

47th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE

5 – 8 JUNE 2024 | GLASGOW, UNITED KINGDOM

L'analyse par NGS (séquençage à haut débit) dans le dépistage néonatal



Quels variants signaler ?

Karen Raraigh Baltimore USA

L'analyse extensive du gène (EGA) permet d'identifier tous les types de mutations y compris les variants polymorphes avec un taux de couverture de 98%.

Actuellement le diagnostic néonatal repose sur l'analyse ciblée de variants dans beaucoup de pays dont la France. Une réflexion est en cours pour inclure l'analyse EGA au moment du dépistage.

Ceci pose la question de l'interprétation de leur signification clinique

Quels variants signaler?

Karen Raraigh Baltimore USA

La base de données américaine CFTR2: identifie 804 variants au total

719 mutations responsable de CF

11 variants de signification clinique inconnue (VUS)

49 variants avec des variations cliniques différentes (VVCC)

25 variants non responsable de CF

La base de données française CFTR: identifie 988 variants au total

493 mutations responsable de CF

434 variants de signification clinique inconnue (VUS)

61 variants non responsable de CF

Il existe une analyse différente des variants et du rendu des analyses aux familles : il en est ainsi pour le variant *R117H 7T* en fonction des pays

Quels variants signaler?

Karen Raraigh Baltimore USA

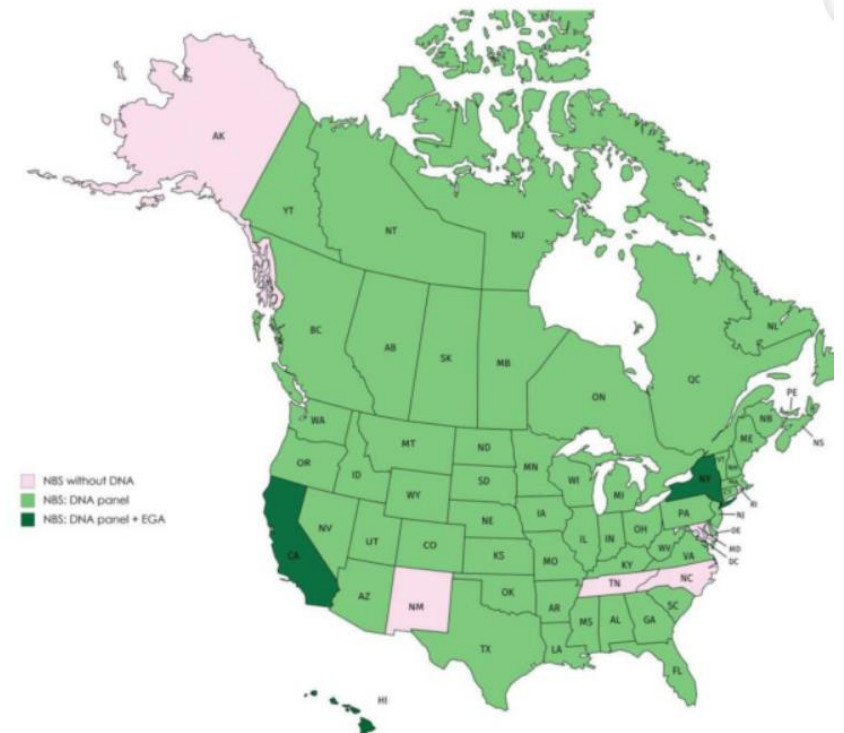
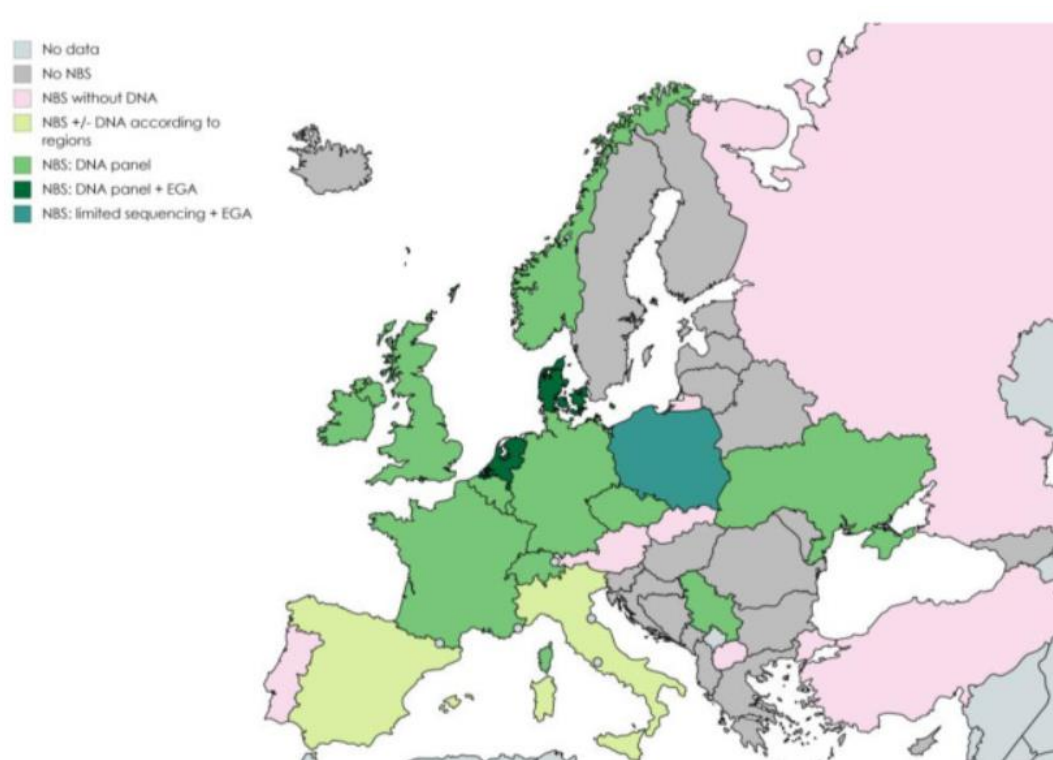
Variant clinical consequence (VCC)	CFTR RD	Variant with uncertain signification (VUS)	Non CF
D1152H	R74W	S912L	S1235R
5T + TG12		Y1014C	R31C

L'EGA augmente la mise en évidence des VUS

Quels variants signaler?

Karen Raraigh Baltimore USA

Le dépistage inclut l'EGA dans certains pays



Bergougnoux A, Lopez M, Girodon E. The Role of Extended *CFTR* Gene Sequencing in Newborn Screening for Cystic Fibrosis. *Int J Neonatal Screen*. 2020 Mar 21;6(1):23.

Quels variants signaler?

Karen Raraigh Baltimore USA

Le dépistage inclut l'EGA dans certains pays.

En fonction des différentes stratégies la performance du dépistage varie en fonction des pays.

L'objectif est d'élever la VPP pour la CF

Pays				Se	VPP	CF/CFSPID	% porteur
Danemark	DNA	EGA	TIR	92%	85%	7/1	1/20
Californie	DNA	EGA		92%	34%	0.65/1	1/25
Hollande	DNA	EGA	PAP	90%	63%	4/1	1/28
Pologne	DNA	EGA		100%	26%	1.2/1	1/15
France	DNA		TIR	95%	34%	9/1	1/16

Bergougnoux A, Lopez M, Girodon E. The Role of Extended *CFTR* Gene Sequencing in Newborn Screening for Cystic Fibrosis. Int J Neonatal Screen. 2020 Mar 21;6(1):23.

Quels variants signaler ?

Karen Raraigh Baltimore USA

Le but de l'EGA est d'augmenter la valeur prédictive positive

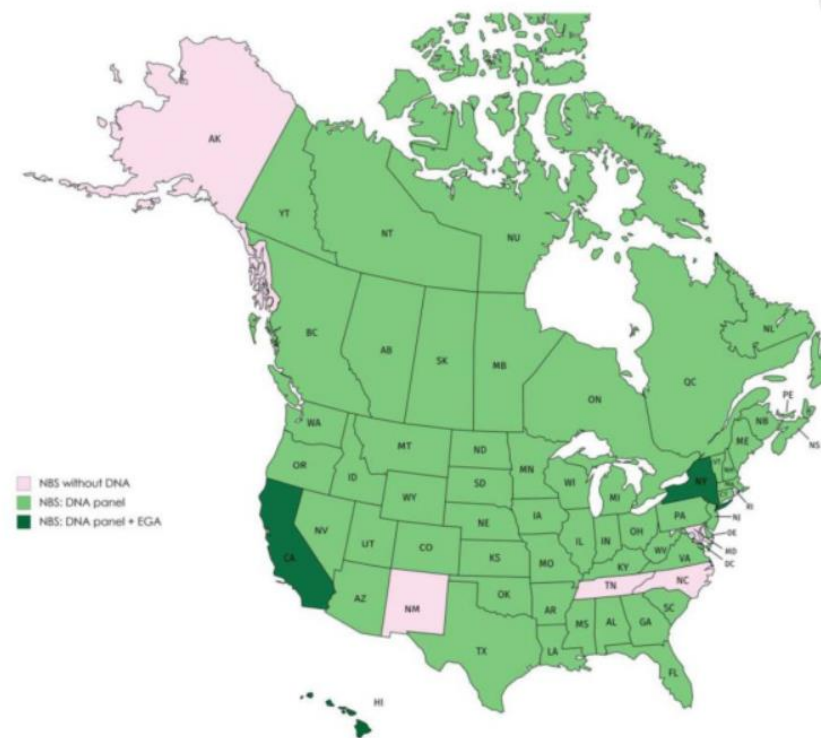
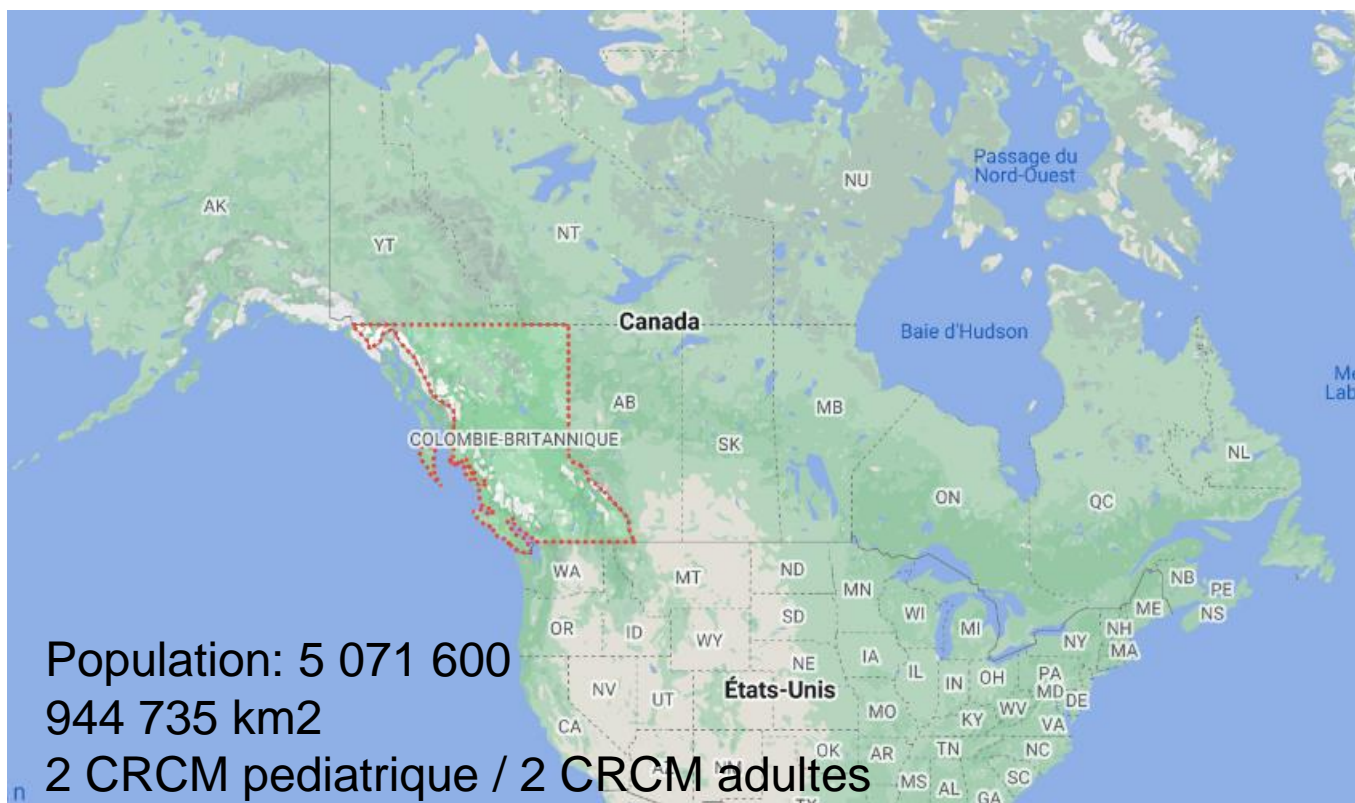
Il faut prendre en compte la valeur du seuil de la TIR, quel variant prendre en compte pour réaliser le test de la sueur

L'important est de sélectionner les variants identifiés.

Force	Mais
Forte VPP	
Diminue les faux positifs Diminue le nombre de tests de la sueur inutile	Devenir du suivi pour les VUS ou les VVCC Suivi des CFSPID

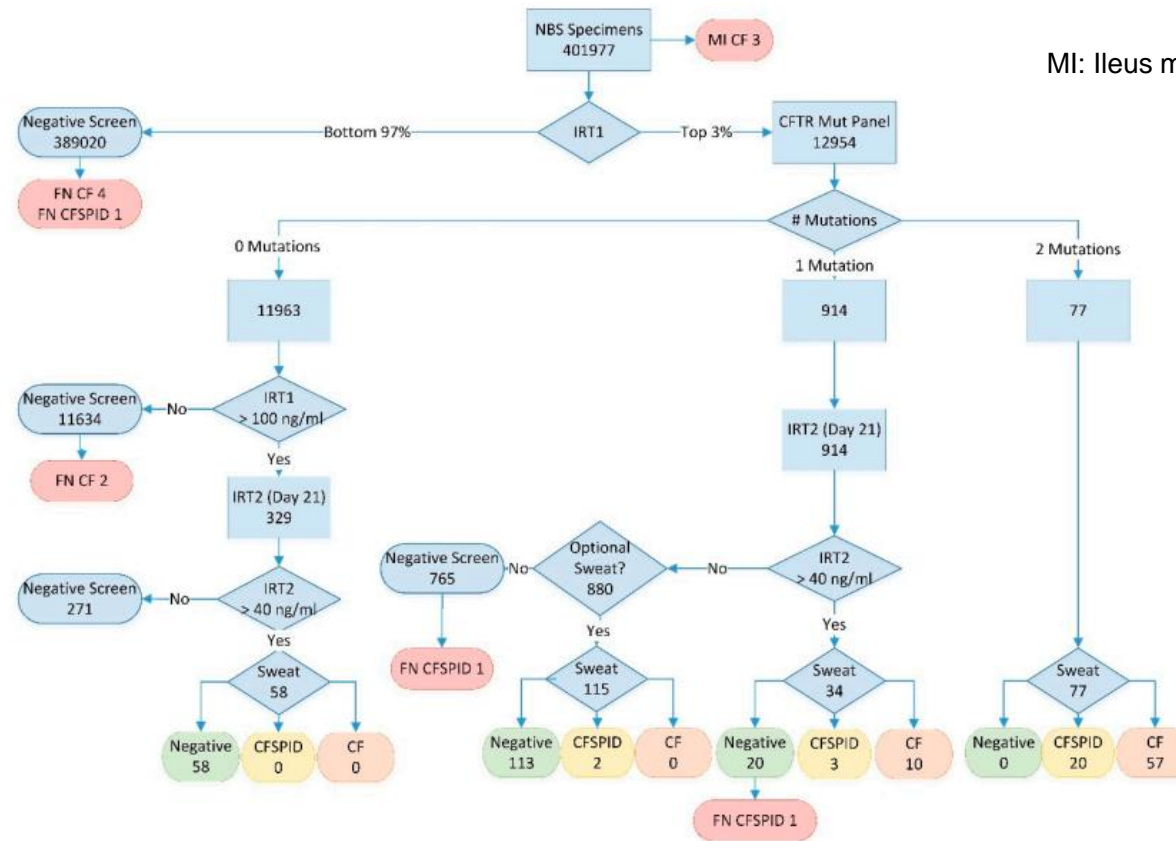
Experience de VANCOUVER

Mark Chilvers , Vancouver Canada



Experience de VANCOUVER

Mark Chilvers , Vancouver Canada



MI: Ileus meconial

Expérience 2007 – 2018

L’algorithme TIR-ADN-TIR, comprenant une nouvelle mesure de la TIR au 21e jour, a permis de réduire le nombre de tests de la sueur nécessaire sans affecter de manière significative la sensibilité de la détection des cas de CF.

Cet algorithme entraîne toutefois une légère augmentation du délai d’orientation vers un spécialiste pour les personnes présentant une seule mutation au test de l’ADN-IRT, mais l’âge global de la première visite chez le spécialiste est conforme aux lignes directrices américaines et européennes pour la détection de la fibrose kystique.

Sinclair G, McMahon V, Schellenberg A, Nelson TN, Chilvers M, Vallance H. Performance of a Three-Tier (IRT-DNA-IRT) Cystic Fibrosis Screening Algorithm in British Columbia. Int J Neonatal Screen. 2020 Jun 2;6(2):46.

Expérience de VANCOUVER

Mark Chilvers , Vancouver Canada

Exemple : DF508/ R117H 7T
Diagnostiquer comme CF SPID
TDS 36 mM
Elastase > 500, Radio normale

A 2 ans : exacerbation respiratoire à HI et SAMS ; antibiothérapie orale fréquente
LCI : 6.8 ; DDB cylindriques modérées
Accès au Kaftrio avec TDS post Kaftrio: 13mM

Actuellement l'intérêt clinique du dépistage extensif doit prendre en compte l'accès aux nouvelles thérapeutiques

Approche Hollandaise

Karin M de Winter- de Groot (Utrecht, Pays-Bas)

TIR /PAP/ADN /EGA

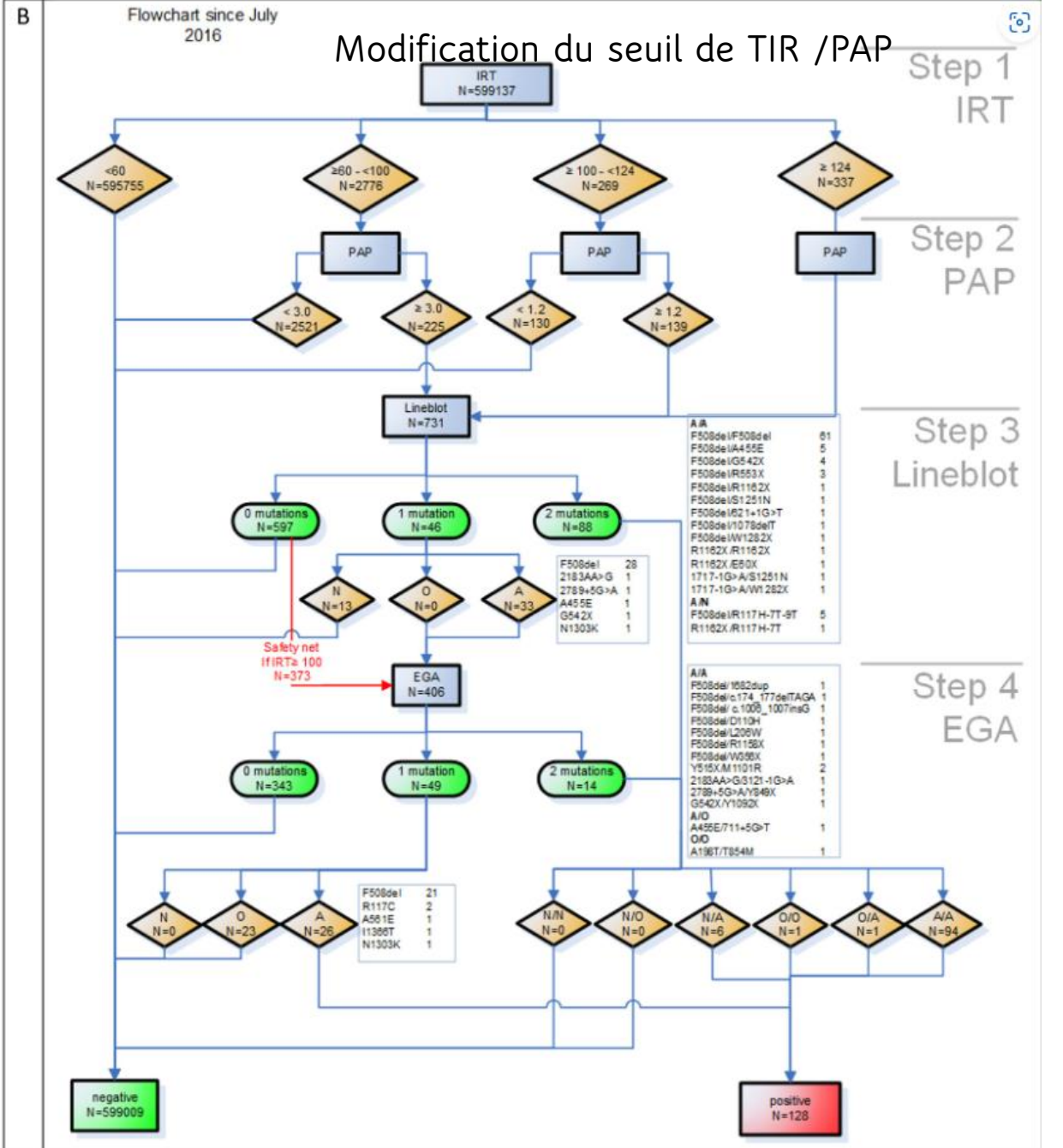
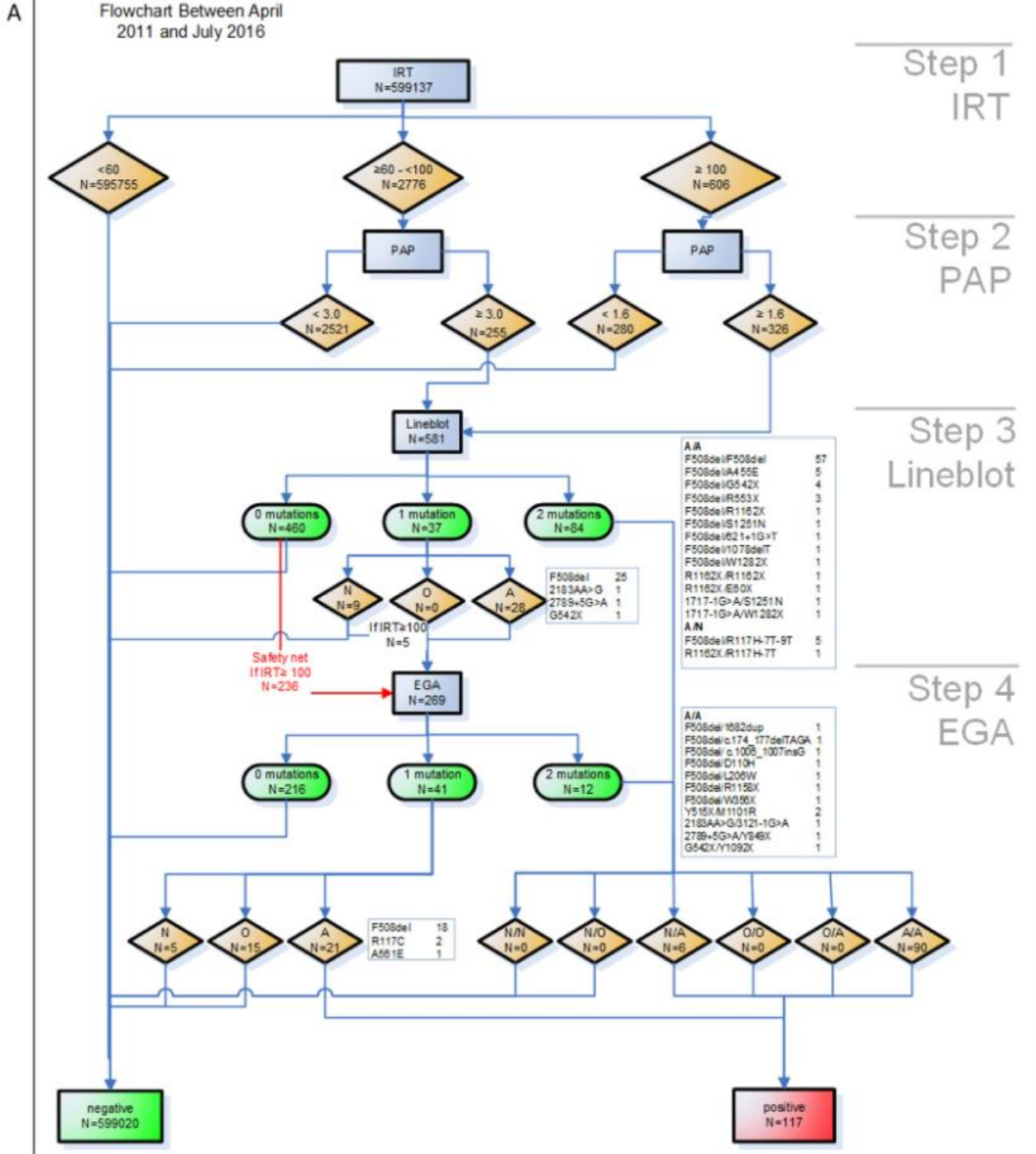
Ajout de la PAP dans le dépistage en 2011

Modification du screening aux étapes initiales du seuil TIR/PAP: dépistage R117H 7T/9T

Modification du protocole de NBS en Hollande en 2016 a permis d'obtenir un NBS plus performant avec une meilleure sensibilité et une VPP plus élevée

Les coûts sont légèrement plus élevés mais acceptable

Bouva MJ, Dankert-Roelse JE, van der Ploeg C, Verschoof-Puite RK, Zomer-van Ommen DD, Gille J, Jakobs BS, Heijnen M, de Winter-de Groot KM. Optimization of performance of Dutch newborn screening for cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2024 Jan;23(1):120-125.



Communication avec les familles

Jane Chudleigh (Londres, UK)

Importance d'évaluer l'impact psychologique lors de la transmission aux parents d'un résultat de dépistage néonatal positif (faux positifs)

Dans le cas de résultats incertains comme dans l'annonce diagnostique de CFSPID , la connaissance de la personne et sa capacité à répondre aux questions des parents est indispensable

Les parents considèrent qu'il est moins grave de diagnostiquer plus de CFSPID plutôt que de rater un diagnostic de CF

L'apport des nouvelles thérapeutiques doit maintenant rentrer en ligne de compte pour le diagnostic des formes d'évolutions incertaines, les faux positifs et bien évidemment les CF

Chudleigh J, Chinnery H. Psychological Impact of NBS for CF. Int J Neonatal Screen. 2020 Mar 30;6(2):27