Faut il toujours faire un dosage du chlore sudoral

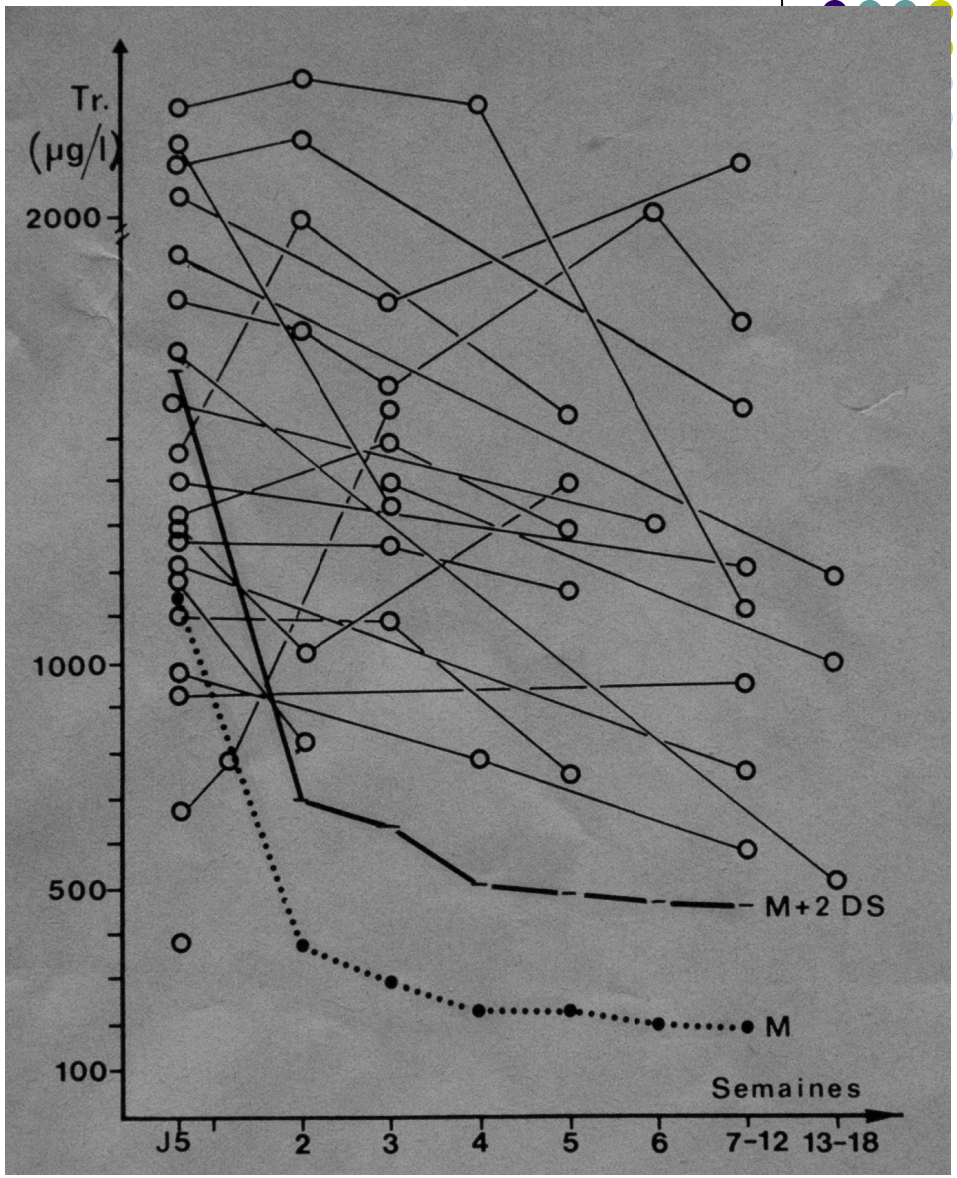
François Brémont
(et les membres de l'équipe du CRCM enfant)
Pneumologie Allergologie Hôpital des Enfants
Toulouse

Dépistage néonatal

- Bénéfice démontré
- Mise en place associé à la création des Centres de Ressources et de Compétences pour la Mucoviscidose (CRCM)
- Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE)
- Début Midi-Pyrénées en octobre 2001
- Généralisation sur toute la France en 2002
- Recommandations dans cadre du dépistage
  - Pour la réalisation et l'interprétation du tests de la sueur
    - Fédération des CRCM: Arch Ped 2010;17:1359
  - Pour suivi des cas douteux
    - ECFS : J of CF 2009;8:71

La trypsine

- Trypsine Immuno Réactive
  - Trypsinogène (précurseur inactif)
  - Trypsine liée à
    - alpha1 anti trypsine
    - macroglobuline
- Hyper-trypsinémie
  - Mucoviscidose
  - Hyper-trysinémie transitoire
    - Anoxie néonatale
    - Atteinte rénale ?
    - Inexpliquée
- Faux négatif
  - Iléus méconial



Travert Arch Fr Pediatr 1983;40:295

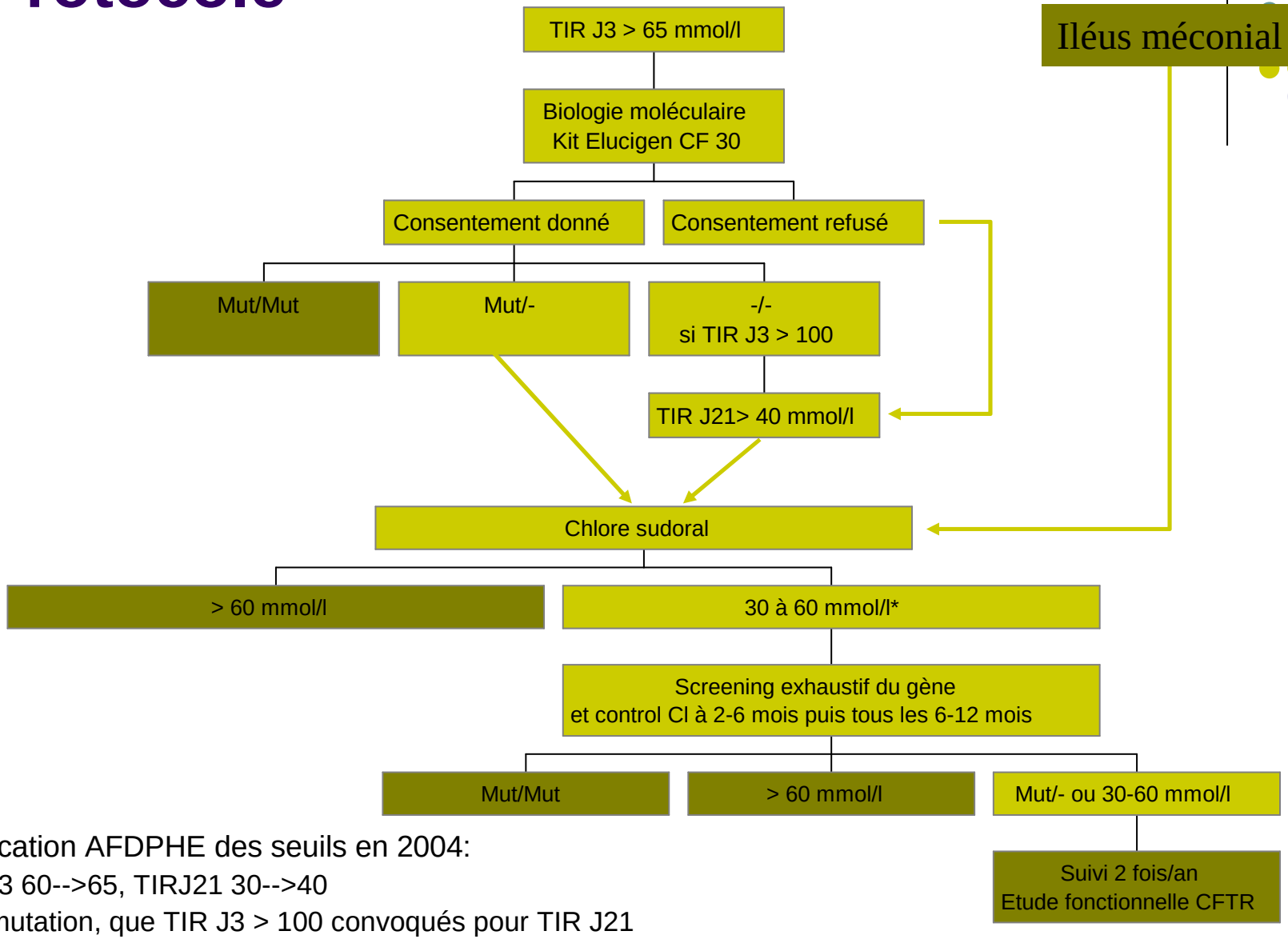
La biologie moléculaire

- Kit Elucigène CF 30
  - 30 mutations
  - 86 % des Mutations
- Plus de 1500 mutations

Chlore sudoral: technique

- Dosage du Chlore
  - Titrémie: Recueil sur papier filtre, puis réaction colorimétrique (en fonction de la concentration en Cl-) : coefficient variation 15%
  - Potentiométrie directe: mesure in situ électrochimique par électrode sélective au Cl- (Orion, Exudose), sans ou avec cupule (Exsupatch®): rapide mais manipulateur dépendant
  - Coulométrie: recueil sur microcapillaire (Macroduct®) , puis mesure par chloridomètre (quantité d'électricité pour réduction : formation de chlorure d'argent) : réactifs et appareil standardisés
- Mesure l'ensemble des ions par conductimétrie
  - Recueil minimum de 20ul sur Macroduct®, puis apparei l de mesure (Wescor®)
  - Mesure in situ (Nanoduct®)

Protocole

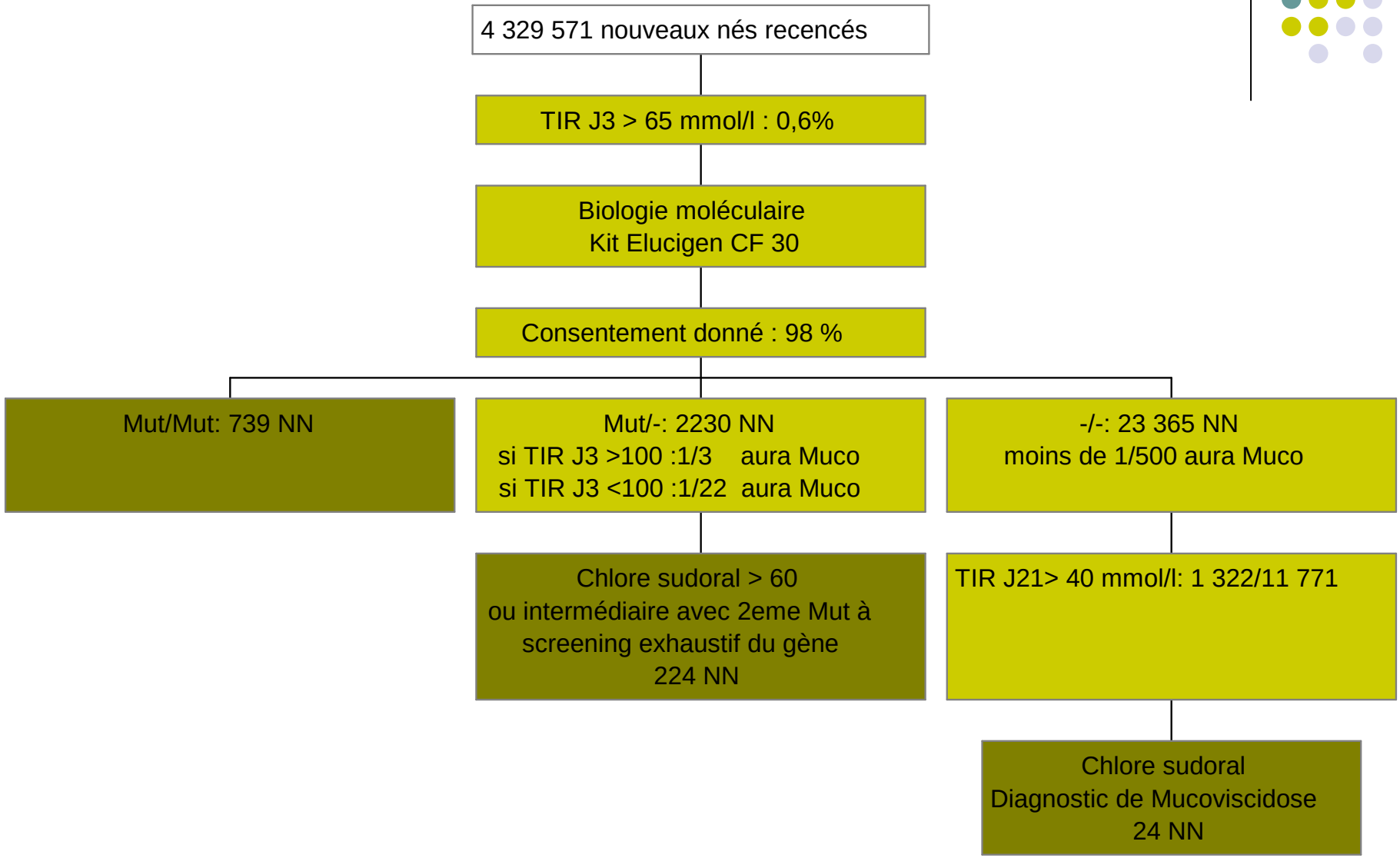


Modification AFDPHE des seuils en 2004:

- TIR J3 60-->65, TIRJ21 30-->40
- Si 0 mutation, que TIR J3 > 100 convoqués pour TIR J21

*Recommandations Fédération CRCM 2010

Résultats 2002 au 31/12/2007



Roussey M Arch Pediatr 2009;16:540

Résultats 2002 au 31/12/2007

- Age moyen de prise en charge au CRCM : 35 jours
- 54 % étaient déjà symptomatiques
  - Digestif 69%
  - Hypotrophie 44%
  - Respiratoire 24%
- Incidence
  - Moyenne: 1/4387 nouveaux nés
  - Extrêmes
    - Iles de la Réunion 1/2460
    - Midi Pyrénées 1/6760

Faux négatifs

- De 2002 au 31/12/2008
  - 4 331 539 nouveaux nés recensés
  - 1012 mucoviscidose (en associant ceux révélés par iléus méconial)
- Faux négatifs nés durant cette période, au 31/12/2009 (soit une période de latence de deux ans)
  - 48 patients
  - Sensibilité du test de 95,5 %
- Causes
  - 40 cas TIR < seuil
  - 3 cas erreur labo sur TIR
  - 1 cas erreur labo sur Chlore sudoral

Faux négatifs

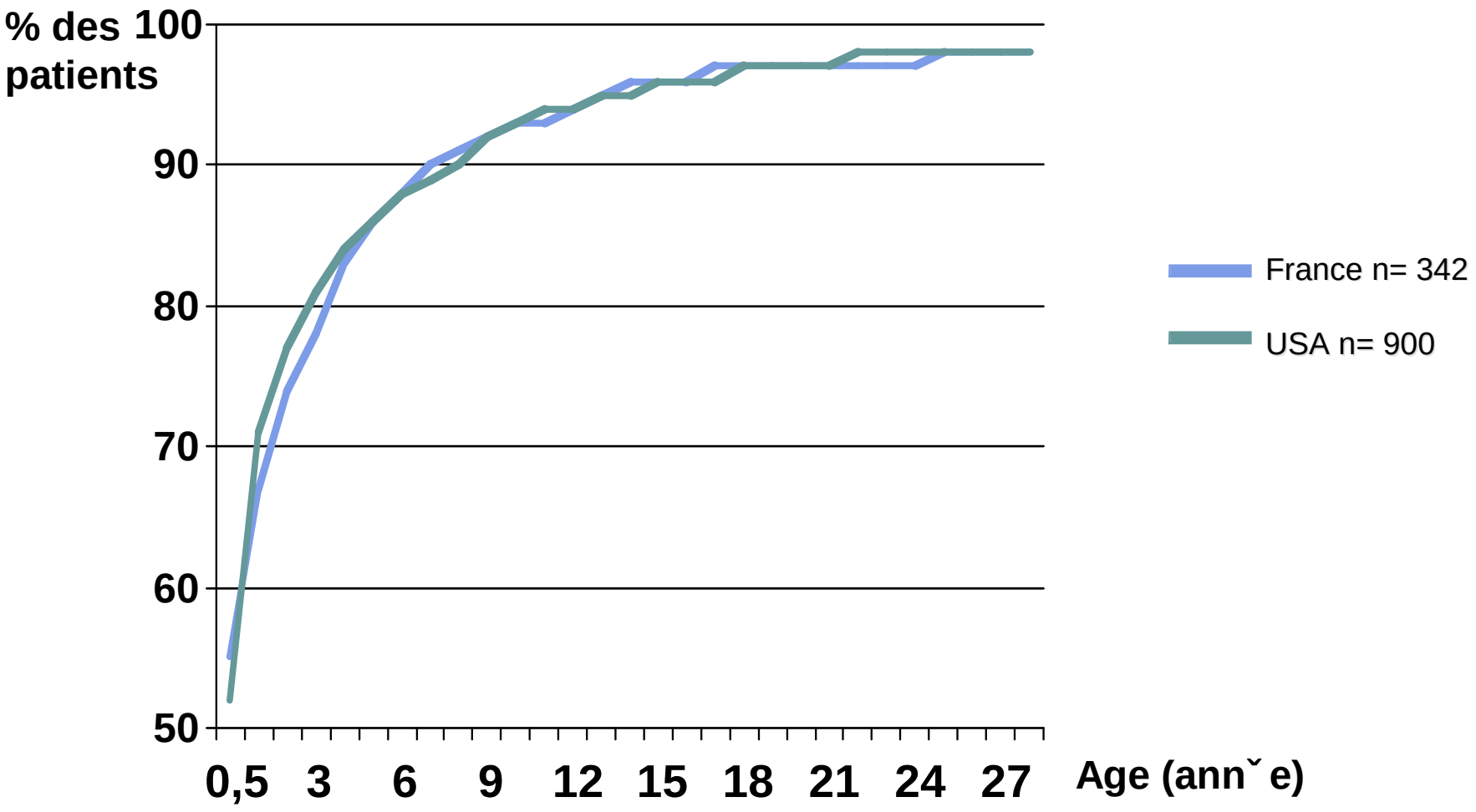
- Modes de révélation
  - 41 sur symptômes cliniques
    - Respiratoires 36% : 15 cas (dont 8 sévères et 1 décès)
    - Déshydratation
    - Digestifs
    - Symptômes combinés
  - 7 fratries
- Age moyen (au diagnostic)
  - 1 an 2 mois (4,9 mois - 25 mois)
  - Pas de différence selon les manifestations révélatrices
- Insuffisance pancréatique (élastase fécale effondrée): 69 %
- Chlore sudoral
  - 40 ≥ 60 mmol/l : moyenne 97mmol/l (77-109)
  - 4 intermédiaire de 30 à 59 mmol/l
  - 2 non fait (décès ou épidermolyse bulleuse)
- Biologie moléculaire (chez 44 patients)
  - 44 patients Mut/- (mutations principales)
  - Mais après screening du gène les deux mutations étaient identifiées chez 41 patients

Expérience Midi-Pyrénées

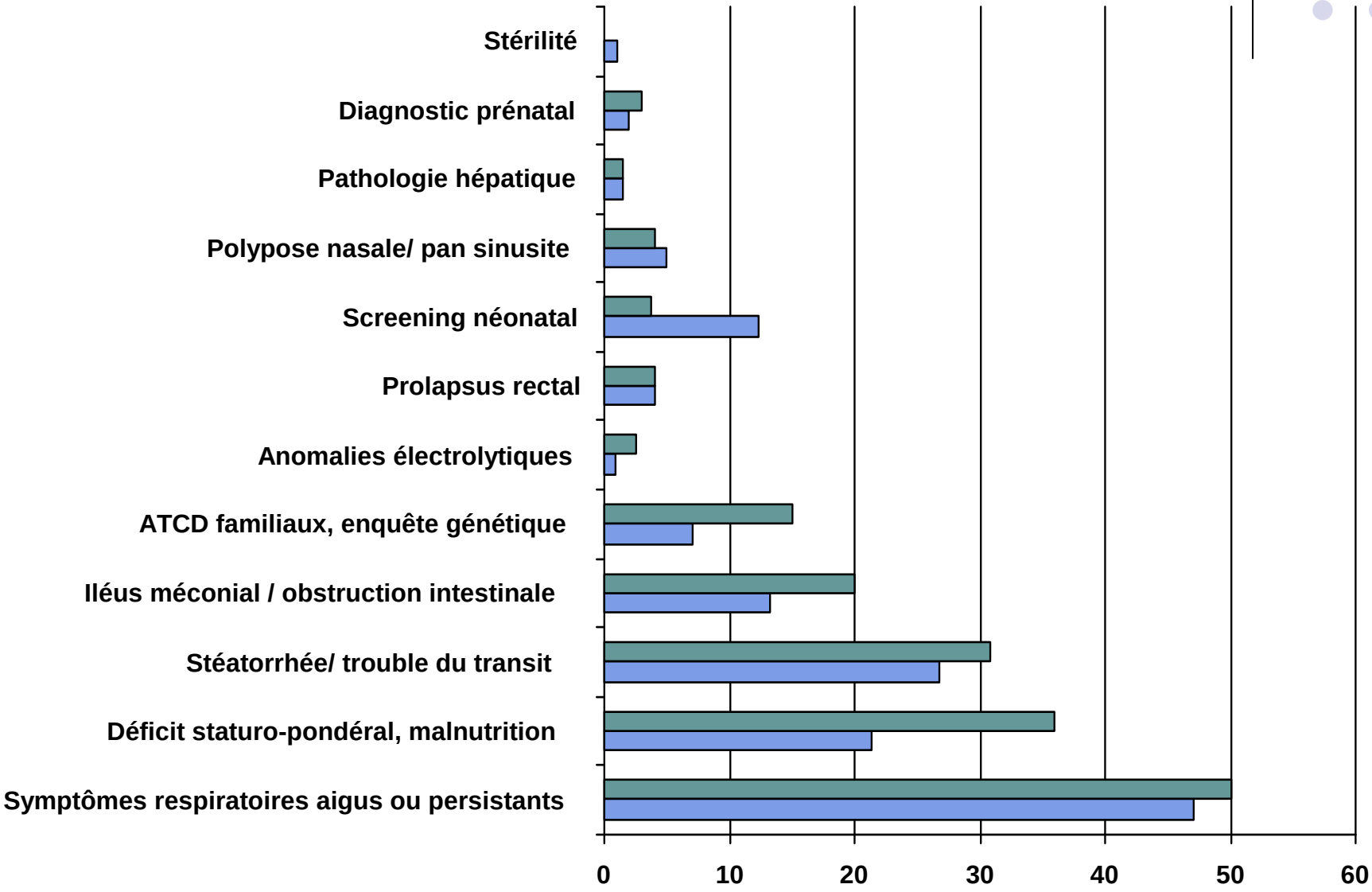
- 3 faux négatifs, avec diagnostic
  - A 12 mois sur mauvaise prise de poids et encombrement : erreur informatique
  - À 13 mois sur atélectasie lobe inférieur gauche : erreur sur chlore sudoral, avec chlore à 44 à 13 mois
  - A 4 ans sur cirrhose (avec ATCD IPLV, syndrome occlusif, cassure de taille): TIR J3 sous le seuil à 50

- Sur 55 enfants nés après le 1/1/2002

Age du diagnostic avant dépistage



Modes de révélation avant dépistage



Conclusions

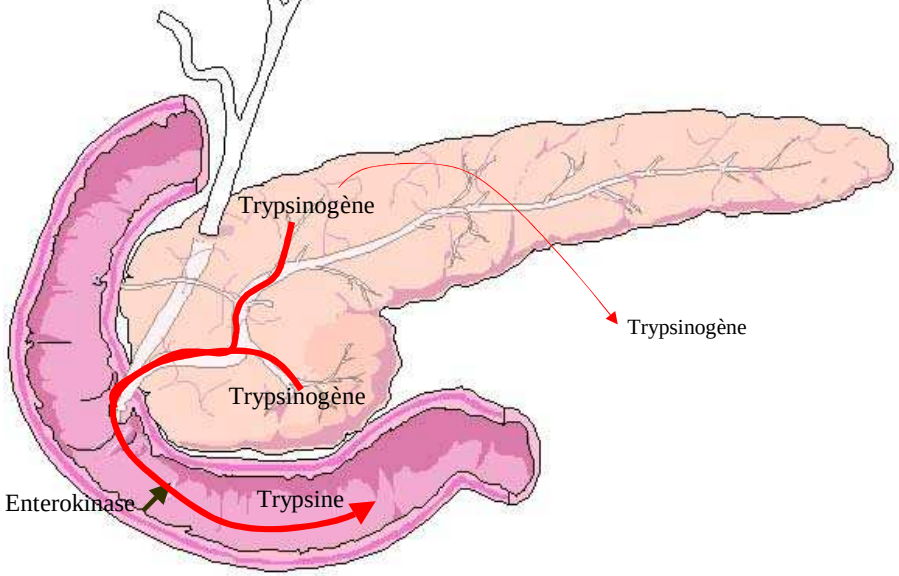
- Devant des manifestations évocatrices sans causes démontrées ou ne répondant pas au traitement mis en place il faut toujours penser à la Mucoviscidose
  - Moins de 5% des patients atteints de Mucoviscidose ne sont pas diagnostiqués à la naissance
  - Avant le dépistage
    - 90 % des patients étaient diagnostiqués avant 6 ans
    - Le déficit pondéral n'était présent que dans 20 à 30 % des cas
- Le Chlore sudoral reste la méthode de référence du diagnostic
  - Laboratoire habitué
  - 11 % des patients atteints de Mucoviscidose ont des valeurs intermédiaires entre 30 et 59 mmol/l (J Pediatr 2005;147,suppl 3:58)
- Le dosage de l'élastase fécale est une aide au diagnostic de l'insuffisance pancréatique externe, non toujours cliniquement évidente au début

Conclusions

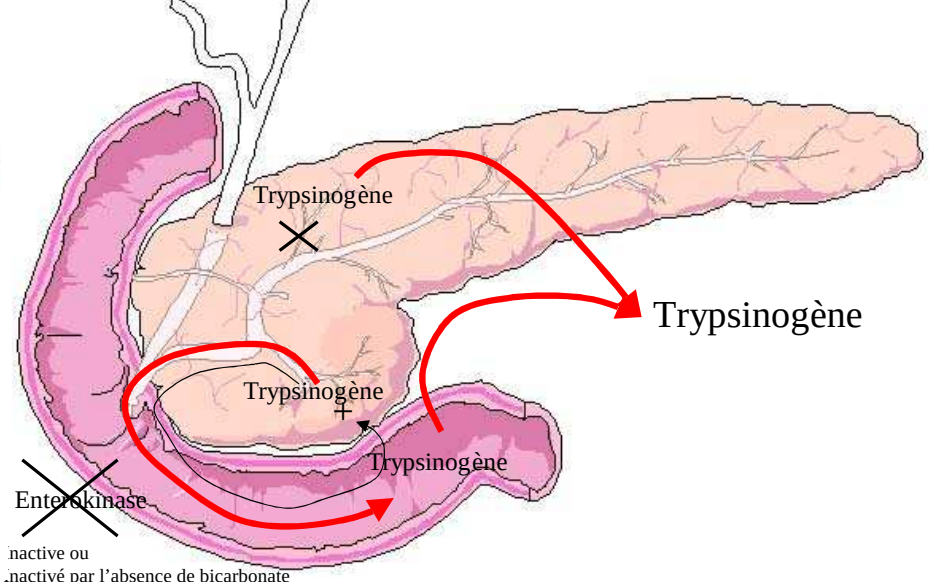
Faut il toujours faire un dosage du chlore sudoral ?

OUI

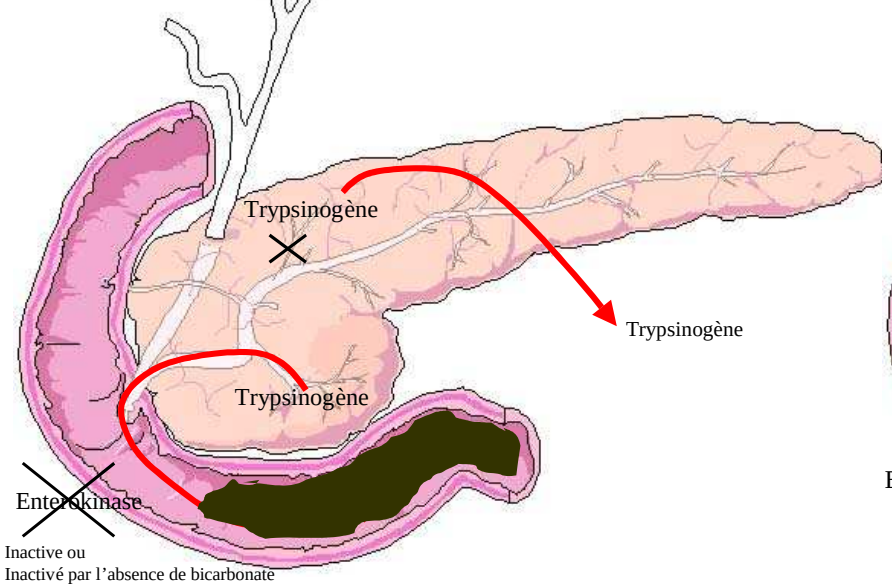
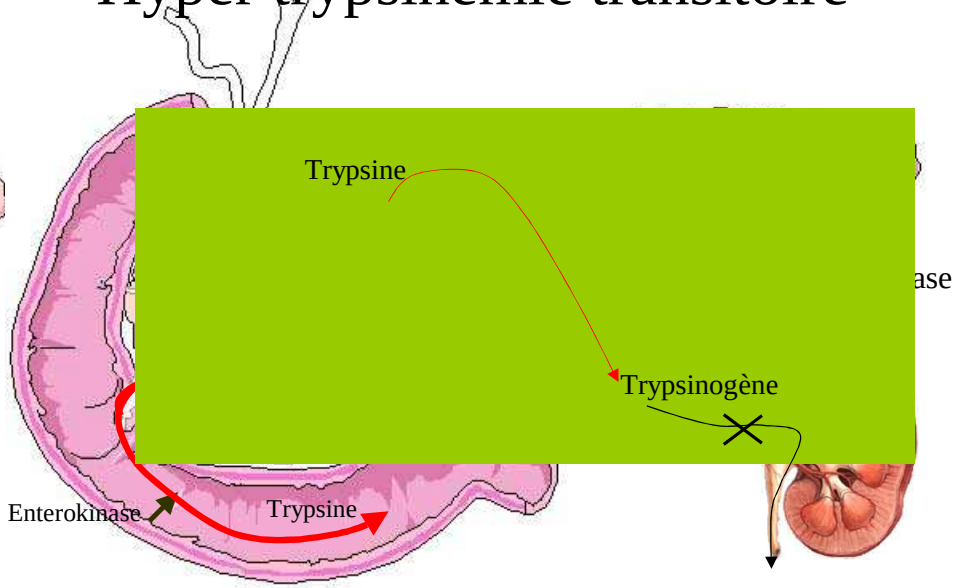
Normal



Mucoviscidose



Iléus méconial



Hyper trypsinémie transitoire