

ATÉLECTASIE RÉCIDIVANTE CHEZ UN NOURRISSON :

À PROPOS D'UN CAS DE FAUX-NÉGATIF DU DÉPISTAGE NÉONATAL POUR LA MUCOVISCIDOSE

THIMMESCH M (1), TUERLINCKX D (2), HABAY M (3), LEBECQUE P (1)

RÉSUMÉ : Chez le nourrisson comme chez l'enfant plus âgé, une atélectasie persistante ou récidivante reste une indication classique de test à la sueur, même si le dépistage néonatal de la mucoviscidose a été considéré comme normal. Rarement rapportées chez le nourrisson, les atélectasies sont une complication commune de la mucoviscidose. Dans cette affection, l'atélectasie chronique d'un territoire péjore le pronostic, en particulier si elle concerne un lobe inférieur. Une intervention précoce et efficace est donc requise. Antibiothérapie, kinésithérapie respiratoire intensive et recours aux fluidifiants par voie de nébulisation suffisent souvent à lever l'obstruction bronchique, mais une endoscopie avec aspiration locale et instillation de dornase alpha est parfois nécessaire. Chez un nourrisson de 2 mois, nous rapportons ici le premier cas de faux-négatif du programme belge de dépistage néonatal de la mucoviscidose.

MOTS-CLÉS : *Atélectasie - Nourrisson - Mucoviscidose - Dépistage néonatal - Faux-négatif*

RECURRENT ATELECTASIS IN AN INFANT : ABOUT ONE CASE OF FALSE-NEGATIVE NEWBORN SCREENING FOR CYSTIC FIBROSIS

SUMMARY : In infants as well as in older children, persistent or recurrent atelectasis remains a classic indication for sweat testing, even if neonatal screening for cystic fibrosis has been considered normal. Atelectasis is a common complication of cystic fibrosis. Yet, it has rarely been reported in infants. In cystic fibrosis, chronic atelectasis worsens the prognosis, especially when involving a lower lobe. Therefore, early and effective intervention is required. Antibiotic therapy, intensive chest physiotherapy together with inhaled mucolytics often allow to relieve bronchial obstruction but bronchoscopy with local aspiration and Dornase alpha instillation is sometimes necessary. In a two-month-old infant, we describe here the first reported case of false-negative cystic fibrosis newborn screening in Belgium.

KEYWORDS : *Atelectasis - Infant - Cystic fibrosis - Newborn screening - False-negative*

INTRODUCTION

L'atélectasie se définit comme un affaissement des alvéoles pulmonaires. Elle peut être segmentaire, lobaire ou concerner l'ensemble d'un poumon. Elle peut résulter d'une obstruction d'une bronche (le plus souvent par des sécrétions anormales), d'une compression du parenchyme et/ou d'un problème de surfactant. Chez le nourrisson, comme chez l'enfant plus âgé, une atélectasie persistante ou récidivante ne doit jamais être banalisée.

CAS CLINIQUE

Un nourrisson d'un mois, de sexe féminin, né à terme et sans antécédents de détresse respiratoire néonatale, est présenté en salle d'urgence pour une toux depuis 2 semaines et de la fièvre jusque 39°. L'enfant a deux frères aînés (10 et

12 ans), en bonne santé. À l'auscultation pulmonaire, une nette diminution de l'entrée d'air à droite est observée. La radiographie thoracique révèle une hypotransparence du champ pulmonaire droit. Le scanner thoracique confirme une atélectasie des lobes supérieur et moyen droits (Figure 1). En plus d'une kinésithérapie respiratoire, une antibiothérapie intraveineuse par amoxicilline et céfotaxime est instaurée durant 4 jours, relayée par de l'amoxicilline *per os*, dès amélioration clinique et radiologique. À l'âge de 2 mois, dans un contexte clinique similaire, l'enfant présente une récurrence d'atélectasies du poumon droit concernant, cette fois, les lobes moyen et inférieur (Figure 2A). On note également l'apparition d'une cassure de la courbe pondérale.

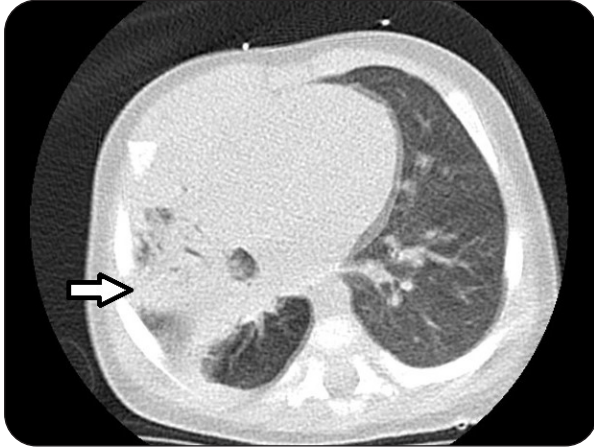
L'enfant est transférée dans notre service de pneumologie pédiatrique. Une bronchoscopie révèle la présence d'abondantes sécrétions purulentes au niveau du poumon droit. Une antibiothérapie par amoxicilline et acide clavulanique est instaurée. La culture du lavage broncho-alvéolaire sera positive pour un staphylocoque doré multi-sensible. Alors que le dépistage néonatal de la mucoviscidose était négatif (taux de trypsine à 63,9 ng/ml, < P99), un test de la sueur confirmera un diagnostic de mucoviscidose (taux de chlorure de 74 mmol/L) et le bilan génétique mettra en évidence la présence en trans de deux mutations associées à cette

(1) Pneumologie pédiatrique et Centre de Référence liégeois de la Mucoviscidose, CHC MontLégia, Liège, Belgique.

(2) Pédiatrie, CHU Dinant-Godinne, UCL Namur, Belgique.

(3) Radiologie, CHU Dinant-Godinne, UCL Namur, Belgique.

Figure 1. Scanner thoracique à l'âge d'un mois, coupe transversale, fenêtre parenchymateuse, montrant une atélectasie des lobes supérieur et moyen droit (flèche).



maladie (2183AA->G et V232D). Le taux d'élastase fécale (380 µg/g) ne montre pas d'insuffisance pancréatique exocrine à ce stade. L'enfant est pris en charge dans notre centre de référence de la mucoviscidose. Sous traitement symptomatique, son évolution clinique est excellente. En 2 mois, le percentile du poids idéal prédit pour la taille passe de 7 à 75. La radiographie thoracique réalisée 6 semaines après la bronchoscopie est normalisée (Figure 2B). Il n'est plus retrouvé de germe pathogène au niveau des sécrétions respiratoires.

DISCUSSION

Le diagnostic différentiel des atélectasies chez l'enfant est varié (1). Le Tableau 1 en propose un aperçu. Inflammation de la muqueuse

bronchique et/ou sécrétions anormales trop épaisses et/ou mal éliminées sont le plus souvent en cause. Corps étranger négligé, malformations congénitales et séquelles d'infection localisée entraînent, lors de réinfections, des récurrences qui concernent toujours les mêmes territoires. La gravité des atélectasies est liée à l'importance du parenchyme concerné (parfois l'entièreté d'un poumon) et à l'étiologie. Si elles persistent, les atélectasies font le lit des bronchectasies. En l'absence d'antécédents respiratoires néonataux, les hypothèses les plus probables semblaient, dans le cas présent, être celles de séquelles de l'infection initiale, une mucoviscidose, voire une dyskinésie ciliaire primitive. L'existence d'un décrochage pondéral fait évoquer la mucoviscidose, même si les selles paraissent normales (15-20 % des patients ne présentent pas d'insuffisance pancréatique exocrine à la naissance). Cependant, la notion d'un dépistage néonatal négatif rend moins probable ce diagnostic. Néanmoins, la persistance ou la récurrence d'une atélectasie chez un enfant constitue une indication de test à la sueur (2).

La mucoviscidose est la maladie génétique autosomique récessive la plus fréquente dans les populations caucasiennes. En Belgique, elle affecte environ 1 nouveau-né sur 3.500. Le gène en cause est situé sur le bras long du chromosome 7 et code pour une protéine (protéine CFTR) qui est, notamment, un canal chlorure au pôle apical de nombreuses cellules épithéliales. De multiples organes peuvent être atteints par cette maladie, mais c'est l'atteinte pulmonaire qui est la principale cause de morbidité et de mortalité. Le mot mucoviscidose renvoie bien à la viscosité anormale des sécrétions bronchiques qui résulte de l'absence ou du dysfonctionnement de la protéine CFTR. Jusqu'il y a peu, le traitement de la maladie restait surtout symptomatique, à base, sur le plan

Figure 2. (A) Rx thorax de face réalisée à 2 mois de vie montrant des atélectasies au niveau du lobe moyen (flèche) et du lobe inférieur droit. (B) Rx thorax de face réalisée à 3,5 mois de vie, montrant une levée complète des atélectasies (flèche).

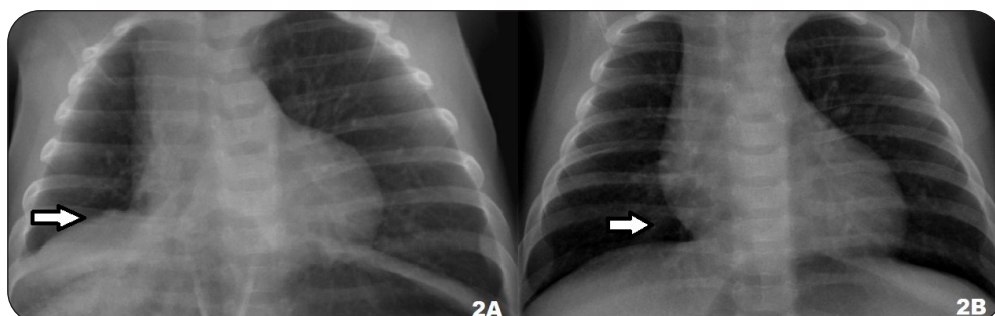


Tableau I. Principales étiologies des atélectasies chez l'enfant

Obstruction des voies aériennes
extrinsèque : compression par
<ul style="list-style-type: none"> - une cardiomégalie et/ou un vaisseau anormal - une malformation pulmonaire congénitale - des adénopathies médiastinales (tuberculose ...) - une (rare) tumeur
intrinsèque
<ul style="list-style-type: none"> - exogène : corps étranger, aspirations récurrentes - endogène : <ul style="list-style-type: none"> • rares tumeurs (polype, adénome, granulome, papillome ...) • malacies • inflammation de la muqueuse bronchique (infections, pathologies chroniques) et/ou sécrétions anormales trop épaisses (pneumonie, bronchiolite, dysplasie broncho-pulmonaire, mucoviscidose, bronchiectasies, bronchiolite oblitérante ...) et/ou mal éliminées (mucoviscidose, dyskinésie ciliaire primitive, absence du réflexe de toux dans des pathologies neurologiques ...)
Compression du parenchyme
<ul style="list-style-type: none"> a) pneumothorax, chylothorax, hémithorax b) malformation pulmonaire congénitale, hernie diaphragmatique, (très rares) tumeurs ou kystes parasitaires c) faiblesse des muscles respiratoires dont le diaphragme (maladie neuromusculaires, Guillain-Barré ...)
Problème secondaire et transitoire de surfactant (maladie des membranes hyalines, pneumonie, ARDS, noyade ...)

pulmonaire, de drainage bronchique, de traitement anti-inflammatoire et d'antibiotiques. Des médications à visée plus fondamentale permettant de pallier au défaut de synthèse ou de fonction de la protéine CFTR, ont pu être développées, taillées sur mesure en fonction du génotype CFTR des patients. Tardivement remboursée en Belgique à partir de l'âge de 6 ans, une récente trithérapie associant trois modulateurs (ETI : elxacaftor, tezacaftor, ivacaftor; Kaftrio® et Kalydeco®) constitue à cet égard une étape jalon. Son prix fait scandale (3), mais son efficacité apparaît révolutionnaire (4). À terme, près de 90 % des patients belges, soit en tout cas, ceux qui présentent au moins une copie de la mutation F508del, devraient en bénéficier. Dans le cas présent, le génotype CFTR de l'enfant ne répond malheureusement pas à ce critère.

Avec une fréquence rapportée de l'ordre de 4 %, l'atélectasie est une complication classique, commune, de l'atteinte pulmonaire dans la mucoviscidose, même si les cas rapportés dans la littérature sont peu nombreux, chez le nourrisson notamment. Elle s'inscrit souvent dans un contexte d'exacerbation des symptômes respiratoires. Le traitement par kinésithérapie respiratoire intensive, aérosols de mucolytique et antibiothérapie suffit, en général, pour permettre la réexpansion du territoire pulmonaire (5). Dans certains cas, une instillation locale de dornase alpha par bronchoscope est nécessaire pour lever l'atélectasie (6-8). La persistance d'une atélectasie chronique fait

le lit de bronchiectasies. Dans la mucoviscidose, elle péjore le pronostic, en particulier lorsqu'un lobe inférieur est concerné (9), au point qu'une lobectomie est parfois à considérer si le reste des poumons présente peu de lésions (10).

En Belgique francophone, le dépistage néonatal de la mucoviscidose n'a été mis en place que très tardivement (janvier 2020), 39 ans après l'Australie, 17 ans après la France. Le protocole retenu chez nous est décrit ailleurs (11). L'algorithme part du dosage de la trypsine sur l'échantillon de sang séché prélevé entre 3 et 5 jours de vie chez les nouveau-nés pour la recherche d'anomalies métaboliques et endocriniennes. Si la valeur en est élevée (> P99), une deuxième étape consiste en la recherche sur le même échantillon de 12 mutations du gène CFTR couvrant 78,6 % des mutations en Belgique. Quelles que soient les variantes de ce type d'algorithme, il est inévitable que certains nourrissons leur échappent. La vigilance des pédiatres et médecins généralistes, en particulier, reste donc de mise. Si le programme est de qualité, le taux de ces faux-négatifs doit rester faible, inférieur à 5 %. Il faut aussi insister sur le fait qu'un dépistage positif n'est pas du tout synonyme d'un diagnostic de mucoviscidose, lequel doit être confirmé rapidement dans un Centre de Référence de la mucoviscidose.

Une évaluation qualitative continue des programmes de dépistage est essentielle, pour adapter au mieux les modalités de dépistage en fonction de ses objectifs (12). Avec deux

Tableau II. Objectifs qualitatifs d'un programme de dépistage néonatal de la mucoviscidose et premières évaluations du dépistage en Belgique

Objectif (12)	Sensibilité	D+/formes équivoques (CFSPID)	Valeur prédictive positive
	≥ 95 %	> 10	≥ 30 %
Flandre 2019-2020 (13)	?	8	31,6
Fédération Wallonie-Bruxelles 2020-2021 (14)	?	2,1	21,9

CFSPID : Cystic Fibrosis Screen Positive Inconclusive Diagnosis

ans de recul, les premières données d'évaluation concernent 125.732 naissances en Flandre (13), 109.435 en Fédération Wallonie-Bruxelles (FWB) (14). Elles montrent que, parmi les nouveau-nés dépistés comme positifs, un diagnostic de mucoviscidose a été confirmé moins d'une fois sur 3 en Flandre (24/76, soit 31,6 %), moins d'une fois sur quatre en FWB (21/96, soit 21,9 %). Chez 3 enfants en Flandre (3,9 %), 10 en FWB (10,4 %), le dépistage a débouché sur une situation équivoque, ne permettant pas de conclure (Cystic Fibrosis Screen Positive Inconclusive Diagnosis ou CFSPID) et plaidant pour un suivi espacé, allégé, dans un Centre de Référence. Parmi les 235.167 nouveau-nés testés, un diagnostic de mucoviscidose a donc été posé chez 45 nourrissons. Il est trop tôt pour en juger, mais l'incidence qu'on peut en déduire (1/5.225) paraît moindre qu'attendu. Jusqu'ici, aucun faux négatif n'avait été rapporté en Belgique, mais on sait la difficulté de les repérer et la nécessité souvent d'un recul supplémentaire. Une récente série italienne de 19 cas de faux-négatifs identifiés en Toscane montre que ces patients ont été diagnostiqués sur base clinique à un âge tardif (âge moyen : 6,6 ans, valeurs extrêmes : 4 mois et 22 ans; âge médian de 11 mois) et que les deux-tiers d'entre eux ne présentaient pas d'insuffisance pancréatique au moment du diagnostic (15). Le **Tableau II** récapitule les principaux objectifs qualitatifs d'un programme national de dépistage néonatal de la mucoviscidose et les premières données disponibles au niveau belge. Ces données semblent perfectibles. La sensibilité d'un programme de dépistage comme celui qui a cours en Belgique dépend du seuil supérieur de dosage initial de trypsine retenu, mais des facteurs comme un prélèvement de Guthrie plus tardif et les conditions d'acheminement et de conservation de l'échantillon de sang séché sont également incriminés (16).

IMPLICATION CLINIQUE

Une atélectasie chez un nourrisson ne doit jamais être banalisée. Elle résulte d'une obstruction d'une bronche (le plus souvent par des sécrétions anormales), d'une compression du parenchyme et/ou d'un problème de surfactant. Elle peut être la première manifestation clinique d'une maladie grave, telle que la mucoviscidose. Le dépistage néonatal pour cette maladie est implémenté en Belgique francophone depuis janvier 2020. Cependant, des faux négatifs sont toujours possibles et lors d'une atélectasie inexplicée chez un nourrisson, une recherche de mucoviscidose doit être réalisée.

CONCLUSION

Chez le nourrisson comme chez l'enfant plus âgé, une atélectasie persistante ou récidivante reste une indication classique de test à la sueur, même si le dépistage néonatal de la mucoviscidose a été négatif. Une prise en charge précoce et spécifique dans un centre de référence est importante pour un meilleur pronostic.

BIBLIOGRAPHIE

1. Peroni DG, Boner AL. Atelectasis: mechanisms, diagnosis and management. *Paediatr Respir Rev* 2000;1:274-8.
2. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 2008; 153:S4-S14.
3. McGarry ME, Gibb ER, Laguna TA, et al. How many billions is enough? Prioritizing profits over patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2023;58:1595-7.
4. Lebecque P, Bauraind O, Thimmesch M. Mucoviscidose : un regard sur la situation en Belgique en 2022. *Rev Med Liege* 2022;77:532-7.
5. Stern RC, Boat TF, Orenstein DM, et al. Treatment and prognosis of lobar and segmental atelectasis in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:821-6.

6. Shah PL, Scott SF, Hodson ME. Lobar atelectasis in cystic fibrosis and treatment with recombinant human DNase I. *Respir Med* 1994;**88**:313-5.
7. Slattery DM, Waltz DA, Denham B, et al. Bronchoscopically administered recombinant human DNase for lobar atelectasis in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001;**31**:383-8.
8. Daccò V, Sciarrabba CS, Corti F, et al. A successful treatment of a lobar atelectasis in a patient with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2022;**57**:2868-71.
9. Gurney JW, Habbe TG, Hicklin J. Distribution of disease in cystic fibrosis: correlation with pulmonary function. *Chest* 1997;**112**:357-62.
10. Camargos P, Le Bourgeois M, Revillon Y, et al. Lung resection in cystic fibrosis: a survival analysis. *Pediatr Pulmonol* 2008;**43**:72-6.
11. Lebecque P, Lebecque O, Proesmans M, Leal T. Mucoviscidose - 2019 : mise en place du dépistage néonatal en Belgique. *Louvain Med* 2019;**138**:509-18.
12. Castellani C, Duff AJ, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros* 2018;**17**:153-78.
13. Proesmans M, Regal L, Eyskens F, et al. Cystic fibrosis newborn screening (CF-NBS) start-up in Flanders (Belgium): report of first evaluation after 3 years. *J Cyst Fibros* 2022;**21**(Suppl1):65.
14. ONE. Programme de dépistage des anomalies congénitales en Fédération Wallonie-Bruxelles. Dépistage de la mucoviscidose-données 2020-2021. Disponible sur : <https://www.depistageneonatal.be/wp-content/uploads/2022/05/bilan-2020-21-depistage-de-la-mucoviscidose-en-fw-b.pdf>
15. Taccetti G, Botti M, Terlizzi V, et al. Clinical and genotypical features of false-negative patients in 26 years of cystic fibrosis neonatal screening in Tuscany, Italy. *Diagnostics (Basel)* 2020;**10**:446.
16. Kharrazi M, Sacramento C, Comeau AM, et al. Missed cystic fibrosis newborn screening cases due to immunoreactive trypsinogen levels below program cutoffs: a national survey of risk factors. *Int J Neonatal Screen* 2022;**8**:58.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Thimmesch M, Service de Pédiatrie, CHC MontLégia, Liège, Belgique.
Email : Matthieu.thimmesch@chc.be