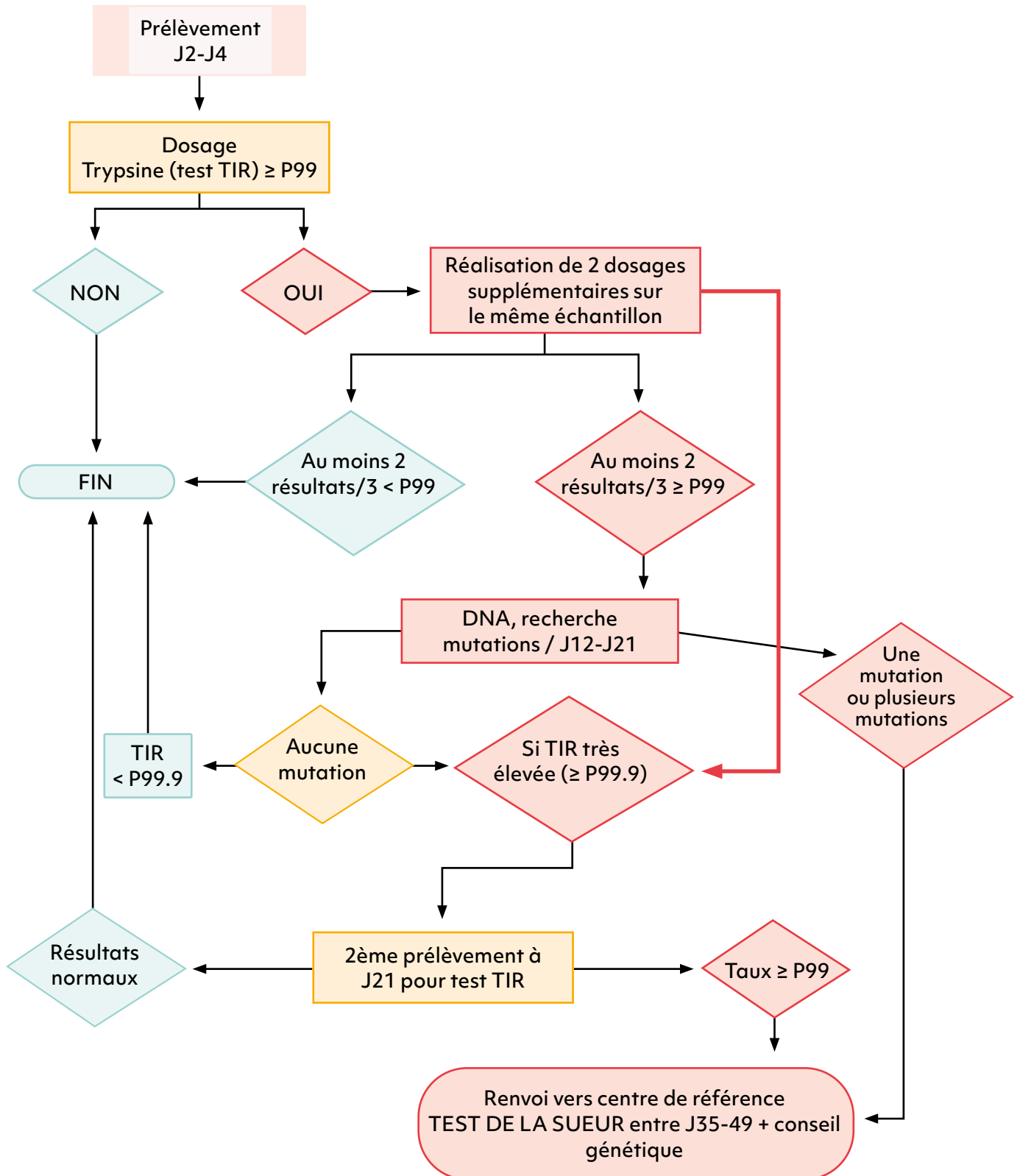
### Le dépistage

Le dépistage de la mucoviscidose repose sur le dosage de la trypsine immunoréactive. Cette molécule est une enzyme pancréatique dont le passage dans le sang est favorisé par l'obstruction in utero des canaux pancréatiques par du mucus. Une élévation importante de celle-ci peut être le signe d'une anomalie génétique du gène codant pour la protéine CFTR. Le gène sera alors analysé dans un centre de génétique à la recherche de mutations fréquentes (> 0.5%) :

- |               |                  |
|---------------|------------------|
| 1. F508del    | 7. A455E         |
| 2. G542X      | 8. 2789+5G>A     |
| 3. N1303K     | 9. R553X         |
| 4. 1717-1G>A  | 10. W1282X       |
| 5. 3272-26A>G | 11. 3849+10kbC>T |
| 6. S1251N     | 12. R1162X       |

En cas de dépistage positif, le diagnostic et la prise en charge seront assurés par un centre de référence.

**■ Schéma du dépistage de la mucoviscidose**



## LES ÉTAPES DU DÉPISTAGE DE LA MUCOVISCIDOSE

1. Information et sensibilisation des parents au cours de la grossesse ou à la maternité si cela n'a pas été fait avant.
2. Consentement au test (oral).
3. Prélèvement auprès de l'enfant en même temps que pour les autres maladies, entre 48h et 96h de vie ; enregistrement dans le DMI.
4. Transmission au centre de dépistage (au laboratoire) ; endéans 4 jours.
5. Dosage de trypsine
  - Résultat du dosage < P 99<sup>19</sup>: dépistage négatif -> fin.
  - Résultat  $\geq$  P 99 : réalisation de 2 dosages supplémentaires sur le même échantillon.
    - En cas de résultats anormaux (au moins 2 dosages/3  $\geq$  P 99) -> test ADN pour rechercher les mutations les plus fréquentes du gène *CFTR*.
  - Résultat  $\geq$  P 99,9 : lancement d'une procédure pour réaliser un nouveau prélèvement de sang (sur une carte de Guthrie) -> nouveau dosage de trypsine à J21. La maternité recontacte les parents pour donner un rdv pour réaliser un nouveau prélèvement à J21.

Le centre de dépistage donne le résultat du dosage de trypsine 4 jours après la réception du prélèvement.

**Le percentile 99 est calculé sur base des résultats des dosages de trypsine de toutes les naissances à l'exclusion des prématurés.**

6. Réalisation du test génétique, sur le même échantillon de sang séché, à la recherche de mutations sur le gène *CFTR* (pour tous les dosages de trypsine  $\geq$  P 99). Réalisation du test génétique le plus rapidement possible et en maximum 10 jours calendrier.

Arbre de décision :

- Si le résultat du test génétique est normal et que le dosage de trypsine initial était < P 99,9 : le dépistage est considéré comme négatif et s'arrête là.
- Si le résultat du test génétique est normal et que le premier dosage de trypsine était  $\geq$  P 99,9 ; un second dosage de trypsine est réalisé idéalement à J21 ; si ce résultat est anormal (c'est-à-dire  $\geq$  P 99 du J3<sup>20</sup>), l'enfant est renvoyé vers un centre de référence ;  
En cas de non réception du nouveau prélèvement à J21, le centre de dépistage contacte la maternité pour rappeler les parents.

Si, à J28, pas de 2ème prélèvement reçu pour un enfant dont le premier dosage est  $\geq$  P 99,9, cet enfant est renvoyé vers un centre de référence.

- Si le résultat des tests génétiques montre une ou plusieurs anomalies sur le gène *CFTR*, l'enfant est renvoyé vers un centre de référence.
7. En cas d'anomalie génétique, le centre de dépistage communique les résultats (dosage trypsine et test ADN) au médecin référent de la maternité ou au médecin désigné par les parents ;
  8. Le médecin prend contact avec la famille et l'invite à se rendre dans un des 7 centres de référence pour la réalisation du test à la sueur et les conseils génétiques.

Le processus de dépistage permet une prise en charge endéans les 49 jours qui suivent la naissance.

Cas particuliers des prématurés (âge gestationnel < 37 semaines) : l'analyse est effectuée sur le prélèvement réalisé à J2, application de l'algorithme avec un P 99 fixé sur base des résultats sans les données des enfants prématurés.

19. Le P 99 est le percentile initial établi au lancement fera l'objet de réévaluations.

20. A J21, le percentile 99 est le même que celui utilisé pour le cut-off du J3 et qui est calculé sur base de toutes les naissances à l'exception des prématurés.