



Faculté de médecine
Département de pédiatrie

Fibrose kystique au Québec : comment a évolué la prise en charge de la maladie 6 ans après le début du dépistage néonatal ?

Patrick Daigneault
Pneumologue pédiatre
Directeur du département universitaire de pédiatrie
Centre Mère-Enfant du CHU de Québec - Université Laval
Québec

Conflits d'intérêts

- Aucun conflit d'intérêt à déclarer en lien avec cette présentation

Objectifs

- Comprendre les bases de la fibrose kystique et de son dépistage néonatal
- Connaître les fondements du programme de dépistage néonatal de la fibrose kystique québécois
- Prendre connaissance des résultats du programme après 6 ans de fonctionnement
- Discuter des possibilités d'amélioration à entrevoir de la qualité de ce programme

Introduction : la fibrose kystique

- Maladie génétique multi-systémique.
- Transmission autosomique récessive
 - Gène situé au niveau du chromosome 7
 - Ce gène code pour une protéine transmembranaire nommée CFTR ayant plusieurs fonctions dont le transport du chlore.
 - Plus de 2000 mutations décrites de ce gène
 - Mutations divisées en 5 ou 6 classes
 - La plus connue : $\Delta F508$
- Au Québec : environ 1/2000-2500 naissances
- 1/18 à 1/25 personne serait porteur d'une mutation au Québec.
- Espérance de vie en progression spectaculaire - médiane maintenant à plus de 60 ans au Canada.
- Plus de 65% des patients ont maintenant plus de 18 ans

La génétique et son importance

- Plus de 2000 mutations identifiées sur le gène du CFTR – 800 causales
- La $\Delta F508$ (p.508del) est de loin la plus commune et présente chez 89% des patients canadiens (85% au Québec).
- Lien génotype-phénotype faible en général sauf pour les classes de mutations
- Contribution probable : gènes modificateurs, environnement, adhésion aux traitements, infections, etc.

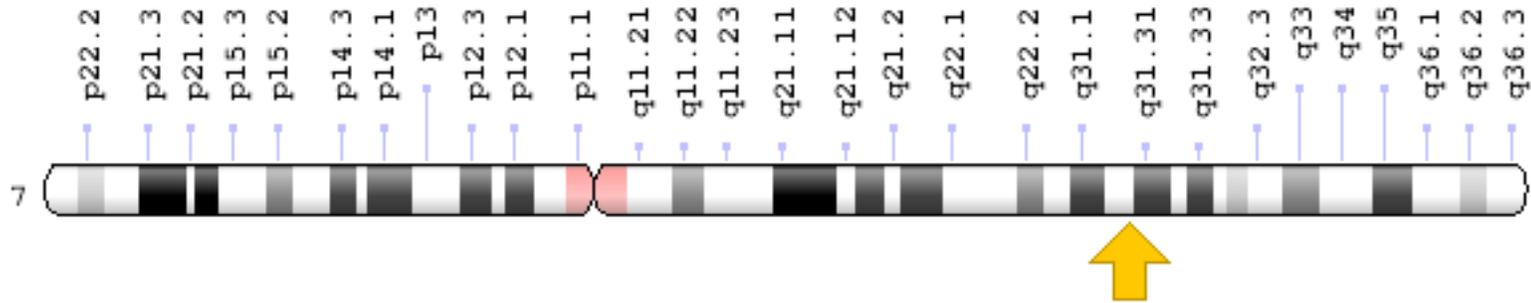
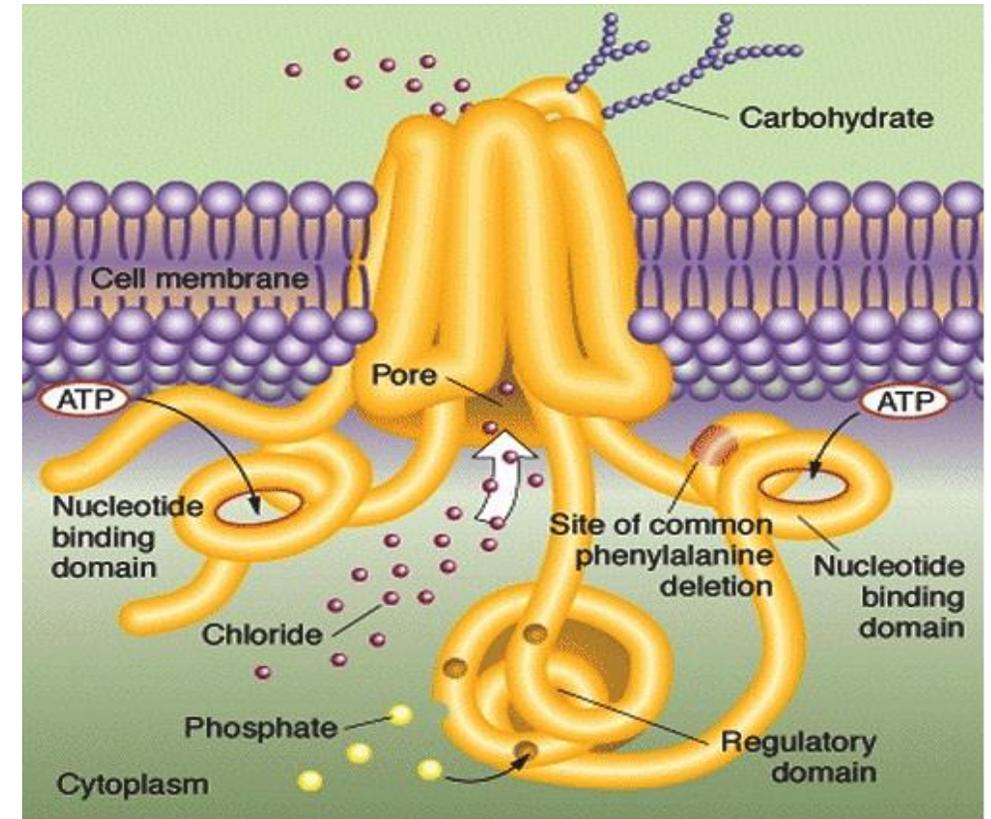
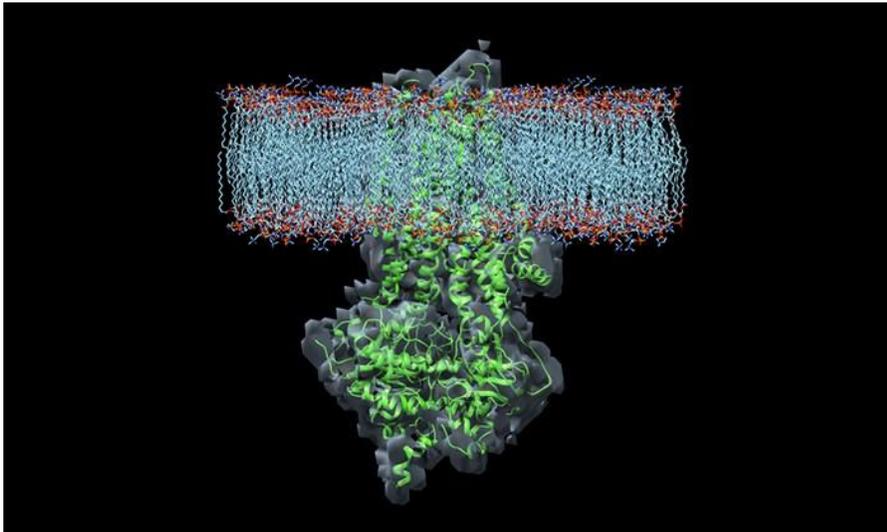


Illustration NIH : <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/CFTR>

Pathophysiologie

Le CFTR : cystic fibrosis transmembrane regulator une glycoprotéine membranaire dont le premier rôle est d'être un canal pour le chlore.



Figures utilisées
avec permission
des auteurs

Classes de mutations

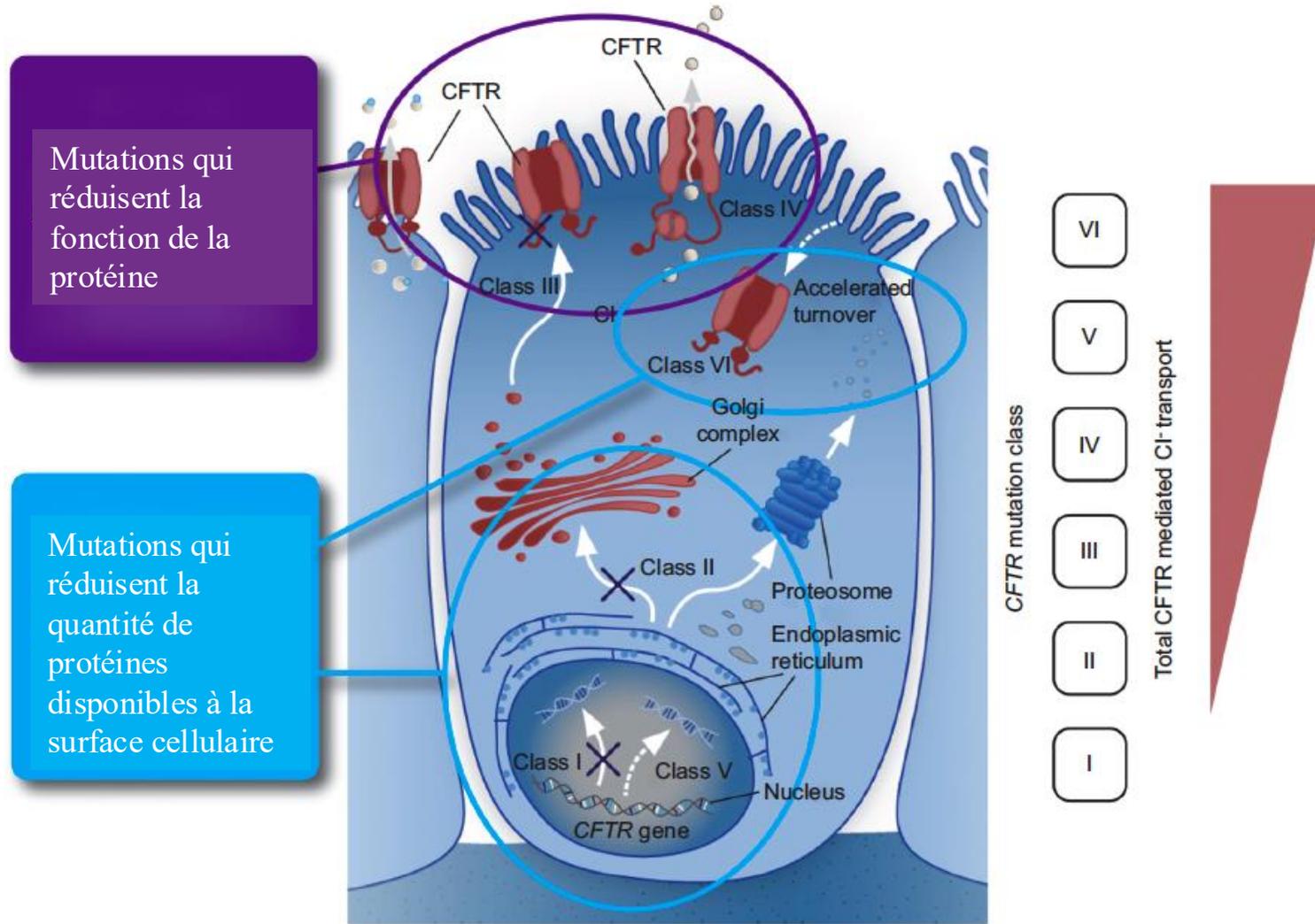


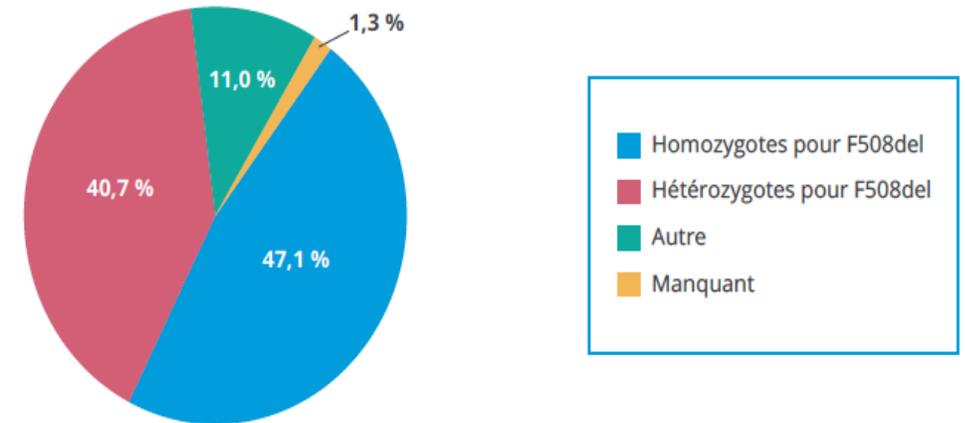
Figure utilisée avec permission de l'auteur

Principales mutations du gène du CFTR au Canada

Tableau 2 Fréquence des mutations du gène CFTR, 2022 (N = 4 404).

MUTATION	NOMBRE*	POURCENTAGE*	MUTATION	NOMBRE*	POURCENTAGE*
F508del	3 861	87,7 %	1525-1G->A	14	0,3 %
621+1G->T	262	5,9 %	E68X	14	0,3 %
G542X	147	3,3 %	1154insTC	13	0,3 %
G551D	132	3,0 %	2789+2insA	13	0,3 %
L206W	121	2,7 %	3905insT	13	0,3 %
A455E	120	2,7 %	2183AA->G	12	0,3 %
711+1G->T	110	2,5 %	P574H	12	0,3 %
N1303K	88	2,0 %	R347H	11	0,2 %
M1101K	74	1,7 %	394delTT	10	0,2 %
R117H	72	1,6 %	4016insT	10	0,2 %
G85E	68	1,5 %	Q1313X	10	0,2 %
I507del	64	1,5 %	R1066C	10	0,2 %
5T	61	1,4 %	S466X	10	0,2 %
3849+10kbC->T	59	1,3 %	S549N	10	0,2 %
2789+5G->A	51	1,2 %	2622+1G->A	9	0,2 %
P67L	40	0,9 %	L558S	9	0,2 %
1717-1G->A	38	0,9 %	R75X	9	0,2 %
W1282X	38	0,9 %	1076delT	8	0,2 %
R553X	37	0,8 %	711+3A->G	8	0,2 %
S489X	36	0,8 %	L1254X	8	0,2 %
D1152H	29	0,7 %	V456A	8	0,2 %
3199del6	28	0,6 %	V520F	8	0,2 %
R334W	28	0,6 %	3876delA	7	0,2 %
1898+1G->A	26	0,6 %	L216X	7	0,2 %
CFTRdele2,3	25	0,6 %	2184delA	6	0,1 %
Y1092X	25	0,6 %	A559T	6	0,1 %
3659delC	23	0,5 %	D110H	6	0,1 %
2184insA	21	0,5 %	R1070Q	6	0,1 %
R1162X	21	0,5 %	1461insA	5	0,1 %
R347P	20	0,5 %	D579G	5	0,1 %
R1158X	19	0,4 %	L1077P	5	0,1 %
R560T	19	0,4 %	Q220X	5	0,1 %
Q493X	18	0,4 %	T1299I	5	0,1 %
3272-26A->G	16	0,4 %	TG11	5	0,1 %
3120+1G->A	15	0,3 %	TG13	5	0,1 %
R117C	15	0,3 %	Y569D	5	0,1 %
TG12	15	0,3 %			

Distribution du génotype des personnes fibro-kystiques (N = 4 344), 2019.



Tiré du rapport annuel 2019 du registre canadien de la fibrose kystique – Fibrose Kystique Canada

La fibrose kystique au Canada

- En moyenne, 110 à 150 nouveaux diagnostics chaque année au Canada
 - La majorité des nouveaux diagnostics via les programmes de dépistage néonatal
- Total d'environ 4300 patients – dont environ 65% sont maintenant des adultes
- Âge médian au diagnostic avant le dépistage néonatal était de 5 mois mais l'âge moyen était d'environ 12 mois en excluant les cas plus légers, et les diagnostic suite à une obstruction intestinale néonatale ou en raison d'une histoire familiale milder cases
- Environ 15% des patients se présentent par un iléus méconial néonatal
- Environ 7,5% des diagnostics se font après l'âge de 18 ans – surtout des formes plus légères avec suffisance pancréatique

DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES

 **4 445** CANADIENS
ATTEINTS DE FK

 **34%** SONT DES
ENFANTS

 **66%** SONT DES
ADULTES

80
NOUVEAUX
DIAGNOSTICS DE FK



55
PAR LE DÉPISTAGE
NÉONATAL



35% ONT PARCOURU
PLUS DE **100 KM** POUR
RECEVOIR DES SOINS

SOINS ET TRAITEMENT DE LA FK

 **16 750** CONSULTATIONS
EN CLINIQUE

 **10 478** JOURS À L'HÔPITAL

 **5 964** JOURS DE TRAITEMENT
I.V. À DOMICILE

 **7** TRANSPLANTATIONS

 **35%**

SONT INFECTÉS PAR *PSEUDOMONAS
AERUGINOSA*

 **33%**

DES ADULTES SONT ATTEINTS DE DIABÈTE
ASSOCIÉ À LA FK

SURVIE



ON S'ATTEND À CE QUE LA MOITIÉ DES
CANADIENS NÉS AVEC LA FK AUJOURD'HUI VIVENT

PLUS DE 60 ANS

RÉSULTATS SUR LA SANTÉ

63% ENFANTS
(< 2 ANS)

77% ENFANTS
(2 À 17 ANS)

61% ADULTES

ONT UN POIDS ADÉQUAT

 **97,1%**
ENFANTS

 **73,5%**
ADULTES

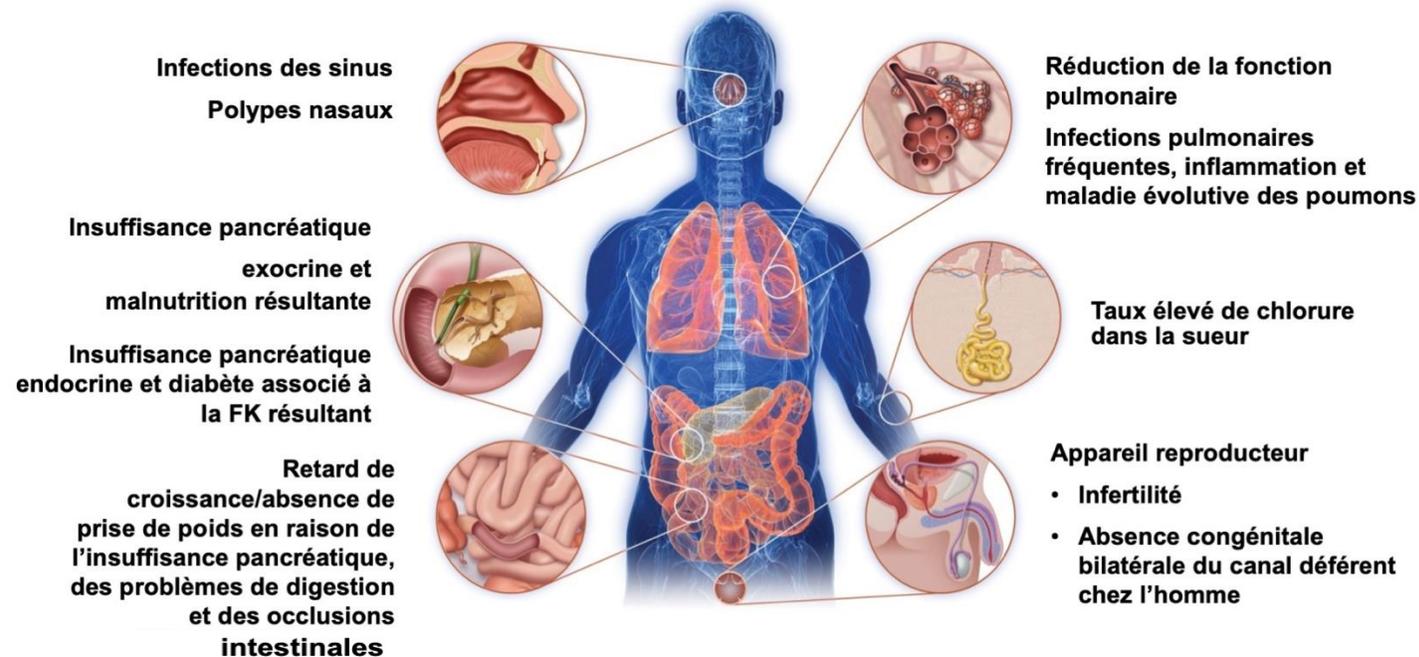
% MÉDIAN DE LA
FONCTION RESPIRATOIRE

Malgré le dépistage, la FK est une maladie multisystémique qui demeure sérieuse

La FK est une maladie qui abrège la vie et dont les manifestations cliniques se produisent partout dans l'organisme^{1,2}

- En 2018, l'espérance de vie médiane des personnes atteintes de FK était estimée à 52,1 ans¹. L'âge médian au moment du décès était de 33,0 ans¹.

*Espérance de vie à 61 ans
au Canada en 2022*



1. Fibrose kystique Canada (2018). Registre canadien sur la fibrose kystique, Rapport de données annuel de 2018. 2. O'SULLIVAN, B. P. et S. D. Freedman. *Lancet*, 2009;373:1891-1904.

Les premiers symptômes de la FK peuvent se manifester à un jeune âge et entraîner des complications de plus en plus importantes

Première enfance



Iléus méconial (jusqu'à 25 %)¹
Insuffisance pancréatique (> 85 %)¹
Infection pulmonaire (*P. aeruginosa* ~ 20 %)²
Changements de la structure des poumons (p. ex. bronchiectasie)³

Enfance/
Adolescence



Infection pulmonaire chronique (*P. aeruginosa* ~ 45 %)⁴
Changements de la structure des poumons (prévalence accrue avec l'âge)³
Polypose nasale (25 %)⁵
Diabète associé à la FK (DAFK) (~ 2,5 % des enfants doivent recevoir de l'insuline)⁴
Hépatopathie associée à la FK¹
Reflux gastro-œsophagien pathologique (35,4 %)²
Dépression (3,3 %)² et troubles anxieux (3,2 %)²

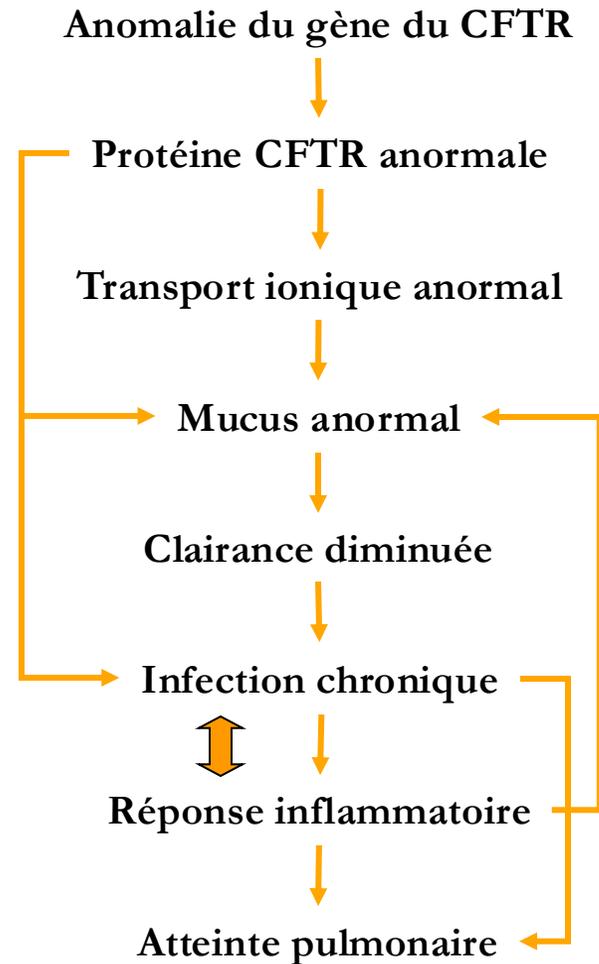
Âge adulte



Infection pulmonaire chronique (*P. aeruginosa* ~ 80 %)⁴
Syndrome d'obstruction intestinale distale (2,7 %)¹
Changements de la structure des poumons⁶
Maladie pulmonaire grave (~ 25 % ont un VEMS < 40 %)⁴
DAFK (~ 30 %; ~ 16 % doivent recevoir de l'insuline)⁴
Reflux gastro-œsophagien pathologique (39,3 %)²
Ostéopathie (~ 20 %-30 %)²
Hépatopathie associée à la FK⁴
Infertilité⁷
Dépression (25,3 %)² et troubles anxieux (17,6 %)
Prise en charge en fin de vie⁴

Les traitements et leurs promesses

Améliorations nutritionnelles



Thérapie génique

Correcteurs

Potentiateurs

“modulateurs”

Salin hypertonique, rhDNase, mannitol

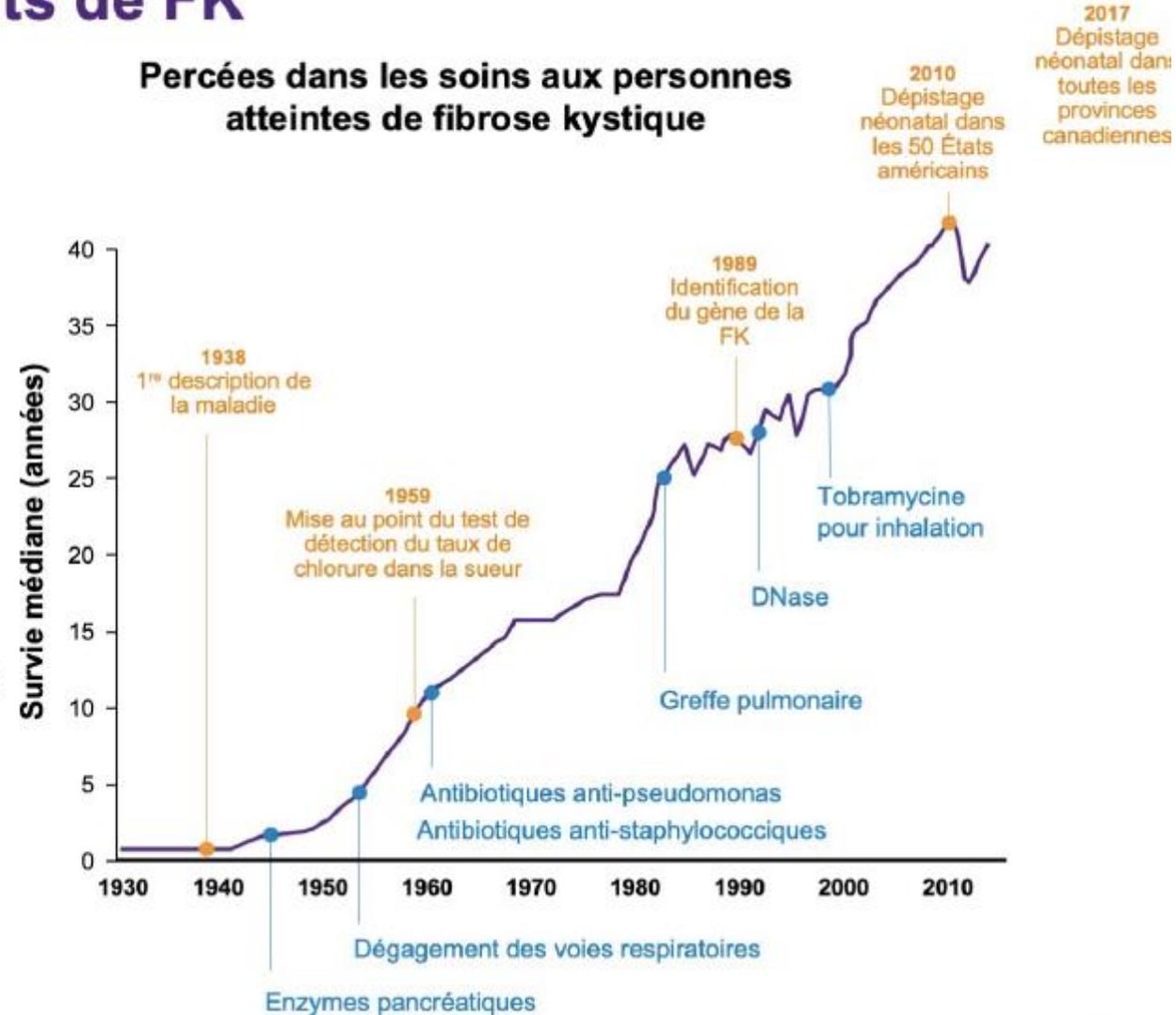
Physiothérapie respiratoire

Antibiotiques PO, NH, IV

Azithromycine, Ibuprofène, Prednisone

Des percées importantes ont été réalisées dans l'amélioration de la norme de soins et du taux de survie des patients atteints de FK

- Le dépistage précoce de la FK a eu des effets positifs sur la survie des patients dès les années 1950, époque à laquelle les options thérapeutiques étaient limitées¹.
- Le taux de survie s'est par la suite amélioré, passant de quelques mois à l'espérance de vie médiane actuelle de 44,4 ans² aux États-Unis et de 52,1 ans³ au Canada.



1. Image tirée du site à l'adresse <https://www.cysticfibrosis.org.uk>, consulté en avril 2020.

2. SHWACHMAN, H. et L. L. Kulczycki. *Am J Dis Child*, 1958;96:7-15. 2. Rapport annuel 2018 de la Cystic Fibrosis Foundation (CFF) sur les données du registre de patients, Bethesda (Maryland): CFF, 2019. 3. Fibrose kystique Canada. (2018). Registre canadien sur la fibrose kystique, Rapport annuel de 2018.

Le dépistage néonatal de la fibrose kystique (DNFK) – une perspective historique

- Fin des années 1970' : essais basés sur l'albumine méconiale (BM test) – taux élevé de faux positifs
- Développement de l'IRT (technologie développée au Québec) – excellente sensibilité mais faible spécificité pour la FK
- Premières mesures de l'IRT sur papier Guthrie en Nouvelle-Zélande en 1979
- Protocole IRT-IRT au début des années 1980' notamment en France et en G-Bretagne puis en Italie, en Australie et au Colorado
- Début du premier (et seul) essai cas-contrôle de dépistage néonatal de la FK au Wisconsin an 1984
- Premières conférences internationales de DNFK en 1985 puis en 1988
- Découverte du gène du CFTR et de la mutation dF508 en 1989
- Premier essai du protocole IRT/DNA (dF508) en 1990 au Wisconsin – aussi en Australie et en France
- Publications importantes sur l'efficacité du DNFK à la fin des années 1990'
- Ajout d'autres mutations aux protocoles IRT/DNA
- Généralisation progressive du DNFK aux Etats-Unis, en Europe et e Océanie – dernier état américain en 2010
- Utilisation du séquençage du gène du CFTR en Californie et ailleurs au cours des dernières années

Que s'est-il passé au Canada ?

- « La Fondation canadienne de la fibrose kystique encourage les provinces à mettre de l'avant des programmes de dépistage néonatal de la fibrose kystique ».

Rapport du groupe de travail d'experts sur le dépistage

chez les nouveau-nés

Février 2005

Programmes de dépistage de la fibrose kystique chez les nouveau-nés

Auteurs :

Mark Montgomery, médecine respiratoire pédiatrique, University of Calgary

Yves Berthiaume, médecine respiratoire pour adultes, Université de Montréal

Janet Buchanan, consultante en génétique, Toronto

André Cantin, médecine respiratoire pour adultes, Université de Sherbrooke

Mary Corey, épidémiologiste, University of Toronto

Larry Lands, médecine respiratoire pédiatrique, Université McGill

Georges Rivard, médecine respiratoire pédiatrique, Université Laval

Entrée des provinces canadiennes dans le monde du DNFK

- « *Alberta will soon be the first province in Canada to test newborns for cystic fibrosis. Screening for the disease will begin in the new year as part of \$30 million in new health programs for children announced by Health Minister Iris Evans on Thursday.* » **Septembre 2006**
- « *As of Tuesday, all babies born in Ontario will be screened for cystic fibrosis (CF), a move the Canadian Cystic Fibrosis Foundation is welcoming.* » **Avril 2008**
- « *All babies born in Saskatchewan are now screened for cystic fibrosis (CF), the most common, fatal genetic disease affecting young Canadians.* » **Janvier 2009**
- « *Newborns across British Columbia are now being screened for more treatable metabolic diseases and other medical conditions, resulting in early identification and treatment.* » **Décembre 2009**
- « *Manitoba expands newborn screening program to include cystic fibrosis* » **Mai 2012**
- « *Newborn babies in Nova Scotia will soon receive better protection from harmful conditions such as sickle-cell disease and cystic fibrosis thanks to expanded screening services.* » **Avril 2013**

L'expérience albertaine - 2010

ORIGINAL ARTICLE

Newborn screening for cystic fibrosis in Alberta: Two years of experience

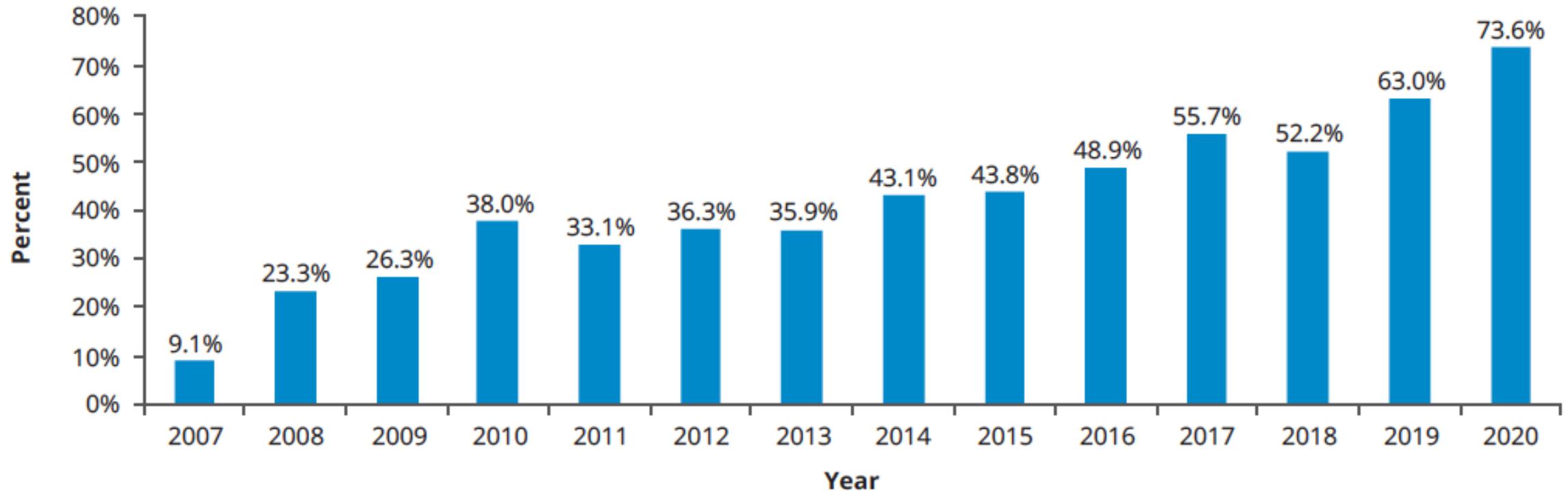
Margaret Lilley MSc CGC CCGC¹, Susan Christian MSc CGC¹, Stacey Hume PhD FCCMG¹,
Patrick Scott PhD FCCMG FACMG¹, Mark Montgomery MD FRCPC², Lisa Semple RN BN MN²,
Peter Zuberbuhler MD FRCPC³, Joan Tabak RN³, Fiona Bamforth MSc MBBS FRCPC⁴,
Martin J Somerville¹ PhD FCCMG FACMG

M Lilley, S Christian, S Hume, et al. Newborn screening for cystic fibrosis in Alberta: Two years of experience. *Paediatr Child Health* 2010;15(9):590-594.

On April 1, 2007, Alberta became the first province in Canada to introduce cystic fibrosis (CF) to its newborn screening program. The Alberta protocol involves a two-tier algorithm involving an immuno-reactive trypsinogen measurement followed by molecular analysis using a CF panel for 39 mutations. Positive screens are followed up with sweat chloride testing and an assessment by a CF specialist. Of the 99,408 newborns screened in Alberta during the first two years of the program, 221 had a positive CF newborn screen. The program subsequently identified and initiated treatment in 31 newborns with CF. A relatively high frequency of the R117H mutation and the M1101K mutation was noted. The M1101K mutation is common in the Hutterite population. The presence of the R117H mutation has created both counselling and management dilemmas. The ability to offer CF transmembrane regulator full sequencing may help resolve diagnostic dilemmas. Counselling and management challenges are created when mutations are mild or of unknown clinical significance.

Pourcentage des diagnostics de FK faits par dépistage néonatal entre 2007 et 2020

Percentage of all new CF diagnoses made through the NBS program, 2007 to 2020.



Cystic Fibrosis Canada. (2022). *The Canadian Cystic Fibrosis Registry 2020 Annual Data Report*. Retrieved from <https://www.cysticfibrosis.ca/Registry/2020AnnualDataReport.pdf>.



Le Centre Hospitalier
de l'Université Laval

Clinique FKP

Ste-Foy, le 22 décembre 1983

Et au Québec ?

AUX DIRECTEURS DES CLINIQUES FKP DU QUEBEC

AUX MEMBRES DE LEURS EQUIPES :

Notre proposition d'une journée d'information
le vendredi 13 janvier 1984 au Centre hospitalier de l'Université Laval
a été très bien accueillie et toutes les cliniques du Québec y seront
représentées. Nous vous remercions de cette preuve d'intérêt et nous vous
confirmons donc le programme de cette rencontre :

10 h.	Accueil des participants - Café	Salle 9100
10 h.30	Présentation du projet de dépistage néonatal par le docteur R. GAGNE et son équipe - Discussion	"
12 h.	Dîner en commun (aux frais des participants) au restaurant "Chez Lorenzo", 1217, route de l'Eglise (à 5 minutes de l'hôpital)	
14 h.	Présentation du film "Tree of Life" de la Cie pharmaceutique Mc Neil - Discussion	Salle 9100
14 h.45	Réunion en ateliers des divers participants	
16 h.	Café - Clôture de la journée	Salle 9100

Au plaisir de vous rencontrer prochainement à Québec, nous
vous prions de croire à nos sentiments les meilleurs.

Georges RIVARD, pédiatre

Pierre BIGONESSE, pédiatre

Co-directeurs de la clinique FKP
du C.H.U.L.

Le dépistage néonatal de la fibrose kystique : état de la question



**HÔPITAL
SAINTE-JUSTINE**

*Le centre hospitalier
universitaire mère-enfant*

Université de Montréal

Pour l'amour des enfants

***Patrick Daigneault, MD.
Résident 5 en
Pneumologie pédiatrique
Hôpital Sainte-Justine
Décembre 2001***

Rencontre provinciale sur le dépistage néonatal de la fibrose kystique en avril 2006

Attendees :

- Dr Larry Lands - MCH
- Dr Yves Berthiaume – Hôtel-Dieu Montréal
- Dr Felix Rathjen – Sick Children Toronto
- Dr Jacques-Édouard Marcotte - HSJ
- Dr Georges Rivard – CHU de Québec
- Dr Patrick Daigneault – CHU de Québec
- Dr Pascale Gervais – CHU de Québec
- Dr Marcel Milot – Chicoutimi
- Dr Ingeborg Blancquaert – HSJ - AETMIS
- Dr Yves Giguère – CHU de Québec
- Kelly Gorman – FK Canada
- Aida Fernandes – FK Canada

Conclusions :

- Encourager la réflexion sur le DNFK au Québec
- Préparer l'arrivée du DNFK en :
 - Améliorant les tests de la sueur dans la province
 - Améliorant les politiques de contrôle des infections dans les cliniques
 - Développant un consensus de prise en charge des nouveaux-nés atteints de FK
- Développer une stratégie de réflexion conjointe sur la question du DNFK
- Inclure les aspects sociaux, éthiques, financiers et pratiques spécifiques au Québec.

Forum délibératif sur le DNFK au Québec

Enjeux liés au diagnostic et à la prise en charge initiale
des enfants atteints de la fibrose kystique au Québec
Forum délibératif sur la fibrose kystique : Résumé des dialogues



De gauche à droite : Yves Giguère, David Simard, Andréa Ruchon, Valérie Borde, Clara Popa, Donald Aubin, Jacques-Édouard Marcotte, Pierre-Alexandre Tremblay, Joe T. R. Clarke, Patrick Daigneault, Julie Saucier, Valérie Marchand, Robert Jacob, Karine Sénécal, Larry Lands, Rachel Laframboise, Jocelyne Cousineau.

Montréal : Novembre 2011

Original Article

Cost effectiveness of newborn screening for cystic fibrosis:
A simulation study



L. Nshimyumukiza ^{a,*}, A. Bois ^b, P. Daigneault ^c, L. Lands ^d, A.-M. Laberge ^e, D. Fournier ^b,
J. Duplantie ^a, Y. Giguère ^f, J. Gekas ^c, C. Gagné ^b, F. Rousseau ^f, D. Reinharz ^a

Abstract

Background: Early detection of cystic fibrosis (CF) by newborn screening (NBS) reduces the rate of avoidable complications. NBS protocols vary by jurisdiction and the cost effectiveness of these different protocols is debated.

Objective: To compare the cost effectiveness of various CF NBS options.

Methods: A Markov model was built to simulate the cost effectiveness of various CF-NBS options for a hypothetical CF-NBS program over a 5-year time horizon assuming its integration into an existing universal NBS program. NBS simulated options were based on a combination of tests between the two commonly used immunoreactive trypsinogen (IRT) cutoffs (96th percentile and 99.5th percentile) as first tier tests, and, as a second tier test, either a second IRT, pancreatic-associated protein (PAP) or CFTR mutation panels. CFTR mutation panels were also considered as an eventual third tier test. Data input parameters used were retrieved from a thorough literature search. Outcomes considered were the direct costs borne by the Quebec public health care system and the number of cases of CF detected through each strategy, including the absence of screening option.

Results: IRT–PAP with an IRT cutoff at the 96th percentile is the most favorable option with a ratio of CAD\$28,432 per CF case detected. The next most favorable alternative is the IRT1–IRT2 option with an IRT1 cutoff at the 96th percentile. The no-screening option is dominated by all NBS screening protocols considered. Results were robust in sensitivity analyses.

Conclusion: This study suggests that NBS for cystic fibrosis is a cost-effective strategy compared to the absence of NBS. The IRT–PAP newborn screening algorithm with an IRT cutoff at the 96th percentile is the most cost effective NBS approach for Quebec.

© 2013 European Cystic Fibrosis Society. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Cystic fibrosis; Newborn screening; Cost effectiveness; Immune-reactive trypsinogen (IRT); Pancreatic-associated protein (PAP); CFTR; Simulation

Original Article

The benefits of newborn screening for cystic fibrosis: The Canadian experience

D.Y.F. Mak^a, J. Sykes^{b,c}, A.L. Stephenson^{b,c,1}, L.C. Lands^{d,e,*}

^a Cystic Fibrosis Canada, 2323 Yonge Street Suite 800, Toronto, M4P 2C9, Canada

^b Department of Respiriology, St. Michael's Hospital, 30 Bond Street, Toronto, M5B 1W8, Canada

^c Keenan Research Centre, Li Ka Shing Knowledge Institute of St. Michael's Hospital, 209 Victoria Street, Toronto, Ontario, M5B 1T8, Canada

^d Meakins-Christie Laboratories, Research Institute of McGill University Health Centre, Montreal, Canada

^e Montreal Children's Hospital-McGill University Health Centre, Respiratory Division, Montreal, Canada

Abstract

Background: The impact of newborn screening (NBS) for cystic fibrosis (CF) on early indicators of long-term health was evaluated in the context of government-sponsored healthcare and access to current therapies.

Methods: Using data from the Canadian CF Registry between 2008 and 2013, we compared the rates of respiratory infections and markers of nutritional status in those diagnosed through NBS to those who were diagnosed clinically within the same time period using Mann–Whitney and Fischer's exact test as appropriate.

Results: The study included 303 subjects, 201 in the NBS group and 102 in the non-NBS group. NBS patients were diagnosed earlier and had their first clinic visit at a younger age. Pancreatic insufficiency was less common in NBS patients. The incidence of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* were lower in NBS patients. After adjusting for age at clinic visit, gender, pancreatic status, and *Pseudomonas aeruginosa* infection status, mean z-scores for weight-for-age and height-for-age were higher in NBS patients, with no differences in BMI-for-age.

Conclusions: NBS programs for CF lead to improved long-term health outcomes for the CF population.

Annonce du programme de dépistage néonatal de la fibrose kystique au Québec – Juin 2017

Les nouveau-nés québécois seront soumis à un dépistage systématique de la fibrose kystique à compter du printemps 2018.



Le Québec deviendra ainsi la dernière province canadienne à offrir ce test qui est disponible en Alberta et en Ontario depuis 2008.

«Au Québec, historiquement, on s'est interrogés sur la valeur ajoutée du diagnostic précoce», a reconnu le ministre de la Santé, Gaétan Barrette en conférence de presse.

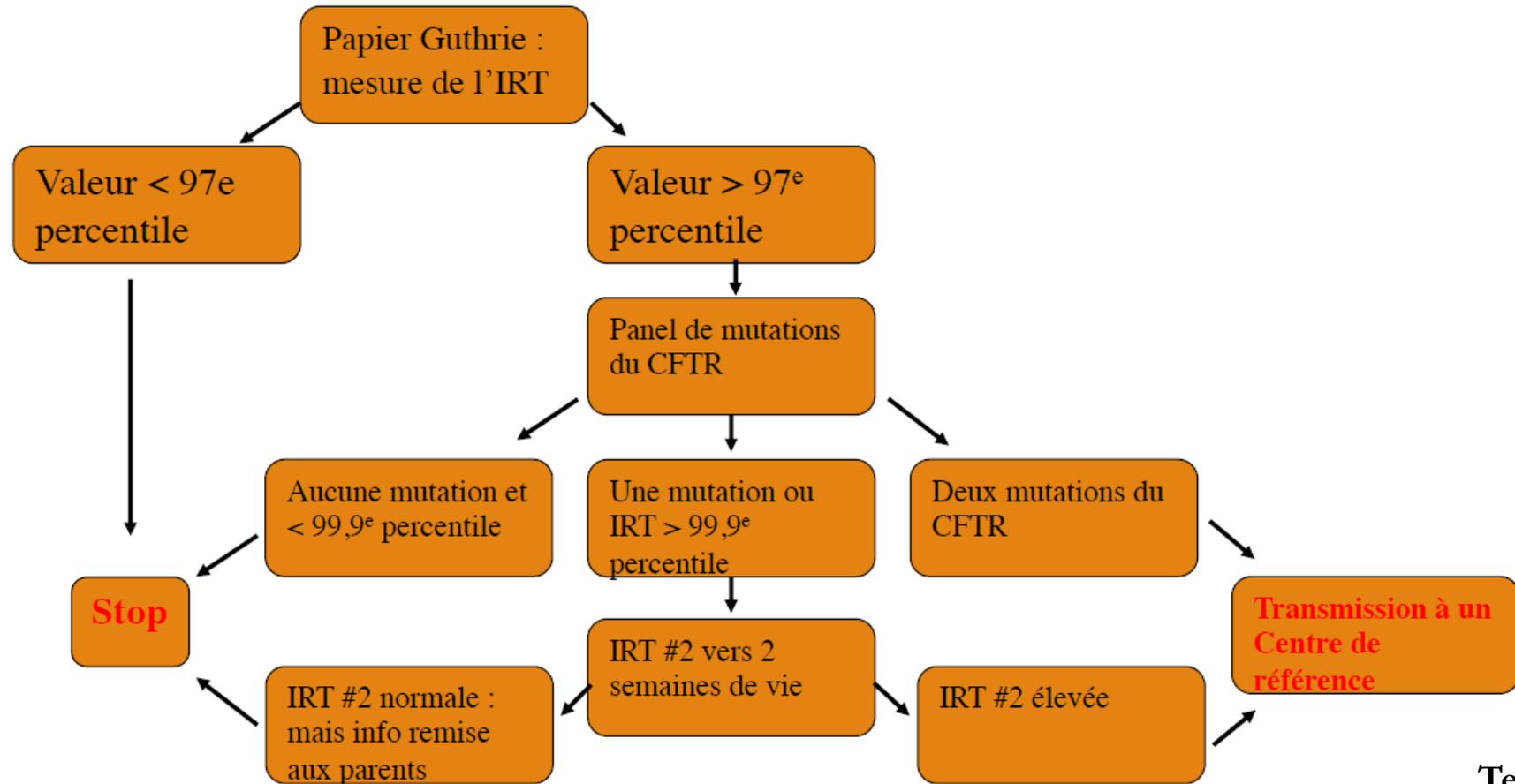
Une étude de l'Institut national de santé publique commandé par le gouvernement a fait pencher la balance. «On constate que ça fait une différence et c'est l'analyse qui nous fait basculer de ce côté-là», dit le ministre.

*Le Journal de Québec
8 juin 2017
Patrick Bellerose*

Le dépistage néonatal au Québec en 2018

- Au Québec, le dépistage néonatal universel inclus :
 - Hypothyroïdie congénitale (USA : 1 / 4000)
 - Phénylcétonurie (USA : 1 / 20 000)
 - Tyrosinémie (Québec : 1 / 12 000)
 - un assortiment d'acidémies organiques.
- Anémie falciforme
- Effectués sur deux prélèvements :
 - Sang séché sur papier Guthrie prélevé en pouponnière
 - Échantillon d'urine envoyé à 21 jours de vie
- **Comité de mise en place du programme de DNFK 2017-2018**
- **Ajout du dépistage de la fibrose kystique le 17 septembre 2018**

Organigramme de dépistage néonatal de la fibrose kystique au Québec



Test de la sueur

Fonctionnement avec les centres de référence

- Après IRT > 97^e percentile avec :
 - 2 mutations du CFTR ou
 - 1 mutation du CFTR et 2^e IRT élevé ou
 - IRT > 99,9^e percentile et 2^e IRT élevé
- 1. Appel de l'infirmière du programme de dépistage à la famille
 - explications de base sur la FK
 - choix par les parents du Centre de référence
 - Informations complémentaires sur le site Web du programme
 - *Centres de référence choisis selon des critères précis – les sept cliniques de fibrose kystique pédiatriques actuelles*
- 2. Informations transmises par téléphone et par écrit au Centre de référence choisi
 - Fiche du patient

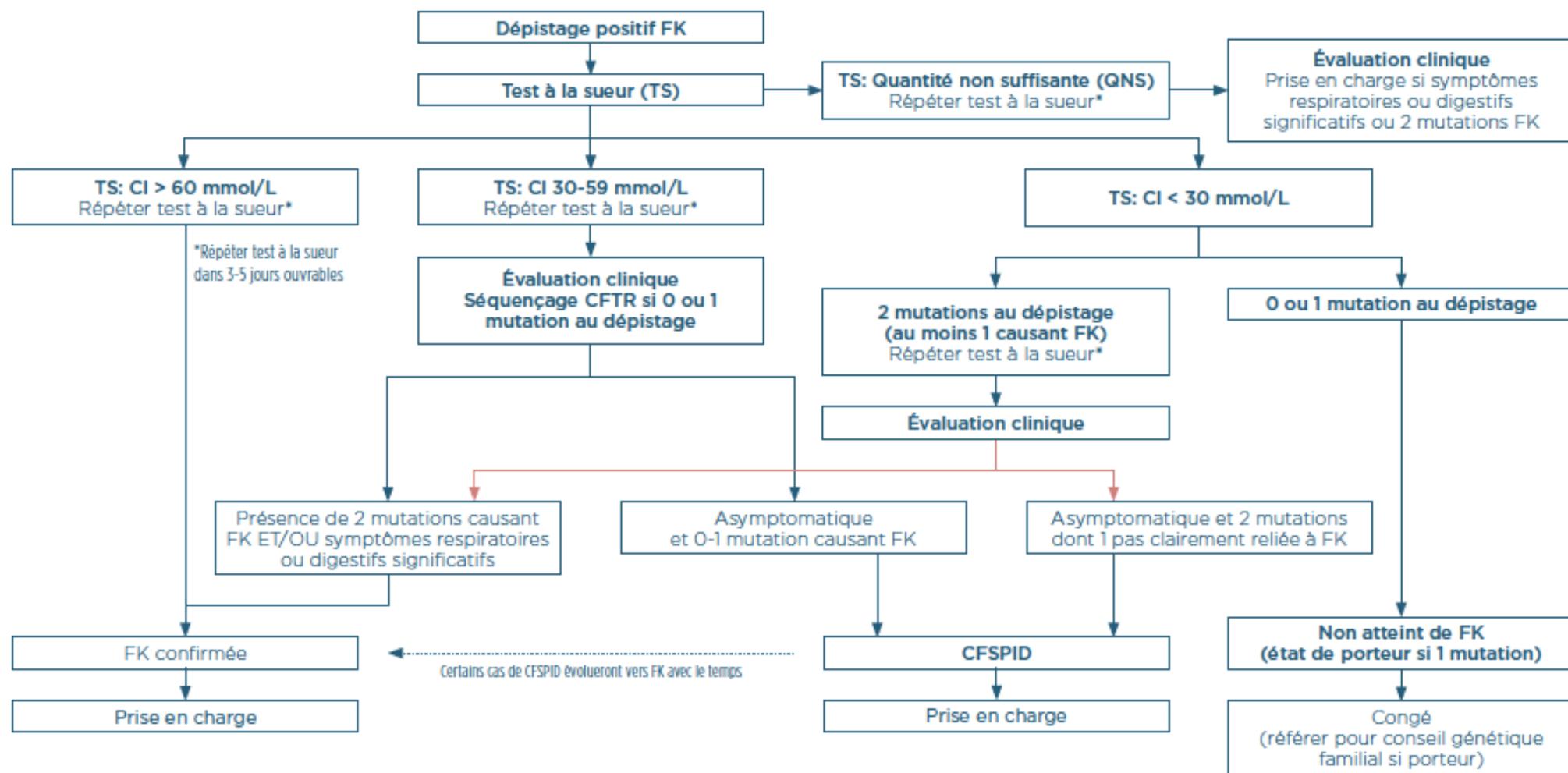
Prise en charge des dépistés

3. Appel du Centre de référence à la famille
 - Informations complémentaires et réponses aux questions
 - Test de la sueur prévu d'ici 3 jours ouvrables – préférablement avant 3 semaines de vie
 - Qualité des tests révisée, normes en cas d'absence de sueur, etc
4. Prise en charge immédiate lors du test de la sueur
 - Résultat rapide dans les heures suivantes
 - Rencontre immédiate avec un intervenant de la clinique pour résultat et discussion
5. Prise en charge rapide du suivi selon les trois possibilités
 - Diagnostic de fibrose kystique (test de la sueur > 60)
 - Hypertrypsiniémie au dépistage néonatal pour lequel le diagnostic reste non concluant (CFSPID) (2 mutations et TS<60 ou 1 mutation et TS entre 30-59)
 - État de porteur avec FK peu probable (test de la sueur < 30 et 1 mutation) / hypertrypsiniémie isolée sans mutation connue (test de la sueur < 30 et 0 mutation)

II. Protocole de prise en charge initiale et de confirmation diagnostique

Fibrose kystique (FK)

Revu et adopté par le Comité consultatif sur le dépistage néonatal sanguin et urinaire le 6 juillet 2018



Note

En cas de test à la sueur montrant une quantité de sueur insuffisante :

- en présence de 2 mutations : prise en charge immédiate en raison d'un diagnostic probable de fibrose kystique et reprise du test à la sueur selon les normes
- en l'absence de 2 mutations, mais en présence de symptômes respiratoires ou digestifs significatifs : prise en charge immédiate en raison d'un diagnostic possible de fibrose kystique et reprise du test à la sueur selon les normes
- en l'absence de 2 mutations et de symptômes : reprise du test à la sueur selon les normes tout en laissant aux parents les coordonnées de la clinique en cas d'inquiétude

La définition du CFSPID est la présence d'un dépistage positif pour la FK et :

- CI < 30 mmol/L et 2 mutations CFTR, dont au moins 1 a des conséquences phénotypiques incertaines
OU
- CI 30-59 mmol/L et 1 ou 0 mutations causant la FK

Prise en charge à la suite d'un dépistage néonatal positif de la fibrose kystique

Document proposé par le Comité consultatif
relevant du Programme québécois de dépistage
néonatal sanguin et urinaire

Août 2018

1-800-387-0000

Prise en charge suite au dépistage

- Fibrose kystique :
(2 mutations et test de la sueur > 60)
 - Examens diagnostics initiaux
 - Enzymes pancréatiques et vitamines
 - Physiothérapie respiratoire
 - Surveillance et vaccination
 - Suivi systématique
- Hypertrypsinémie au dépistage néonatal pour lequel le diagnostic reste non concluant (CFSPID)
(2 mutations dont une incertaine et test de la sueur normal ou 1 mutation et test limite)
 - Suivi systématique – registre canadien
 - Révision périodique du diagnostic : 15% de FK possible au suivi
- Diagnostic d'état de porteur probable
(une mutation et test de la sueur < 30)
 - Explications données
 - Conseil génétique familial
 - Reconsulter au besoin
- Hypertrypsinémie néonatale simple
(aucune mutation et test de la sueur < 30)
 - Explications données
 - Reconsulter si inquiétude

Hors dépistage : »Condition liée au CFTR

ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. Sous presse. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>

Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Metabolic Syndrome and Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis. J Pediatr 2017;181S:S45-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.066>

Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. Journal of Cystic Fibrosis 14 (2015) 706–713 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2015.01.001>

MAKING UP FOR LOST TIME: CF NEWBORN SCREENING IN QUEBEC

Martha L McKinney¹, Larry Lands², Lyne Rivard³, Clara Popa⁴, Marcel Milot⁵; Caroline Boutin⁶, Marie-Eve Blanchet⁶, Patrick Daigneault⁷

1. Pneumologie, Université de Montréal - CHU-Sainte-Justine, Montréal, QC, Canada and Pediatric Respiratory, University of Saskatchewan, Saskatoon, SK, Canada, 2. Pediatric Respiratory, McGill University, Montréal, QC, Canada, 3. Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada, 4. Hôpital de Rouyn-Noranda, Rouyn-Noranda, QC, Canada. 5. Hôpital LaSagamié, Chicoutimi, QC, Canada. 6. Centres hospitaliers Rimouski-Neigette, Rimouski, QC, Canada. 7. Pneumologie pédiatrique, Université de Laval, Québec, QC, Canada.

Background: Quebec is the last jurisdiction in Canada and the United States to adopt universal newborn screening (NBS) for cystic fibrosis. The prevalence of CF in Quebec is estimated at 1/2,500 live births, higher than the average in Canada. The program officially started on 17 September 2018. We present results and observations from the first year of the program.

The Newborn Screening Program for CF: The NBS program in Quebec uses an IRT-DNA-IRT protocol. All samples are screened at the provincial laboratory as part of the Provincial Neonatal Screening Program (Programme québécois de dépistage néonatal sanguin) using routine blood spots obtained during the first days of life.¹

If the immunoreactive trypsinogen (IRT) is below the cut off, the screen is considered negative for CF. Samples with an initial elevated IRT are tested for 71 mutations in the CFTR gene. If two mutations are detected, the infant is referred to one of 7 CF centers for evaluation. If one or no mutations are found, a second sample for IRT measurement is obtained. If the repeat IRT is elevated, the infant is also referred. Standardised guidelines for the evaluation of infants with positive screen results are in place.²

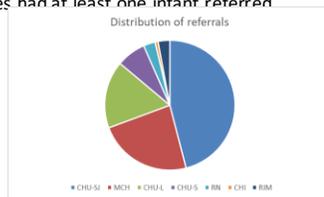
Because Quebec covers a large area (595,391 sq mi), 7 reference sites with available sweat chloride testing and active CF clinics were chosen to evaluate babies with a positive newborn screen result. Four are university centres in Montreal (2 centres), Quebec City, and Sherbrooke, and three are regional centres in Rouyn Noranda, Chicoutimi, and Rimouski, to better serve persons living in regions farther from a university centre.

Methods: Anonymized information regarding the date of birth, sex, age at referral, age at first clinic evaluation, number of days between referral and evaluation, IRT levels, CFTR mutations detected, and final diagnosis were collected by each referral center and were tabulated. Not



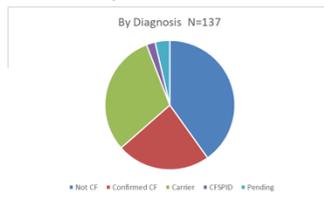
Results: In total, 137 infants have been referred for evaluation due to positive CF NBS as of September 2019. During the run-in period in July-August 2018, 7 infants were referred, and 130 after the official start in September 2018. Currently, 5 infants referred in September still have results pending and do not have a final diagnosis.

Male infants represented 45.5% of infants referred by the program (1 centre did not report sex). CHU-Sainte-Justine saw the highest number of infants (63, 46%), but all centres had at least one infant referred.



A diagnosis of CF was established in 32/132 infants (24%), 42 (32%) were identified as carriers with one mutation but a normal sweat chloride test (<30 mmol/L), and 55 (42%) had 2 elevated IRT but no mutations identified and a normal sweat chloride test.

Three other infants (2%) were labeled as CFSPID: one with mutations F508del/R117H/7T and an intermediate sweat chloride result, one with the same mutations and a high normal sweat chloride result, and one with no mutations found on the initial panel.



	Number of Referrals	Diagnosis of CF	Carrier	CFSPID	Pending
CHU-SJ	63	3	10	1	2
MCH	3	0	0	0	0
CHU-L	7	0	0	0	0
CHU-S	10	0	0	0	0
RN	4	0	0	0	0
Chi	1	0	0	0	0
Rim	4	0	0	0	0
Total	137	32	42	3	5

All infants diagnosed by prenatal screening had positive newborn screening results. One false negative result was found in an infant presenting with meconium ileus (MI). Two other infants with MI had positive newborn screens. The average age of referral is 32 days (range 12 – 145 days). The older outliers all had delays related to obtaining the second IRT and had normal genotype and sweat chloride results.

Average time from referral to being seen at the NBS evaluating centre is 3.4 days. For infants with an diagnosis of CF detected by NBS, the average age at initial visit and sweat chloride testing was 18 days (not all centres reported).

Discussion: Although late to start compared to other regions of Canada and the US, the Quebec CF NBS program is now running well. The number of new CF diagnoses reflects approximately the estimate of 33 newborns with CF a year in Quebec, based on the incidence of 1/2,500 live births.

Most infants are able to be given a definitive result quickly. Only one false negative NBS case has been identified to date, and few infants have been classified as CFSPID. Time from referral to evaluation is close to the provincial target of 3 days.

Many thanks to the professionals involved in the CF Clinics at CHU-Sainte-Justine, Montreal Children's Hospital, CHU-Quebec, CHU-Sherbrooke, Rouyn Noranda, Chicoutimi, and Rimouski who have worked so hard to make the program a success.

Résultats de la première année du dépistage au Québec

- Période du 17 septembre 2018 (+) au 1er septembre 2019
- 132 dépistages positifs au programme de dépistage sanguin référés aux 7 centres de référence
 - Environ 0,15% des naissances au Québec
- 32 diagnostics de fibrose kystique soit 24,2% des patients référés
- 3 diagnostics d'hypertrypsiniémie avec diagnostic indéterminé (CFSPID)
 - F508del/R117H/7T et test de la sueur limite
 - F508del/R117H/7T et test de la sueur anormal
 - Aucune mutation et test de la sueur anormal
- 42 porteurs d'une mutation avec test de la sueur normal soit 31,8%
- 55 patients avec hypertrypsiniémie simple sans mutation et avec test de la sueur normal (41,7%)
- Un patient faux négatif à date : iléus méconial partiel avec IRT normale
- Deux iléus méconiaux avec IRT anormale et dépistage positif

	Number of Referrals	Diagnosis of CF	Carrier	CFSPID	Pending
CHU-SJ	63	16	21	2	1
MCH	32	3	10	1	2
CHU-L	23	7	4	0	2
CHU-S	10	5	5	0	0
RN	4	1	2	0	0
Chi	1	0	0	0	0
Rim	4	0	0	0	0
Total	137	32	42	3	5

Résultats de la première année du dépistage au Québec

- Âge moyen de référence : 32 jours (12-145 jours)
 - Rares exceptions : difficulté à obtenir une deuxième IRT : tous négatifs
 - Très grande majorité avant 21 jours soit l'objectif établi
- Temps moyen entre appel au centre de référence et test de la sueur : 3,2 jours de calendrier : objectif de moins de 3 jours ouvrables
- Pour les patients avec fibrose kystique : diagnostic moyen à 18 jours de vie

Dépistage néonatal de la FK : 2018 à 2024

- Total de 576 dépistages positifs
 - Fibrose kystique : 126
 - CFSPID : 8
 - Porteurs d'une mutation du CFTR : 159
 - 98 dF508
 - 46 R117H
 - Hypertrypsiniémie transitoire : 204
 - À préciser/autres : 76

Dépistage néonatal de la FK - 2018-2024

Centre	Patients référés	Diagnostics de FK
CH de Chicoutimi SLSJ	22	6
CH de Rimouski	13	3
CHU Ste Justine	244	51
CHU de Québec	94	28
CIUSS-Estrie-CHUS	33	12
CSSS Rouyn-Noranda	7	2
CUSM MCH	158	24
	576	126

Qu'est-ce qui peut être amélioré dans un programme de DNFK ?

1- Aspects techniques

- Adhérence au dépistage : 97,6% en 2022
- Erreurs et retard de transport
 - Âge à la réception du premier échantillon au laboratoire : 6,31 jours en 2022
- Problématiques du prélèvement et normes de qualité de laboratoire
 - Premier échantillon non conforme : 3,06%
 - Âge au premier prélèvement dans les cibles (24 à 48h) : 95,3%

2- La trypsine immunoréactive (IRT)

- Élevée chez les nouveaux-nés avec FK
- Sensible mais peu spécifique
- Importance des valeurs limites
 - Valeurs absolues vs percentiles
- Importance de l'âge au prélèvement
- Faux positifs
 - Valeur limite trop basse
 - Porteur d'une mutation du CFTR
 - Hypoxie, stress, certaines conditions génétiques
 - Hypetrypsinémie néonatale et variations population
- Faux négatifs
 - Valeur limite trop élevée
 - Iléus méconial (?)
 - Dépistage très tardif
 - FK avec suffisance pancréatique dans certains cas

SOFT BLOOD FROM THE OTHER SIDE

Hospital Name and ward
 USE BLOCK LETTERS OR HOSPITAL ID LABEL
 UPI/Comments
 Doctor's name and title
 Infant's full name
 Date of birth / / time 24:00hr
 Date of sample / / time 24:00hr
 Gestation: weeks Current weight: g
 Breast Formula TPN Male Female
 Relevant Family History
 Collector's Name

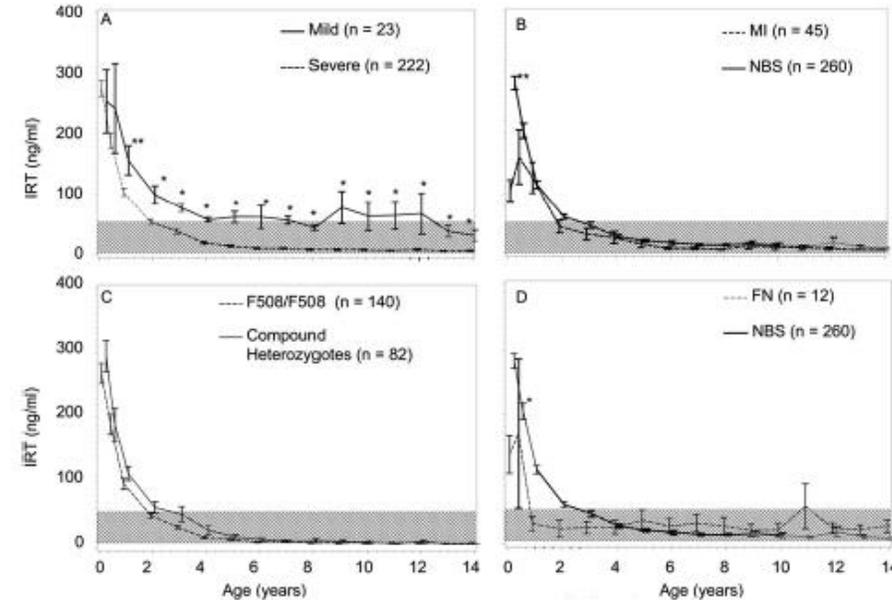


Figure 1. Mean IRT determinations (\pm standard error) presented at each year of age (original data, not predicted values). **A**, disease severity, mild (by genotype) compared with severe. **B**, meconium ileus (MI) versus newborn-screened diagnosis. **C**, children with severe mutations: homozygous Δ F508 children versus compound heterozygotes. **D**, Infants who were false-negative (FN) on the newborn-screen (non-MI) versus those identified by newborn screening (NBS). * $P < .05$; ** $P < .01$.

https://www.newbornscreening.on.ca/sites/default/files/newborn_screening_manual_2018_-_web.pdf

<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.07.026>

J Inherit Metab Dis 2005;28(6):813-8.

Castellani et al. J Cystic Fibrosis 8(2009) 153-173

3- Le panel de mutations

- Deuxième étape du programme (DNA)
- Quelles mutations ?
 - Représentatives de la population visée
 - Diversité populationnelle changeante
 - Nouvelle option du séquençage en première ou deuxième intention
 - Éviter mutations non causales de FK : R117H
- Si deux mutations retrouvées :
 - Test de la sueur et évaluation clinique sans délai – viser moins de 21 jours de vie
- Si une mutation retrouvée :
 - Deuxième IRT vs séquençage du CFTR
 - Risque du 2^e IRT : adhérence au prélèvement et valeurs limites selon l'âge
- Si aucune mutation sans séquençage :
 - Valeur critique d'IRT pour passage au test de la sueur
- Au Québec, possibilité de manquer des cas si : deux mutations peu fréquentes et IRT sous la valeur critique

Exemple de programme avec étape de séquençage du CFTR

- IRT élevée (> 97^e percentile)
- Panel de mutations adapté à la population
 - Si deux mutations : centre de référence pour confirmation
 - Si une mutation : séquençage du CFTR
 - Si 2^e mutation causale (800 mutations) : centre de référence
- OPTION : si IRT très élevée (>99,9^e percentile)
 - Séquençage du CFTR : si deux mutations rares : centre de référence

4- La communication

- Processus de communication au Québec :
 - Premier appel aux parents est centralisé
 - Information transmise au centre de référence non informatisé
 - Liste d'appel pour chaque centre
 - Liste secondaire au besoin
 - Second appel aux parents par le centre de référence pour prise en charge du test de la sueur
 - Non disponibilité du résultat au dossier du patient ou au DSQ
- Information transmise aux parents et site web
- Rencontre de la famille : infirmières spécialisées et médecins
- Prise en charge des résultats
 - Diagnostic de FK
 - État de porteur
 - CFSPID
 - Hypertrypsiniémie néonatale

5- Le test de la sueur

- Contrôle de la qualité
 - Évaluation au début du programme
 - Révision périodique de la qualité selon normes publiées
 - Faux positifs et faux négatifs possibles mais rares
- Quantité de sueur insuffisante :
 - Technique inappropriée
 - Âge et poids de l'enfant : difficile avant 2 semaines de vie et 3 kg
 - Déshydratation
 - Variations populationnelles
 - Répétition(s) vs séquençage si absence de deux mutations
- Disponibilité du test de la sueur – 3 à 5 jours ouvrables :
 - Prise en charge optimale
 - Réduire l'anxiété de la famille
- Disponibilité rapide des résultats



6- Prise en charge

- Rencontre initiale
- Expérience des membres de l'équipe
- Soutien régional et provincial
- Quantité et qualité de l'information
- Examens complémentaires
- Traitements initiaux
- Recommandations

<https://www.cff.org/medical-professionals/cf-diagnosis-clinical-care-guidelines>

[https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(18\)30029-8/fulltext](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(18)30029-8/fulltext)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199323017277>

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0261561423004570>

<https://www.cfwa.org.au/wp-content/uploads/2017/12/CF-Fact-Newly-Diagnosed-Support.pdf>

<https://www.cysticfibrosis.ca/our-programs/healthcare/guidelines-and-standards-of-care>

<https://www.cysticfibrosis.org.uk/about-us/resources-for-cf-professionals/consensus-documents>

7- Autres situations

- Porteurs d'une mutation du CFTR
- CFSPID (diagnostic indéterminé)
- Hypertrypsiniémie néonatale
 - Fréquence chez certaines populations
 - Prématurité et souffrance néonatale

CFSPID (ou CRMS)

- CFSPID = cystic fibrosis screen positive indeterminate diagnosis in Europe
- CRMS = CFTR related metabolic syndrome mostly used in the US
- Hypertrypsiniémie + une ou aucune mutation du CFTR et test de la sueur entre 30 et 59 **OU**
- Deux mutations du CFTR (dont une connue causale de FK) et test de la sueur < 60
- Possibilité plus fréquente avec séquençage du CFTR
- Expliquer l'incertitude diagnostique aux parents et l'importance du suivi
- La plupart auront une évolution satisfaisante mais 10 à 15% pourraient évoluer vers un diagnostic de FK
- Recommandations de prise en charge et de suivi sont publiées et mises à jour

Porteurs d'une mutation du CFTR

- Une mutation et test de la sueur normal < 30
- Effet secondaire non désirable du programme
- Situation fréquente car taux de porteur élevé au Québec :
 - Question éthique et sociétale de révéler le statut de porteur
 - Seuls certains porteurs sont trouvés
 - Transmission de l'information aux parents
 - Statut de porteur sain
 - Droit à l'information à 14 ans
 - Conseil génétique pour la famille
- Possible d'éliminer cette étape en ajoutant le séquençage du CFTR

Quels points doivent être des pistes de réflexion ?

- Aspects techniques : délais de transport et qualité des échantillons
- IRT : valeurs en fonction des délais, choix des valeurs-limites
- Panel de mutations : adapté à notre population ?
 - Plus grande diversité
 - Reconnaissance de la FK chez de nouvelles populations
- Deuxième IRT ou séquençage du CFTR ?
 - Risque de perte au suivi
 - Retrait du diagnostic de porteurs
 - Réduction des hypertrypsiniémies simples - prématurés
 - Augmentation du nombre de CFSPID selon les mutations révélées (800 vs 2000 et R117H)
- Communications et disponibilité des données
 - Système basé sur listes de pagettes et de courriels
 - Résultats du dépistage non disponible au DSQ
 - Amélioration de la qualité et recherche difficile
- Test de la sueur : qualité au long cours
- Délais et qualité de la prise en charge (et autres diagnostics)
 - Révision régulière de la qualité
 - Mises à jour
 - Formation du personnel

Suggestions pour une révision du programme

1. Optimiser le transport et la qualité des échantillons ainsi que les délais
2. Considérer le remplacement du second échantillon (2^e IRT) par un séquençage ciblé du CFTR
 - 800 mutations causales avec révision régulière selon CFTR2 et panel français
 - Élimination du 2^e IRT et ses délais
 - Élimination de la déclaration des porteurs
 - Élimination des nombreux rappels pour IRT élevées chez certaines populations
 - Réduction ou élimination des hypertrypsinémies chez les prématurés et souffrance néonatale
 - Augmentation du nombre de CFSPID selon les mutations choisies
3. Améliorer le processus de communication
 - plateforme électronique et simplification du formulaire diagnostique
4. Disponibilité des résultats du programme de dépistage
 - sur le DSQ pour les médecins traitants et les familles
 - pour amélioration continue de la qualité et pour la recherche
5. Amélioration en continu de la qualité du programme en son entier

Conclusions

- La prise en charge de la fibrose kystique a été améliorée par l'introduction du programme de DNFK
- Les équipes sont motivées et volontaires pour soutenir le programme
- Un processus d'amélioration continue de la qualité est essentiel pour tout programme
- Quelques pistes de mises à jour devraient être explorées
 - Aspects techniques
 - Ajout d'une étape de séquençage partiel du CFTR pour remplacer le second IRT
 - Amélioration des communications
 - Disponibilité des données
 - Amélioration en continu de la qualité



Merci