

Errance diagnostique et fibrose kystique : portrait de la situation au Québec



FAITS SAILLANTS ET RÉSUMÉ

BiESP BUREAU D'INFORMATION
ET D'ÉTUDES EN SANTÉ
DES POPULATIONS

Ingeborg Blancquaert, Denis Hamel et Éric Pelletier

Faits saillants

Cette étude vise à contribuer à apprécier l'utilité potentielle de la mise en place d'un programme de dépistage néonatal de la fibrose kystique au Québec d'un point de vue populationnel. Elle a pour but de dresser un portrait de la distribution de l'âge lors du diagnostic des enfants québécois atteints de fibrose kystique et de décrire leur état clinique au moment du diagnostic ainsi que leur évolution clinique au cours des deux années subséquentes. Il est généralement admis que les enfants avec une forme classique de fibrose kystique chez qui le diagnostic est posé tardivement sont ceux pour qui un dépistage néonatal serait le plus susceptible d'être bénéfique.

L'étude des dossiers médicaux des enfants chez qui un diagnostic de fibrose kystique a été posé entre avril 2008 et mars 2013 a permis d'identifier 142 enfants avec une fibrose kystique classique et 15 enfants avec une forme atypique, aussi nommée CFTR-RD. Des signes d'appel pouvant motiver un bilan diagnostique pour la fibrose kystique étaient présents en période anté-, pré-, ou néonatale chez 28 % des participants à l'étude. Le groupe d'enfants avec fibrose kystique classique sans signes d'appel précoces compte donc 102 enfants, principalement diagnostiqués sur symptômes. Ce

groupe représente les enfants les plus susceptibles de bénéficier d'un dépistage.

De ce groupe, environ 1 enfant sur 5 a été pris en charge avant l'âge de 3 mois. En fait, la moitié d'entre eux sont pris en charge pendant leur première année de vie, environ 30 % entre 1 et 5 ans et 20 % entre 5 et 18 ans. Ceux qui sont diagnostiqués après l'âge de 6 mois sont déjà symptomatiques dans une très large proportion, 80 % présentant des signes ou symptômes respiratoires. Une proportion non négligeable d'enfants démontre lors du bilan initial :

- un retard staturo-pondéral, 29 % accusant un retard statural et 33 % un retard pondéral;
- des signes biologiques de malnutrition, 58 % des enfants ayant une insuffisance en vitamine E; et
- une colonisation par des bactéries associées à un pronostic défavorable sur le plan respiratoire, un enfant sur 5 ayant une culture des voies respiratoires positive pour le *Pseudomonas aeruginosa*.

Les principales observations relatives à l'évolution en cours de suivi de ces enfants sont :

- un rattrapage partiel est observé sur le plan du développement staturo-pondéral, 10 % des enfants présentant un retard statural et environ 3 % un retard pondéral après environ 2 ans d'observation;
- l'insuffisance pancréatique peut être ardue à compenser, requérant des dosages d'enzymes pancréatiques à la hausse chez 55 % des enfants et des prescriptions dépassant au moins une fois la barre des 10 000 U lipase/kg/j chez 32 % des enfants;
- plus de la moitié des enfants ont au moins une culture positive au cours de la période d'observation et 7 enfants répondent aux critères d'une colonisation chronique au *Pseudomonas aeruginosa*.

Si l'évolution staturo-pondérale observée au cours des 2 années de suivi est globalement favorable, surtout pour le poids, il demeure que certains enfants accusent un recul plutôt que des gains au cours de cette période. Comme on pouvait s'y attendre, les taux et les durées d'hospitalisation au cours des deux années suivant le diagnostic sont nettement plus élevés que ceux de la population générale du même âge. Plus de la moitié des hospitalisations sont motivées par des exacerbations respiratoires et s'accompagnent d'une antibiothérapie par voie intraveineuse.

La présente étude dresse un portrait de la situation des enfants avec fibrose kystique en l'absence de dépistage néonatal, un point de départ indispensable au monitoring de programme advenant l'implantation d'un dépistage néonatal pour la fibrose kystique au Québec.

Résumé

Contexte et objectifs

L'obtention d'un diagnostic peut s'avérer difficile pour les patients aux prises avec des maladies rares, ce qui entraîne dans certains cas un délai entre l'apparition des symptômes et l'établissement du diagnostic et la prise en charge optimale. Cette errance diagnostique est fréquemment invoquée comme argument en faveur de l'instauration d'un dépistage néonatal pour la fibrose kystique (FK) dans la mesure où le dépistage permettrait un diagnostic et une prise en charge par une équipe spécialisée plus précoces, en moyenne, que le diagnostic sur symptômes. Il est généralement admis que les enfants avec une forme classique de FK chez qui le diagnostic est posé tardivement sont ceux pour qui un dépistage néonatal serait le plus susceptible d'être bénéfique. Afin d'être en mesure de prendre une décision éclairée quant à l'ajout éventuel de la FK au panel des maladies dépistées dans le cadre du Programme québécois de dépistage néonatal, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a confié à l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) le mandat de réaliser une étude pour documenter le phénomène de l'errance diagnostique des enfants québécois atteints de fibrose kystique, et ce, afin de contribuer à apprécier l'utilité du dépistage néonatal de la FK au Québec d'un point de vue populationnel.

Plus précisément, le MSSS souhaitait connaître la distribution de l'âge lors du diagnostic des enfants québécois atteints de FK, leur état clinique au moment du diagnostic et l'évolution clinique sur quelques années. Les objectifs spécifiques du projet étaient donc de : 1) documenter l'errance diagnostique et l'errance thérapeutique liées à la FK; 2) décrire l'état clinique des enfants québécois atteints de FK lors de la prise en charge spécialisée; 3) décrire l'évolution de l'état clinique de ces enfants durant un suivi de deux ans après la prise en charge spécialisée; et 4) décrire l'utilisation des services de santé, en particulier hospitaliers, par ces enfants.

Méthodologie

La présente étude est une étude longitudinale descriptive avec collecte rétrospective des données. Une cohorte d'enfants avec FK a été constituée et leur évolution est retracée à travers leurs dossiers médicaux pour une période de deux ans suivant leur prise en charge. Les critères d'éligibilité devant être remplis pour inclusion dans l'étude étaient les suivants : enfants résidant au Québec chez qui un diagnostic de FK, classique ou atypique, a été posé avant l'âge de 18 ans et prise en charge par l'équipe médicale d'un des 7 centres pédiatriques spécialisés en FK au cours d'une période de cinq ans, entre le 1^{er} avril 2008 et le 31 mars 2013. La prise en charge spécialisée pouvait avoir lieu au cours d'une hospitalisation pour bilan diagnostique ou à la première visite en clinique externe de FK s'il n'y avait pas eu d'hospitalisation à cette fin.

Les analyses descriptives ont été stratifiées selon la classification diagnostique en FK classique versus FK atypique, terme auquel on préfère maintenant l'appellation de CFTR-RD ou « CFTR - related diseases ». En l'absence d'information pertinente à cet égard dans la majorité des dossiers médicaux, un algorithme de classification a été développé selon les résultats des tests diagnostiques, tests à la sueur et tests génétiques, mais aussi selon le statut pancréatique. Le sous-groupe des enfants avec FK classique qui n'avaient pas de signes d'appel en période anté-, pré- ou néonatale présentant un intérêt particulier a été étudié plus à fond.

Les tests statistiques suivants ont été utilisés pour les analyses bivariées : test Chi-carré, test exact de Fisher, ou test T. Des analyses de régression logistique ont été réalisées pour l'occurrence du retard statural et du retard pondéral (définis par des z-scores < -2 versus ≥ -2), autant au moment de la prise en charge spécialisée qu'à la fin de la période de deux ans d'observation. Le seuil de signification statistique retenu pour toutes les analyses est de 5 %.

Population à l'étude

Au total, 307 dossiers ont été consultés par les archivistes recrutées pour l'étude et 157 enfants ont été inclus dans l'étude après vérification des critères d'éligibilité, dont 82 garçons (52,2 %) et 75 filles (47,8 %). Presqu'une famille sur cinq comptait plus d'un enfant atteint de FK et presque un enfant sur cinq était né

prématurément. On dénombre 142 enfants avec une FK classique et 15 enfants avec un CFTR-RD, ces groupes représentant 90,5 % et 9,5 % de la population à l'étude.

En ce qui a trait aux signes d'appel ayant motivé le bilan diagnostique pour la FK, le diagnostic fut suspecté en raison d'un ileus méconial chez 14,7 % des participants. Si on tient compte aussi des diagnostics suspectés à l'échographie prénatale et des histoires familiales connues avant la naissance de l'enfant, les signes d'appel présents en période anté-, pré-, ou néonatale concernaient au total 28 % des participants à l'étude. Le groupe d'enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces compte 102 enfants, principalement diagnostiqués sur symptômes. Ce groupe représente les enfants les plus susceptibles de bénéficier d'un dépistage. Parmi eux, 82,4 % présentent une insuffisance pancréatique et 90,2 % ont deux mutations considérées comme causales pour la FK classique.

Errance diagnostique et thérapeutique

L'âge des enfants au moment de leur prise en charge par une équipe spécialisée en FK présente une dispersion importante. Pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, l'âge médian à la prise en charge spécialisée est de 358 jours. Si la moitié d'entre eux sont donc pris en charge pendant leur première année de vie, environ 30 % le sont entre 1 et 5 ans et 20 % entre 5 et 18 ans. Ces données dressent un portrait moins favorable pour ce groupe que pour l'ensemble du groupe avec FK classique dont ils font partie. En effet, les enfants avec signes d'appel précoces sont majoritairement pris en charge avant l'âge de 3 mois, alors que c'est le cas de seulement 17,7 % des enfants sans signes d'appel précoces.

Le délai thérapeutique a été défini comme le laps de temps entre l'âge au diagnostic et l'âge à la prise en charge par une équipe spécialisée en FK. La différence médiane observée n'est que de deux jours pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces. Pour 75 % d'entre eux, le délai est de 7 jours ou moins. Lorsque la prise en charge réalisée pendant les hospitalisations pour bilan initial de FK n'est pas considérée, des délais nettement plus longs sont observés. Le délai diagnostique renvoie à l'intervalle de temps entre l'apparition des symptômes et les premiers résultats suggestifs du diagnostic, soit à la date d'un premier test à la sueur positif ou intermédiaire. Pour

50 % des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, il s'écoule un peu plus de 5 mois entre les premières manifestations cliniques et le diagnostic et la prise en charge spécialisée. En moyenne cependant, deux ans sont nécessaires pour aboutir à une prise en charge spécialisée. L'estimation du délai diagnostique repose toutefois sur des données moins robustes, l'âge à l'apparition des symptômes n'ayant pas été consigné de façon systématique et précise dans les dossiers médicaux consultés.

L'état clinique lors de la prise en charge spécialisée

Pour le groupe avec FK classique sans signes d'appel précoces, les observations marquantes concernant le bilan initial sont les suivantes :

- 80 % des enfants pris en charge après l'âge de 6 mois avaient déjà présenté des signes ou symptômes respiratoires lors de la prise en charge spécialisée,
- 29 % des enfants avaient un retard statural et 33 % un retard pondéral,
- les médianes les plus basses de z-scores pour le poids et la taille étaient observées pour les groupes d'enfants pris en charge avant l'âge de 6 mois,
- 58 % des enfants avaient une insuffisance en vitamine E, et
- 1 enfant sur 5 avait une culture des voies respiratoires positive pour le *Pseudomonas aeruginosa*.

Une analyse de sensibilité indique que même si une proportion importante de la population à l'étude est née avant 37 semaines de gestation, la prématurité avec faible poids de naissance ne contribue que de manière marginale au retard staturo-pondéral observé dans cette population. De plus, les analyses multivariées montrent qu'un âge à la prise en charge spécialisée supérieur à 6 mois se comporte comme un facteur protecteur vis-à-vis du retard statural ou pondéral, ce qui est cohérent avec les données descriptives. La prématurité, le statut pancréatique et la classification génotypique ne démontrent pas d'association statistiquement significative avec les issues staturo-pondérales, alors que le sexe est lié à la présence d'un retard statural mais non au retard pondéral. Ces analyses ne permettent pas d'expliquer dans quelle mesure les scores de taille et de poids moins favorables dans les groupes pris en charge

avant l'âge de six mois sont liés à une plus grande sévérité de la maladie.

L'évolution de l'état clinique au cours des deux premières années de suivi

Les principales observations relatives à l'évolution en cours de suivi pour le groupe avec FK classique sans signes d'appel précoces sont les suivantes :

- un rattrapage partiel est observé sur le plan de la croissance, 10 % des enfants présentant un retard statural et environ 3 % un retard pondéral après deux ans d'observation,
- les besoins en enzymes pancréatiques se traduisent par des profils de prescription en hausse chez 55 % des enfants, et
- plus de 50 % des enfants ont au moins une culture positive au cours de la période d'observation et 7 enfants répondent aux critères d'une colonisation chronique au *P.a.*

L'évolution staturo-pondérale globalement favorable se traduit par des moyennes des différences entre les z-scores finaux et initiaux qui sont statistiquement significativement différentes de zéro pour la taille, le poids et l'IMC, autant pour les enfants avec que sans signes d'appel précoces. Ces différences sont plus marquées pour le poids que pour la taille. Le rattrapage est aussi plus substantiel pour les sous-groupes d'enfants ayant des scores initiaux inférieurs à -2 et pour les enfants pris en charge avant l'âge de 6 mois. Les bénéfices ne touchent toutefois pas l'ensemble de la population étudiée, des reculs étant enregistrés pour la taille et pour le poids chez certains enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces.

L'utilisation des services de santé

L'utilisation des services hospitaliers a été examinée essentiellement sous l'angle de la fréquence des hospitalisations et du nombre total de jours d'hospitalisation au cours de la période d'observation ainsi que des motifs d'hospitalisation. La comparaison des taux d'hospitalisation annuels du groupe avec FK classique sans signes d'appel précoces à ceux d'une cohorte d'enfants issus de la population générale et appariés pour l'âge et l'année révèle :

- que les taux relatifs d'hospitalisation sont compris, selon le groupe d'âge, entre 9 et 50, et
- que les médianes des durées d'hospitalisation sont de 1,3 à 3,3 fois plus longues.

Après exclusion des hospitalisations qui n'ont pas de lien avec la FK ou qui sont liées au bilan diagnostique initial pour la FK, il apparaît que les hospitalisations sont motivées à 27 % par des problèmes staturo-pondéraux et à 59 % par des exacerbations respiratoires, ce qui est cohérent avec le fait que 51 % d'entre elles sont assorties d'une antibiothérapie par voie intraveineuse.

Forces et limites

Plusieurs contraintes liées à la réalisation de la présente étude ont été recensées, dont des limites caractéristiques des études rétrospectives, des enjeux liés à la disponibilité ou à la qualité des données consignées dans les dossiers médicaux et des questions relatives à la constitution des listes de patients éligibles. La période d'observation de deux ans est courte pour une maladie chronique comme la FK, mais un compromis devait être trouvé entre un suivi plus long et

une période de recrutement assez récente pour refléter les pratiques de diagnostic actuelles. Par ailleurs, une contrainte inhérente à l'étude des délais diagnostiques est la difficulté de départager les effets de l'âge à la prise en charge de ceux liés à la sévérité de la maladie.

Une des forces de l'étude est d'avoir recueilli des données sur un large éventail de variables caractérisant les paramètres diagnostiques et l'évolution clinique.

Conclusion

Les résultats obtenus indiquent que les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, incluant ceux diagnostiqués après l'âge de 6 mois, sont symptomatiques dans une très large proportion. Plusieurs démontrent au moment de leur bilan initial un retard staturo-pondéral, des signes biologiques de malnutrition et une colonisation par des bactéries associées à un pronostic défavorable sur le plan respiratoire.

Le portrait dressé à partir des dossiers médicaux apporte des éléments de réponse nouveaux susceptibles d'éclairer la prise de décision sur la pertinence d'inclure ou non la FK parmi les maladies à dépister dans le cadre du Programme québécois de dépistage néonatal. Au-delà de cette utilité, il convient de souligner également que de disposer d'un portrait de la situation en l'absence de dépistage néonatal est essentiel à l'évaluation de programme advenant son implantation.

Errance diagnostique et fibrose kystique : portrait de la situation au Québec

Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier :

- Jean Rousseau pour avoir jeté les bases du projet en collaboration avec le ministère de la Santé et des Services sociaux et en avoir assumé la responsabilité jusqu'au dépôt du protocole auprès du Comité d'éthique à la recherche.
- Jean Rousseau, Héla Makni et Anne-Marie Laberge pour la rédaction du protocole de cette étude.
- Les directeurs des services professionnels et les directeurs des cliniques de FK pour avoir donné leur accord et leur support à la réalisation de ce projet.
- France Éthier, Mireille Lemieux et Marilyn Richard-Guay, archivistes médicales, pour la collecte des données auprès des sept cliniques spécialisées en fibrose kystique ainsi que leurs nombreux efforts pour uniformiser la collecte et obtenir des données de qualité.
- Les archivistes et les infirmières des cliniques de fibrose kystique de chacun des centres concernés pour leur soutien aux archivistes de l'INSPQ et à l'identification des cas potentiels à l'étude.
- Anne-Marie Laberge et Patrick Daigneault pour avoir fait office d'experts cliniques et scientifiques tout au long de la réalisation du projet.
- Mélanie Tessier et Louis Rochette (INSPQ) pour la création de l'outil de collecte de données ainsi que l'analyse préliminaire des données.
- Anne-Marie Laberge, Héla Makni, Patrick Daigneault et Guy Roy pour leur lecture critique du rapport et leurs commentaires avisés ayant servi à l'amélioration de celui-ci.

Cette étude a été réalisée grâce au soutien financier de la Direction générale de santé publique du ministère de la Santé et des Services sociaux

AUTEURS

Ingeborg Blancquaert
Vice-présidence aux affaires scientifiques

Denis Hamel
Éric Pelletier
Bureau d'information et d'études en santé des populations

AVEC LA COLLABORATION DE

Jean Rousseau
Vice-présidence aux affaires scientifiques
Institut national de santé publique du Québec

Anne-Marie Laberge
Professeur adjoint de clinique, Département de pédiatrie, Université de Montréal
Médecin généticien, Service de génétique médicale, CHU Sainte-Justine

Héla Makni
Vice-présidence aux affaires scientifiques
Institut national de santé publique du Québec

Patrick Daigneault
Pneumologue pédiatre – Chercheur clinicien
Professeur agrégé de clinique
Chef du service de pneumologie pédiatrique
Directeur de la clinique de fibrose kystique, Centre Mère-Enfant Soleil du CHU de Québec,
Faculté de Médecine – Université Laval

MISE EN PAGE

Sylvie Muller
Bureau d'information et d'études en santé des populations

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Dépôt légal – 2^e trimestre 2017
Bibliothèque et Archives nationales du Québec
ISBN : 978-2-550-78616-0 (PDF)
© Gouvernement du Québec (2016)

N° de publication : 2264 - Sommaire

