

## LE DÉPISTAGE NÉONATAL DE LA MUCOVISCIDOSE PAR DOSAGE RADIO-IMMUNOLOGIQUE DE LA TRYPSINE SUR L'ÉLUAT DE SANG SÉCHÉ

J. P. BOURGUIGNON<sup>(1)</sup>, G. DEBY-DUPONT<sup>(2)</sup>, A. REUTER<sup>(3)</sup>, J. SENTERRE<sup>(4)</sup>,  
C. LAMBOTTE<sup>(5)</sup>, A. GÉRARD<sup>(2)</sup>, P. FRANCHIMONT<sup>(2)</sup>

### INTRODUCTION

La mucoviscidose est une affection héréditaire, objet d'une grande préoccupation de la part du corps médical ; en effet, la fréquence en est élevée — 1/2.000 environ dans la race blanche — et le pronostic vital de ces patients est très défavorable. Chez la moitié de ceux-ci, le décès survient avant l'adolescence (18, 34, 25, 29, 35).

La variabilité dans l'expression clinique de cette affection sévère, d'une part, et l'âge tardif auquel le diagnostic est parfois posé, d'autre part, ont incité au développement et à l'application étendue du dépistage néonatal de la mucoviscidose. La connaissance de ce diagnostic dès le premier mois de la vie poursuit un objectif double :

1) donner un conseil génétique informant les parents du risque encouru, avant une autre grossesse ;

2) instaurer le plus tôt possible les mesures de traitement de l'affection et la prévention de ses complications.

Si la justification théorique du dépistage systématique ne prête pas à discussion sur cette base, des réticences sont cependant manifestées par plusieurs auteurs (18, 24, 32, 17) ; en effet, le conseil génétique souffre de l'absence de moyens permettant un diagnostic anténatal. En

outre, il est actuellement toujours impossible de mettre en évidence les hétérozygotes pour cette affection (1/25 de la population) (6). Quant à l'effet bénéfique d'un traitement précoce sur les conditions de vie et le pronostic vital, les observations sont loin d'être unanimes (9, 29).

Un recul insuffisant contribue sans doute à alimenter cette controverse à laquelle le développement de nouveaux moyens diagnostiques et thérapeutiques pourrait mettre fin au cours des prochaines années. C'est dans cette optique que le travail présenté ici a été entrepris, en vue d'améliorer les qualités techniques des méthodes utilisées pour le diagnostic néonatal de la mucoviscidose.

### LE DÉPISTAGE NÉONATAL DE LA MUCOVISCIDOSE

La recherche de l'albumine dans le méconium à l'aide du BM-test<sup>®</sup> est le moyen le plus rapide et le plus répandu dans la détection de la mucoviscidose chez le nouveau-né (24, 18, 10). Ainsi que le Pr. C. Lambotte le montre dans une analyse détaillée (27), ce test est entaché d'une spécificité et d'une sensibilité insuffisantes.

Le test à la sueur reste le premier moyen diagnostique chez le nourrisson et l'enfant plus âgé (34, 25). Par contre, il n'est pas fiable chez le nouveau-né et n'est, en outre, pas applicable sur une large échelle. Pour ces raisons, il était utile de rechercher un moyen permettant le diagnostic néonatal de la mucoviscidose en répondant aux critères suivants :

- innocuité : pour le nouveau-né
- spécificité : réduire le nombre de « faux positifs »
- sensibilité : éviter les « faux négatifs »
- « applicabilité » : insertion pratique du test dans le prélèvement réalisé pour le dépistage actuel (hypothyroïdie, phénylcétonurie)

(1) Université de Liège, Clinique et Policlinique pédiatriques et Laboratoire de Radio-immunologie.

(2) Université de Liège, Laboratoire de Radio-immunologie.

(3) Université de Liège, Institut national des Radioéléments.

(4) Université de Liège, Clinique et Policlinique pédiatriques.

(5) Université de Liège, Clinique et Policlinique pédiatriques et Centre agréé de Dépistage néonatal, Laboratoire de Biochimie génétique.

- fiabilité : éviter les erreurs dues à une technique de qualité insuffisante
- rentabilité : réduire le coût de la méthode.

#### L'AUGMENTATION DE LA TRYPSINE SÉRIQUE : NOUVELLE MÉTHODE DE DÉPISTAGE DE LA MUCOVISCIDOSE

En 1979, Crossley et ses collaborateurs ont suscité un intérêt nouveau pour le dosage de la trypsine immunoréactive (TI), en montrant que celle-ci était accrue dans le sérum ou sur une tache de sang séché obtenus chez des nouveau-nés atteints de mucoviscidose (11). Ainsi que la figure 1 l'illustre schématiquement, cette élévation de la TI, présente chez le nouveau-né mucoviscidosique, persiste pendant plusieurs mois (7, 13, 31, 21). Ce phénomène résulte sans doute du passage anormalement important de la trypsine vers le torrent circulatoire car l'affection entraîne, par la viscosité excessive des sécrétions exocrines, un obstacle à l'excrétion des enzymes pancréatiques. Cet état de souffrance du pancréas conduira bientôt à la « fibrose kystique » et à la dégénérescence de ce parenchyme glandulaire.

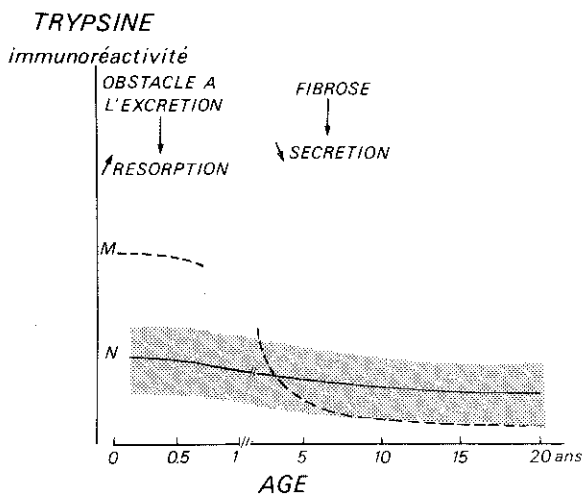


FIG. 1. Représentation schématique des variations de TI sérique en fonction de l'âge chez les sujets sains (N) et chez les patients mucoviscidosiques (M).

Dès lors, au-delà de l'âge de 6 mois à 1 an, la TI circulante s'abaisse progressivement et perd ainsi sa signification diagnostique. Finalement, l'insuffisance de sécrétion exocrine du pancréas s'accompagne de concentrations sériques de TI abaissées. Toutefois, la différence entre patients et témoins n'est alors plus significative individuellement et n'a donc pas de valeur diagnostique à ce stade.

Ainsi, le dosage de la TI peut être hautement significatif de l'affection chez le nouveau-né, mais perd cet intérêt au-delà de 6 mois (15, 23).

#### LE DOSAGE DE LA TRYPSINE SÉRIQUE

La trypsine circulante est un matériel hétérogène dont la constitution est illustrée par la figure 2. Le pancréas produit essentiellement un précurseur, le trypsinogène, qui est excrété vers le duodénum où une entéro-kinase l'active en trypsine libre. Ces deux matériels sont immunoréactifs, c'est-à-dire possédant la capacité de se lier à l'antisérum utilisé pour le dosage. Par contre, seule la trypsine libre est dotée d'une activité biologique. Le matériel circulant est constitué à partir du trypsinogène et de la trypsine, suite à leur résorption au niveau du pancréas et du duodénum.

Cependant, la trypsine circulante ne sera, sous sa forme libre, qu'en très faible proportion. Elle va se lier principalement à une  $\alpha_2$ -globuline, masquant le site immunoréactif de la molécule.

Plus accessoirement, elle se fixera à l' $\alpha_1$ -antitrypsine, et perdra ainsi son activité biologique. Le matériel circulant immunoréactif (TI) mis en évidence par le dosage radio-immunologique est représenté surtout par le trypsinogène, mais également par la trypsine et le complexe trypsine- $\alpha_1$ -antitrypsine.

Depuis le travail princeps de Crossley et coll., le dosage radio-immunologique de la TI a été appliqué, par divers auteurs, à l'éluat de sang séché (40  $\mu$ l environ) obtenu dans les mêmes conditions que pour le dépistage de l'hypothyroïdie et de la phénylcétonurie (1, 2, 4, 14, 19, 22, 26, 33, 36). Une grande prudence est requise dans les comparaisons entre les différents travaux car l'hétérogénéité physicochimique de la trypsine, utilisée comme standard et

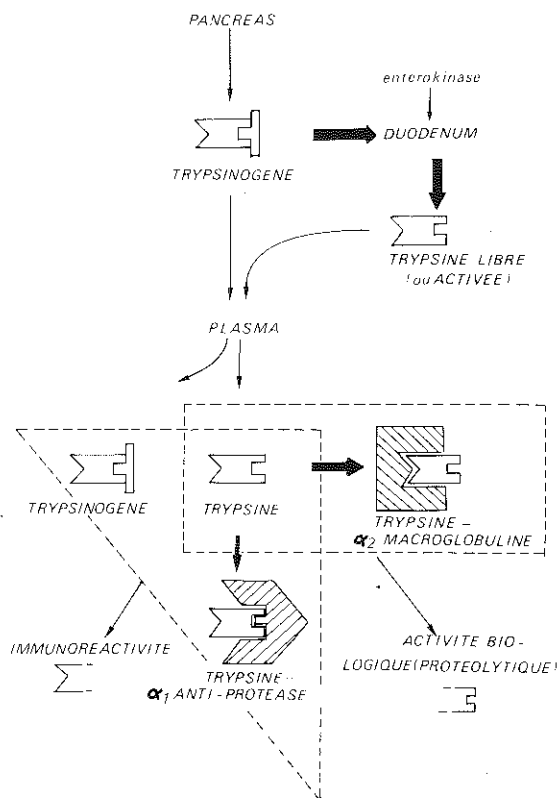


FIG. 2. Illustration schématique des constituants plasmatiques du matériel apparenté à la trypsine et de ses origines. On peut distinguer, parmi les constituants, ceux doués d'une immunoréactivité, c'est-à-dire détectables par l'anti-sérum et donc dosables, de ceux doués d'activité biologique enzymatique.

pour l'obtention d'antisérum, est telle qu'un facteur 10 peut être relevé entre les valeurs déterminées par différentes techniques, de qualité par ailleurs similaire (16, 20, 28, 30).

#### LE DOSAGE DE LA TRYPSINE IMMUNORÉACTIVE (TI) SUR L'ÉLUAT DE SANG SÉCHÉ

A l'aide de réactifs mis à notre disposition par la firme Sorin (trousse Trypsik®, CIS), nous avons développé une technique adaptée au dosage radio-immunologique de la TI sur l'éluat de sang séché.

Les conditions méthodologiques choisies peuvent avoir une grande importance sur l'application au dépistage de la mucoviscidose.

En effet, l'objectif sera de distinguer le plus clairement possible les patients d'avec la population de référence. Cette distinction reposera sur les valeurs élevées de TI, situées entre 65 et 100 ng/ml de sérum. Or, comme l'illustre la figure 3, selon que le diamètre de la pastille est de 6 ou 8 mm, l'allure de la courbe standard est différente. De la sorte, les valeurs situées entre 65 et 100 ng/ml de TI seront « lues » dans le dosage sur la base d'une variation de fixation du traceur ( $B/B_0$ ) de moins de 10 % (8 mm) ou de près de 25 % (6 mm).

#### RIA <sup>125</sup>I TRYPSINE SUR SANG SÉCHÉ

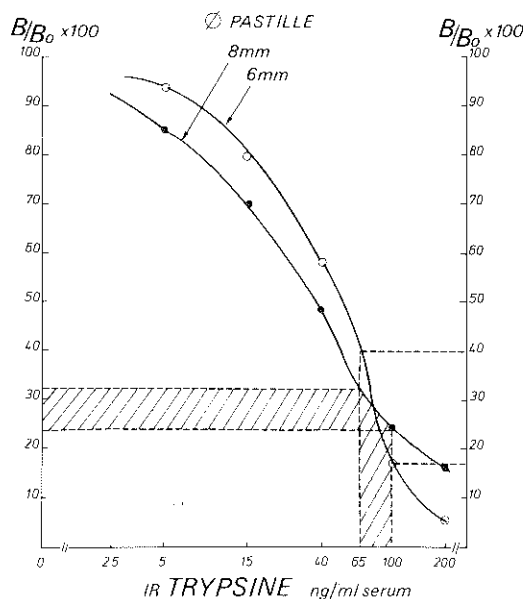


FIG. 3. Les courbes standards du dosage radio-immunologique de la trypsine sont réalisées à partir de pastilles de sang séché (8 ou 6 mm de diamètre) et exprimées par l'inhibition de la fixation (B) de la trypsine marquée à l'anticorps en présence de concentrations croissantes de trypsine non marquée (IR trypsine en ng/ml sérum). Cette fixation est calculée en pourcentage de celle observée en l'absence de trypsine froide ( $B_0$ ).

A l'évidence, la précision dans cette zone de la courbe sera plus grande sur la base de pastilles de 6 mm qu'avec celles de 8 mm. Les répercussions de ce phénomène sont traduites dans la figure 4.

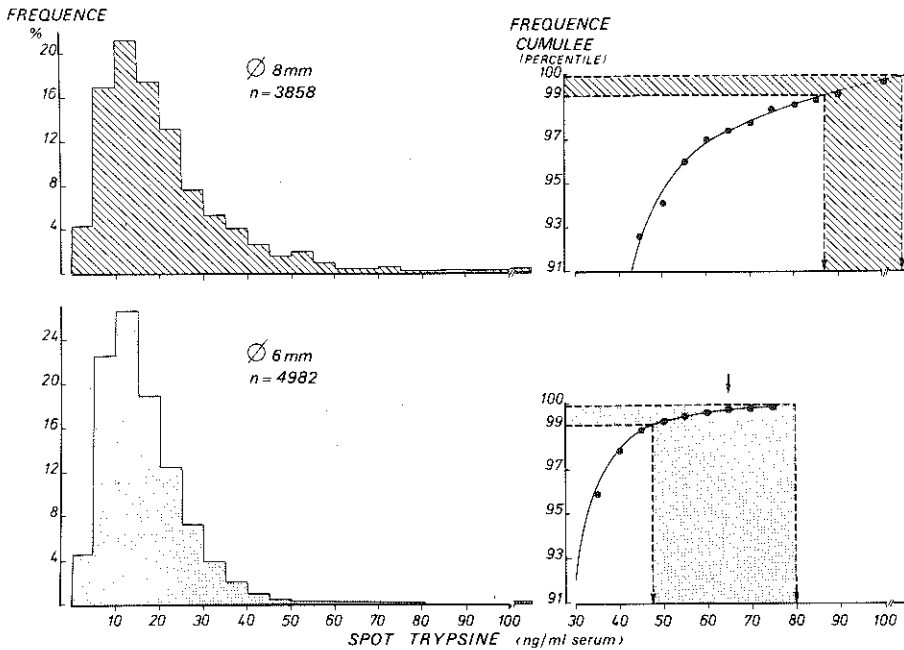


FIG. 4. Distribution des valeurs de TI sérique mesurées chez des nouveau-nés à partir de pastilles de sang séché ayant 8 ou 6 mm de diamètre. Les valeurs supérieures de la distribution sont représentées par la fréquence cumulée (percentiles). La zone hachurée ou ombrée permet de mieux observer l'écart de valeurs entre les P99 et 99,9.

Notre expérience d'une année dans l'application du dosage de la TI au sang de nouveau-nés prélevé entre les 4<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> jours de vie doit en effet être dissociée en deux parties, selon le diamètre de la tache de sang analysée.

Il ressort de la figure 4 que la distribution des valeurs de TI observée s'effectue selon un mode logarithmo-normal dont l'allure générale est voisine, que la pastille analysée ait 6 ou 8 mm de diamètre. Toutefois, si les deux séries se comportent très différemment si l'on considère les valeurs de TI les plus élevées.

Entre les percentiles 99 et 100, c'est-à-dire là où seront situées les valeurs suspectes d'être pathologiques, il y a un accroissement des taux de TI deux fois plus grand pour les pastilles de 6 mm qu'avec celles de 8 mm. Cette différence est à rapprocher des variations dans la précision de la courbe de référence, évoquées plus haut.

La figure 5 représente la perte de TI en fonction de l'âge de l'échantillon du sang. Après 7 mois de conservation à 4°, on ne

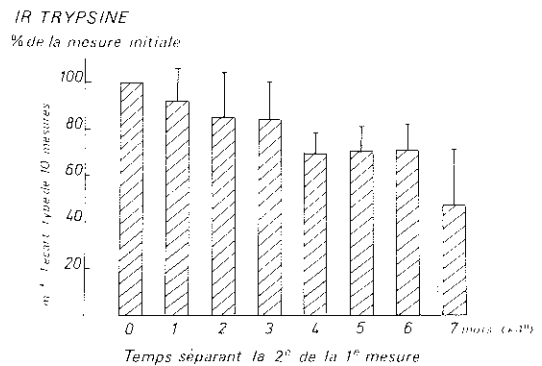


FIG. 5. Variation de la quantité de trypsin immunoréactive en fonction du temps écoulé (de 1 à 7 mois) depuis le premier dosage réalisé endéans le premier mois qui suit le prélèvement.

mesure plus que la moitié de la TI mise en évidence dans les premières semaines après le prélèvement. Cette perte progressive, attribuable à une dégradation et/ou à une diminution

de la capacité d'éluion de la TI, continuera à s'accroître avec le temps. Il est donc hasardeux d'effectuer des dosages à posteriori sur des échantillons conservés. Toutefois, c'est ainsi que la première démonstration de la valeur diagnostique de ce dosage a été apportée (11, 12). Dans ce cas, il est indispensable de mesurer les valeurs de référence sur des échantillons provenant d'enfants sains et maintenus dans les mêmes conditions de conservation (15, 23).

#### INFLUENCE DES CIRCONSTANCES NÉONATALES SUR LES CONCENTRATIONS SÉRIQUES DE TI

Dans le cadre du Centre universitaire de néonatalogie, nous avons pu réaliser une étude longitudinale chez une centaine de nouveau-nés entre le premier et le cinquième jour de vie.

A l'inverse de ce qui est observé pour la TSH, il n'y a pas de différences significatives entre les valeurs mesurées sur des prélèvements effectués au premier, au second, au troisième, au quatrième ou au cinquième jour de vie.

Le prélèvement de sang destiné au dépistage de la mucoviscidose peut donc être effectué à n'importe quel moment du séjour de l'enfant à la maternité. Toutefois, pour des raisons pratiques, ce prélèvement est à réaliser au même moment que celui destiné au dépistage de l'hypothyroïdie et de la phénylcétonurie.

Une étude menée sur une cinquantaine de prématurés nous a permis d'établir que les concentrations de TI sont significativement plus basses chez les prématurés d'âge gestationnel inférieur ou égal à 31 semaines. En outre, la comparaison entre les valeurs mesurées chez des prématurés eutrophiques (poids moyen :  $1.512 \pm 291$  g; âge gestationnel moyen :  $31,2 \pm 2,3$  semaines) et chez des prématurés hypotrophiques (poids moyen :  $1.410 \pm 350$  g; âge gestationnel moyen :  $34,2 \pm 2,5$  semaines) montre que les concentrations de TI sont plus élevées chez ces derniers. Il s'agit donc bien d'un phénomène lié à la maturation et non à la croissance pondérale (5). Chez des enfants prématurés d'âge inférieur à 31 semaines, l'interprétation des résultats du dosage de la trypsine doit donc être très prudente.

Dans notre expérience actuelle, nous n'avons observé aucune relation entre les valeurs de

TI et diverses circonstances périnatales comme le mode d'accouchement, l'indice d'Apgar ou l'existence d'une pathologie sévère dans les premiers jours de la vie.

#### RÉSULTATS D'UNE ANNÉE DE DÉPISTAGE

Au cours d'une année, nous avons mesuré la trypsine immunoréactive circulante chez 8.840 nouveau-nés.

1) *Durant les cinq premiers mois*, nous avons réalisé le dosage de la TI en double, à partir de taches de sang de 8 mm de diamètre, obtenues chez 3.858 nouveau-nés. Les résultats sont repris dans le tableau I, A.

TABLEAU I. Résultats d'une année de dosage de la trypsine immunoréactive sur tache de sang séché

	A	B
Durée de l'étude	5 mois	7 mois
Nombre de nouveau-nés	3.858	4.982
Ø tache de sang	8 mm	6 mm
Trypsine ng/ml sérum		
P50	17,8	14,5
P97	60	37
P99	87	47
P99,5	97	57
P99,7	> 100	65
Valeur de rappel	≥ 80	≥ 65
Taux de rappels (%)	52 NN (1,35 %)	14 NN (0,28 %)
Dosages contrôles reçus/demandés	22/52	7/14
Résultats du contrôle :		
normalisé	18/22	7/14
faux +	1/22	—
vrai +	3/22	—
Faux -	?	?

La valeur moyenne était de 17,8 ng/ml de sérum et la valeur de rappel était fixée à 80 ng/ml de sérum. Dans ces conditions méthodologiques, comme nous l'avons expliqué plus haut, l'imprécision relative du dosage pour les valeurs élevées de TI fut au détriment de la distinction entre valeurs extrêmes des témoins et valeurs pathologiques. Ceci explique le taux de rappel excessif de 1,3 % obtenu durant les

cinq premiers mois. Dans la moitié des cas, une suite a été apportée à notre demande de contrôle.

Quatre enfants présentaient toujours une valeur élevée au 2<sup>e</sup> dosage. L'un d'entre eux avait un test à la sueur normal (figure 6). Les trois autres se sont avérés atteints de mucoviscidose. Les concentrations sériques de trypsine chez ceux-ci étaient de 86,1, 90,6 et supérieures à 100 au premier dosage et supérieures à 100 au deuxième dosage, chez ces trois patients.

2) *Au cours des 7 mois suivants*, nous avons effectué le dosage sur l'éluat de taches de sang séché de 6 mm de diamètre.

Les résultats des dosages de cette seconde période (4.982 nouveau-nés) sont représentés au tableau I B).

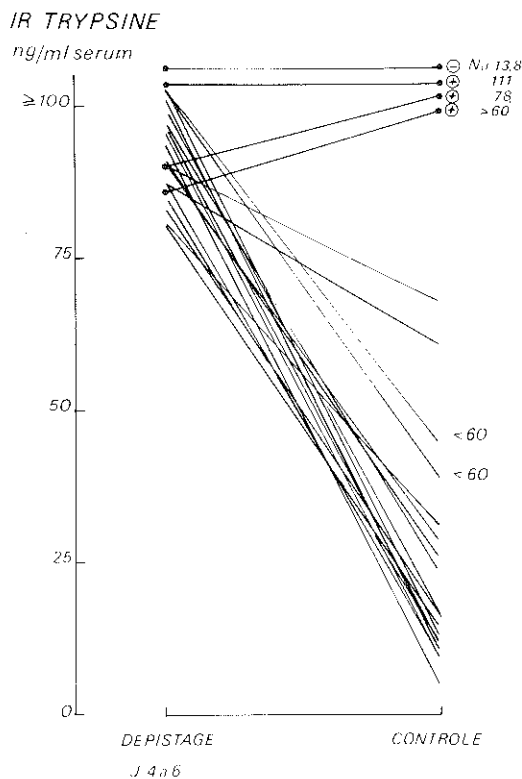


FIG. 6. Evolution des concentrations de trypsine immunoréactive élevées au dépistage et contrôlées dans les semaines ultérieures. Pour certains nouveau-nés, la concentration de Na obtenue au test à la sueur est indiquée.

La valeur moyenne géométrique normale (percentile 50) se situe à 14,5 ng/ml de sérum et le percentile 99 à 47 ng/ml sérum. La valeur de rappel est située à 65 ng/ml, ce qui nous a donné un taux de rappel de 0,28 % (14 sur 4.982). Un prélèvement de contrôle nous est parvenu dans la moitié des cas et était normalisé. Depuis les modifications méthodologiques introduites dans notre dosage (utilisation de pastilles de 6 mm de diamètre), le taux de rappels est tout à fait compatible avec un dépistage. Cependant, le problème des faux positifs et des faux négatifs reste ouvert.

Au dosage du 2<sup>e</sup> prélèvement, nous avons enregistré un seul cas de faux positif sur 8.840 nouveau-nés, c'est-à-dire une incidence très faible comparée à l'incidence des faux positifs obtenue dans le BM-test®. Quoique nous manquions de recul, il semble que le dosage radio-immunologique de la trypsine immunoréactive soit donc intéressant sous cet aspect.

Quant aux faux négatifs, il ne sera pas possible d'en discuter avant plusieurs années puisqu'il y a parfois un délai très long entre la naissance et les manifestations cliniques de la mucoviscidose.

## CONCLUSIONS

La mucoviscidose est une affection héréditaire pour laquelle un dépistage systématique est justiciable par plusieurs aspects, mais est controversé sur certains points. Parmi ceux-ci, la sensibilité et la spécificité des techniques de dépistage étaient à reconsidérer. Dans le but d'améliorer ces paramètres, nous avons développé le dosage radio-immunologique de la trypsine sur l'éluat de sang séché.

Le matériel immunoréactif ainsi mesuré est hétérogène. Ses concentrations sont plus basses chez le prématuré d'âge gestationnel inférieur à 31 semaines. Par contre, elles s'élèvent, de manière transitoire, chez le nouveau-né atteint de mucoviscidose, de telle sorte qu'elles peuvent être distinguées de celles observées chez les enfants sains.

Cette distinction peut être faite dans les conditions méthodologiques les plus adéquates, avec un taux de rappel bas, les « faux positifs » représentant 0,3 % de la population dépistée.

Ce dépistage ne trouve sa signification que dans la mesure où il est suivi d'un conseil génétique d'une part, et d'une prise en charge médicale intensive et spécialisée du patient dépisté d'autre part. Cette attitude, confrontée aux progrès thérapeutiques et diagnostiques futurs, est la seule qui permettra de se prononcer quant à l'indication de ce dépistage.

#### REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient M<sup>lle</sup> G. Debougnot pour sa patiente et précieuse aide technique. Ils remercient également M<sup>me</sup> M. Beyer pour la réalisation des figures et M<sup>mes</sup> L. Sikora et F. Lo Presti pour leur aide dans la préparation du manuscrit.

Les auteurs désirent également remercier tout particulièrement le D<sup>r</sup> U. Rosa (Sorin Biomedica, Saluggia, Italie) pour la fourniture du matériel immunologique nécessaire aux dosages de la trypsine.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. APPLGARTH, D. A., DAVIDSON, A. G. F., KIRBY, L. T. — Dried blood spot screening for cystic fibrosis. *Lancet*, 1979, II, 1236-1237.
2. BARBIER, Y., GILLY, R., CHAZALETTE, J. P. — Neonatal screening for cystic fibrosis. Preliminary results of the estimation of immunoreactive trypsin in dried blood spots. *Monogr. Paediat.*, 1981, **14**, 177-181.
3. BORGSTRÖM, A., LINDBERG, T., SVEGER, T., KULLANDER, S., SVANBERG, L. — Immunoreactive trypsin in blood from foetuses and preterm infants. *Acta paediat. scand.*, 1982, **71**, 849-850.
4. BORGSTRÖM, A., SVEGER, T., LINDBERG, T., KOLLBERG, H., LARSSON, A. — Immunoreactive trypsin screening for cystic fibrosis. *Acta paediat. scand.*, 1982, **71**, 621-624.
5. BORGSTRÖM, B., LINDQUIST, B., LUNDH, G. — Enzyme concentration and absorption of protein and glucose in duodenum of premature infants. *Amer. Dis. Child.*, 1960, **99**, 104-109.
6. BULLOCK, S., HAYWARD, C., MANSON, J., BROCK, D. J. H., RAEBURN, J. A. — Quantitative immunoassays for diagnosis and carrier detection in cystic fibrosis. *Clin. Genet.*, 1982, **21**, 336-341.
7. BURLINA, A., RIZZOTTI, P., TONON, M., MASTELLA, G. — Serum immunoreactive trypsin in cystic fibrosis. *Scand. J. Gastroent.*, 1980, **15**, 35-43.
8. CARRERE, J., GRATAROLI, R., MARFIN, J., FERRUA, B., THOUVENOT, J. P., FIGARELLA, C. — Enzyme immunoassay of human trypsin in blood. A convenient method of neonatal screening for cystic fibrosis. *Monogr. Paediat.*, 1981, **14**, 185-191.
9. CARREL, O., FELBER, J. P., GAUTIER, E. — Intérêt en pédiatrie du dosage de la trypsine par méthode radioimmunologique. *Helv. paediat. Acta*, 1981, **36**, 405-416.
10. CROSSLEY, J. R., BERRYMAN, C. C., ELLIOT, R. B. — Cystic fibrosis in the new-born. *Lancet*, 1977, II, 1093-1095.
11. CROSSLEY, J. R., ELLIOT, R. B., SMITH, P. A. — Dried blood spot screening for cystic fibrosis in the new-born. *Lancet*, 1979, I, 472.
12. CROSSLEY, J. R., ELLIOT, R. B., SMITH, P. A. — Neonatal screening for cystic fibrosis, using immunoreactive trypsin assay in dried blood spots. *Clin. chim. Acta*, 1981, **113**, 111-121.
13. DANDONA, P., HODSON, M., BELL, J., RAMDIAL, L., BATTEN, J. C. — Serum immunoreactive trypsin concentrations in cystic fibrosis. *Lancet*, 1979, I, 1032.
14. DOMINICI, R., MONACO, F., MORANO, S., ANTONOZZI, I. — Immunoreactive trypsin on dried blood spots as a possible neonatal test for cystic fibrosis (I. Evaluation of the method and preliminary field trial). *Ric. clin. Lab.*, 1980, **10**, 511-519.
15. DUFFY, M. J., MCGARRY, Y., HYNES, N., DUFFY, G. J., TOBIN, M. J., FITZGERALD, M. X. — Decreased immunoreactive trypsin levels in sera from cystic fibrosis patients. *Clin. chim. Acta*, 1980, **103**, 233-235.
16. GEOKAS, M. C., LARGMAN, C., BRODERICK, J. W., JOHNSON, J. H. — Determination of human pancreatic cathodic trypsin-ogen in serum by radioimmunoassay. *Amer. J. Physiol.*, 1979, **236**, E77-E83.
17. GIBSON, L. E. — Screening of new-borns for cystic fibrosis. *Amer. J. Dis. Child.*, 1980, **134**, 925-926.
18. GITZELMANN, R. — Why we should not screen our new-borns for cystic fibrosis. *Helv. paediat. Acta*, 1981, **36**, 493-494.
19. HEELEY, A. F., HEELEY, M. E., KING, D. N., KUZEMKO, J. A., WALSH, M. P. — Screening for cystic fibrosis by dried blood spot trypsin assay. *Arch. Dis. Childh.*, 1982, **57**, 18-21.
20. KEYNES, M., FRIER, B. M., RUDELL, W. S. J. — Clinical value of serum immunoreactive trypsin concentration. *Brit. med. J.*, 1982, **284**, 199.
21. KING, D. N., WALSH, M. P., HEELEY, A. F., KUZEMKO, J. A. — Sensitive trypsin assay for dried blood specimens as a screening procedure for early detection of cystic fibrosis. *Lancet*, 1979, II, 1217-1219.
22. KIRBY, L. T., APPLGARTH, D. A., DAVIDSON, A. G. F., WONG, L. T. K., HARDWICK, D. F. — Use of a dried blood spot in immunoreactive trypsin assay for detection of cystic fibrosis in infants. *Clin. Chem.*, 1981, **27**, 678-680.
23. KOEHN, H. D., MOSTBECK, A. — Age-dependence of immunoreactive trypsin concentrations in serum. *Clin. Chem.*, 1981, **27**, 502.
24. KOLLBERG, H. — Diagnosis and main clinical features of cystic fibrosis with special attention to screening procedures. *Acta paediat. scand.*, 1982, **301**, 15-22.
25. KRAEMER, R., HADORN, B., ROSSI, E. — Classification at time of diagnosis and subsequent survival in children with cystic fibrosis. *Helv. paediat. Acta*, 1977, **32**, 107-114.

26. KUZEMKO, J. A., HEELEY, A., HEELEY, M., KING, A., WALSH, M. — Screening for cystic fibrosis in the new-born using a dried disc immunoreactive trypsin assay. *Monogr. Paediat.*, 1981, **14**, 182-184.
27. LAMBOTTE, C., SCHOOS-BARBETTE, S., DODINVAL-VERSIE, J. — Le dépistage de la mucoviscidose par l'analyse du méconium. Bilan de 7 années (1973-1980). *Rev. méd. Liège*, 1984, **39**, 448-450.
28. MALVANO, R., MARCHISIO, M., MASSAGLIA, A., GIACOSA, P. A., ZANNINO, M., ANDRIULLI, A., BURLINA, A. — Radioimmunoassay of trypsin-like substance in human serum. *Scand. J. Gastroent.*, 1980, **15**, 3-10.
29. ORENSTEIN, D. M., BOAT, T. F., STERN, R. C., TUCKER, A. S., CHARNOCK, E. I., MATTEWS, L. W., DOERSHUK, C. F. — The effect of early diagnosis and treatment in cystic fibrosis : a seven-year study of 16 sibling pairs. *Amer. J. Dis. Child.*, 1977, **131**, 973-975.
30. RECCHIA, S., MASOERO, G., ANDRIULLI, A., BENITTI, V., MARCHETTO, M., VERME, G. — Comparative evaluation of two commercial radio-immunoassay kits for trypsin-like immunoreactivity. *J. nucl. Med.*, 1980, **24**, 197-200.
31. RYLEY, H. C., ROBINSON, P. G., YAMASHIRO, Y., BRADLEY, D. M. — Assay of serum immunoreactive trypsin in dried blood spots and the early detection of cystic fibrosis. *J. clin. Pathol.*, 1981, **34**, 906-910.
32. TEN KATE, L. P., FEENSTRA-DE GOOYER, I., PLOEG-DE GROOT, G., GOUW, W. L., PAANDERS, G. J. — Should we screen all new-borns for cystic fibrosis? *Int. J. Epidemiol.*, 1978, **7**, 323-330.
33. WILCKEN, B., BROWN, A. R. D., URWIN, R., BROWN, D. A. — Cystic fibrosis screening by dried blood spot trypsin assay : results in 75.000 new-born infants. *J. Pediat.*, 1983, **102**, 383-387.
34. WARWICK, W. J. — Prognosis for survival with cystic fibrosis : the effects of early diagnosis and cystic fibrosis center care. *Acta paediat. scand.*, 1982, **301**, 27-31.
35. WOOD, R. E., BOAT, T. F., DOERSHUK, C. F. — Cystic fibrosis. *Amer. Rev. resp. Dis.*, 1976, **113**, 833-877.
36. ZUCHELLI, G. C., PIRO, M. A., GIANNESI, D., MALVANO, R. — Radioimmunoassay of trypsin-like immunoreactivity in dried blood spots for cystic fibrosis screening. *Europ. J. nucl. Med.*, 1981, **6**, A1-A36.

\*\*

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au D<sup>r</sup> J. P. Bourguignon, Clinique et Policlinique pédiatriques, Hôpital de Bavière, 4020 Liège.



## DOCUMENTATION ET DISCUSSION

## MUCOVISCIDOSE

L'intérêt de généraliser actuellement le dépistage néonatal de la mucoviscidose prête encore à discussion. Les avis sont partagés : devant l'absence de preuve d'une amélioration du pronostic grâce à ce diagnostic, devant la plus grande précocité actuelle du diagnostic clinique et donc le moindre intérêt d'un conseil génétique très précoce, devant les perturbations familiales causées en cas de fausse positivité d'un premier test, certains auteurs estiment que le dépistage néonatal est prématuré (3). D'autres considèrent qu'une démonstration irréprochable de l'amélioration clinique par un diagnostic précoce serait hautement désirable, mais demanderait beaucoup de temps; par contre, quelques études apportent maintenant des arguments assez convaincants concernant le bénéfice d'un diagnostic précoce (7); par ailleurs, les progrès qu'on dit réalisés dans la précocité du diagnostic clinique sont souvent illusoire (6); enfin, seul un dépistage néonatal peut permettre de diagnostiquer tous les enfants atteints, y compris ceux qui mourraient sans diagnostic, ce qui n'a rien d'exceptionnel (6); la mucoviscidose se rapprocherait actuellement des critères exigés par l'OMS pour justifier un dépistage néonatal (1), pour lequel des études et actions pilotes intensives demandent à être entreprises et soutenues (6).

L'extension qu'a pris d'emblée le BM-test® dans les maternités de notre région indique que nos pédiatres ont largement opté pour le dépistage néonatal. Le BM-test® est maintenant remplacé en grande partie par le dosage de la trypsine sanguine immunoréactive.

Les premières études prospectives ont en effet montré l'intérêt du dosage de la trypsine sanguine pour le dépistage néonatal, et également dans la surveillance des mucoviscidoses traités (5). Aux techniques radio-immunologiques viennent actuellement s'ajouter des techniques immuno-enzymatiques (2).

Tous les cas diagnostiqués à la naissance ont présenté des symptômes nets à un âge moyen de 17 mois (7).

## BIBLIOGRAPHIE

1. BORGSTRÖM, A., SVEGER, T., LINDBERG, T., KOLLBERG, H., LARSSON, A. — Immunoreactive trypsin screening for cystic fibrosis. *Acta paediat. scand.*, 1982, **71**, 621-624.
2. CARRERE, J., FIGARELLA, C., GRATAROLI, R., MARFIN, J., FERRUA, B., THOUVENOT, J. P. — Dosage immuno-enzymatique de la trypsine 1 sérique, in 2<sup>e</sup> *Symposium international sur les techniques immuno-enzymatiques, Cannes, mars 1983*, 24.
3. GITZELMANN, R. — Editorial : Why we should not screen our new-borns for cystic fibrosis. *Helv. paediat. Acta*, 1981, **36**, 493-494.
4. KOLLBERG, H. — Diagnosis and main clinical features of cystic fibrosis with special attention to screening procedures. *Acta paediat. scand.*, 1982, **301**, 15-25.
5. MASOERO, G., ANDRIULLI, A., SANTINI, B., BENITTI, V., ANSALDI, N., VERME, G. — Serum trypsinlike immunoreactivity in cystic fibrosis. An aid in assessing progressive involvement of the pancreas. *Amer. J. Dis. child.*, 1983, **137**, 167-170.
6. WARWICK, W. — Prognosis for survival with cystic fibrosis : the effects of early diagnosis and cystic fibrosis center care. *Acta paediat. scand.*, 1982, **301**, 27-31.
7. WILCKEN, B., BROWN, A. R. D., URWIN, R., BROWN, D. A. — Cystic fibrosis screening by dried blood spot trypsin assay : results in 75.000 new-born infants, *J. Pediat.*, 1983, **102**, 383-387.