

Epidémiologie des formes incertaines de mucoviscidose dans le contexte du DNN



Anne Munck, Michel Roussey, Dominique Delmas

contact@afdphe.org



CRCM, hôpital Robert Debré, Université Paris 7



Le DNN est un processus complexe

➤ Etapes successives

- Screening initial pour repérer les NN suspects
- Diagnostiquer les vrais cas
- Prise en charge pré-symptomatique, traitement curatif et suivi
- Traquer les faux-négatifs du DNN

➤ Beaucoup d'intervenants clés

Maternités, laboratoires, infirmières a domicile dans certains pays, structures de DNN régionales ou nationales, CRCM, médecins de proximité, et familles.



“Il n’ existe pas de protocole universel de DNN pour la mucoviscidose qui puisse répondre aux exigences hétérogènes des différentes régions du monde (diversité des populations, situation économique etc” *Castellani C Curr Opin Pulm Med 2010*

Des stratégies sont mises en place pour améliorer la valeur prédictive positive (VPP)*, la sensibilité** et limiter deux effets négatifs du DNN: la détection des porteurs sains et les formes incertaines de mucoviscidose

1. Algorithme qui colle le mieux aux EU CF standard of care

Smyth AR JCF 2014

2. Considérer l’étude récente EU *Barben J JCF 2016*

VPP**: nombre de nourrissons avec un vrai test de DNN positif divisé par le nombre total de test DNN positifs. *sensibilité** : nombre de vrais test de DNN positifs en pourcentage de la population totale mucoviscidose (vrais positifs + faux négatifs)

1.

European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best
Practice guidelines

J Cyst Fibros 2014

Alan R. Smyth ^{a,*}, Scott C. Bell ^{b,c}, Snezana Bojcin ^{d,v}, Mandy Bryon ^e, Alistair Duff ^f,
Patrick Flume ^g, Nataliya Kashirskaya ^h, Anne Munck ^{i,j}, Felix Ratjen ^{k,l},
Sarah Jane Schwarzenberg ^m, Isabelle Sermet-Gaudelus ^{n,o,p}, Kevin W. Southern ^q,
Giovanni Taccetti ^{r,s}, Gerald Ullrich ^t, Sue Wolfe ^u

Acceptable number of repeat test required for inadequate dried blood samples should be <0.5%.

Programmes should aim for a minimum positive predictive value of 0.3 (PPV is the number of infants with a true positive NBS test divided by the total number of positive NBS tests).

Programmes should aim for a minimum sensitivity of 95%. Sensitivity is the number of true positive NBS results as a percentage of the total CF population (true positive and false negatives). Mechanisms should be in place for the collection of reliable long-term false negative data.

2. ➤ Optimiser les seuils de TIR (fixe ou flottant) pour maximiser la VPP et la sensibilité

Les cas de faux-négatifs liés à une TIR sous le seuil se voient dans les deux cas (fixe/flottant).

➤ Mutations CFTR

Le panel des mutations repose sur l'analyse préliminaire du spectre des mutations de la population locale en visant > 80 % de CF causing mutations détectées.



Impact sur le rapport CF: CFSPID

Fr 7:1

Poland 1.2:1

California 1:3

➤ Autres marqueurs biologiques

TIR/TIR; TIR/ Pancreatitis Associated Protein (PAP); IRT/PAP/CFTR mutations

BOÎTE À OUTILS



➤ Le test de la sueur est le “gold standard”
« Outil qui permet la distinction la plus fiable, la plus pratique pour le diagnostic » De Boeck C Thorax 2006; Roseinstein BJJ Ped 1998

➤ Génotype CFTR2

In collaboration with:

Enter first variant Second variant (optional) [Site Use Tips](#) [Resources](#) [Variant List History](#) [CFTR](#)

1	List of current CFTR2 variants
2	Date: 17 March 2017
3	Number of patients in CFTR2: 88,664
4	Number of variants annotated: 322
5	CF-causing: 281
6	Varying clinical consequence: 21
7	Non CF-causing: 12
8	Unknown significance: 8
9	CFTR reference transcript: NM_000492.3

UMD CFTR France

Il est recommandé que les mutations du panel soit de pathogénicité prouvée afin de limiter le nombre de porteurs sains et de CFSPID.

➤ La fonction CFTR

Nouvelles techniques mesurant le flux ionique trans-épithélial/le voltage qui en résulte au niveau de la surface muqueuse; ce test peut être réalisé sur l'épithélium nasal ou intestinal (NPD, ICM) et d'aider à résoudre le dilemme diagnostique pour des cas atypiques en confirmant ou en éliminant une dysfonction CFTR

Définition de CRMS/CFSPID/harmonisée

SUPPLEMENT

www.jpeds.com • THE JOURNAL OF PEDIATRICS

2008

Cystic Fibrosis Foundation Practice Guidelines for the Management of Infants with Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Metabolic Syndrome during the First Two Years of Life and Beyond

Drucy Borowitz, MD, Richard B. Parad, MD, MPH, Jack K. Sharp, MD, CM, Kathryn A. Sabadosa, MPH, Karen A. Robinson, PhD, Michael J. Rock, MD, Philip M. Farrell, MD, PhD, Marci K. Sontag, PhD, Margaret Rosenfeld, MD, MPH, Stephanie D. Davis, MD, Bruce C. Marshall, MD, and Frank J. Accurso, MD

Nourrissons bien portants avec une TIR élevée et soit (1) SC intermédiaire* à deux occasions et moins de 2 CF-causing mutations; ou (2) un SC normal et 2 CFTR mutations, dont au plus 1 connue CF-causing.

*<6m: 30-59mmol/L; ≥6m 40-59 mmol/L)



ELSEVIER

Journal of Cystic Fibrosis xx (2015) xxx–xxx

2015

Journal of
**Cystic
Fibrosis**

www.elsevier.com/locate/jcf

Original Article

Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening

A. Munck^{a,b}, S.J. Mayell^c, V. Winters^d, A. Shawcross^c, N. Derichs^e, R. Parad^{f,g}, J. Barben^h, K.W. Southern^{c,d,*}

Nourrissons asymptomatiques avec une TIR élevée et soit Groupe A avec SC normal (<30mmol/L) et 2 CFTR mutations, dont au moins une avec un impact phénotypique pas démontré; soit Groupe B avec un SC intermédiaire (30-59mmol/L) et 1 ou 0 mutation CFTR.



2017

Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Metabolic Syndrome and Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis

Clement L. Ren, MD¹, Drucy S. Borowitz, MD², Tanja Gonska, MD³, Michelle S. Howenstine, MD¹, Hara Levy, MD⁴, John Massie, MBBS, FRACP, PhD⁵, Carlos Milla, MD⁶, Anne Munck, MD⁷, and Kevin W. Southern, MBChB, PhD⁸

Différences mineures entre les 2 définitions CRMS/CFSPID

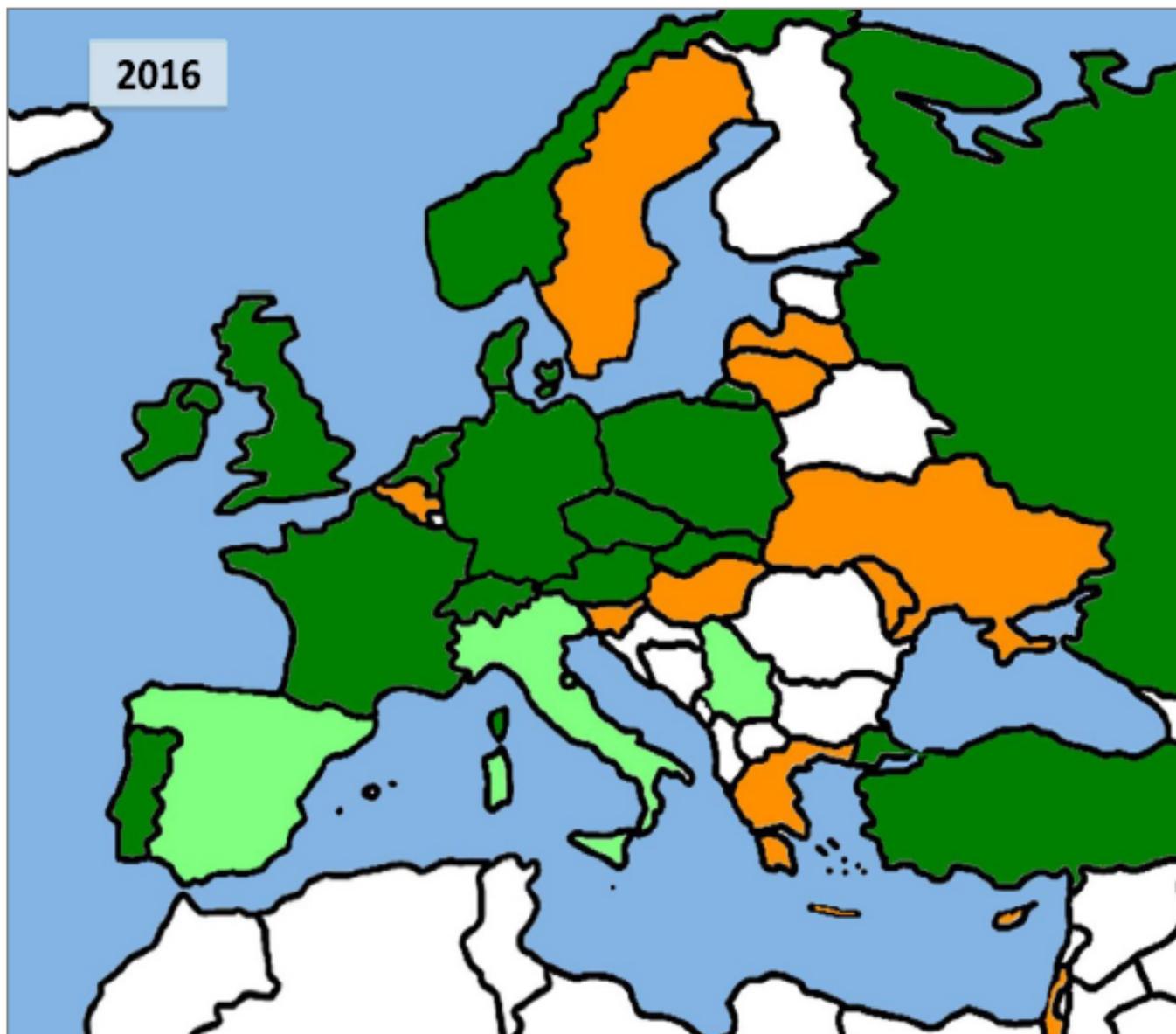
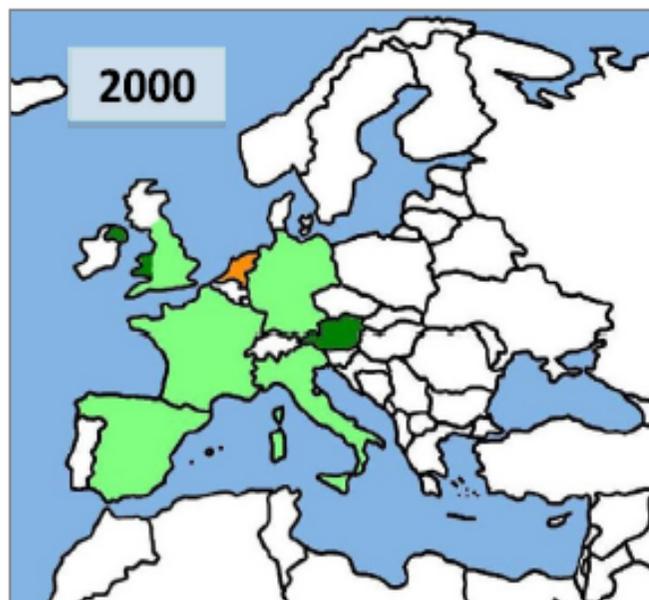
Nourrissons vont être désignés CRMS/CFSPID si ils ont un dépistage CF positif plus: (1) SC <30mmol/L et 2 *CFTR* mutations avec 0-1 CF-causing *CFTR* mutations; ou (2) SC 30-59mmol/L et < 2CF-causing *CFTR* mutations.

Un seul seuil de SC intermédiaire quelque soit l'âge: 30-59mmol/L

Etudes récentes sur CRMS/CFSPID

	Ren et al ⁶	Levy et al ⁷	Kharrazi et al ¹⁰	Groves et al ¹¹	Ooi et al ⁸
Study design	Prospective cohort	Prospective cross-sectional	Prospective cohort	Retrospective case control	Prospective case control
Location	US	Wisconsin	California	Australia	Multinational
Duration of follow-up (y)	1	20+	5	14*	3
CF	1540	300	373	225 [‡]	3101
CRMS	309	57	553	29 [§]	82
CF:CRMS	5:1	5.2:1	0.67:1	7.8:1	1.8:1
CRMS→CF	N/A	N/A	20	14*	9 [†]
CRMS→CF %	N/A	N/A	3.7%	48% (38%)	10.9%
Increased sweat chloride ≥60 mmol/L	N/A	Initial <30, n = 14 (27%) Initial 31-59, n = 38 (73%)	22 (3.2%)	4 (14%)	3 (33%)
<i>P aeruginosa</i> %	10.7%	39%	N/A	78.6%	14.6%
<i>S maltophilia</i> %	9.4%	N/A	N/A	N/A	4.9%
Pancreatic insufficiency	14 (4.5%)	0	3	4 (13.8%)	0
F508del/R117H	26.1%	36/57 (63%)**	N/A	4 (28.5%)	19.5%

Dissémination du DNN en Europe



Original Article

The expansion and performance of national newborn screening programmes for cystic fibrosis in Europe

Jürg Barben ^{a,*}, Carlo Castellani ^b, Jeannette Dankert-Roelse ^c, Silvia Gartner ^d, Nataliya Kashirskaya ^e, Barry Linnane ^f, Sarah Mayell ^g, Anne Munck ^h, Dorota Sands ⁱ, Olaf Sommerburg ^{j,k}, Simon Pybus ^l, Victoria Winters ^l, Kevin W Southern ^l

	Northern Ireland	Wales	Austria	France	Scotland	England	Slovakia	Czech Republic	Poland	Ireland	Nether-lands	Switzer-land	Norway
Population (millions)	1.8	3.1	8.2	66.3	5.3	54.3	5.4	10.5	38.5	4.6	16.8	8.2	5.2
Birth per year	24,000	34,000	77,000	828,000	56,000	666,000	55,000	110,000	375,000	68,000	175,000	86,000	60,000
Number of babies with IRT-1 > cut off	120 (0.50%)	170 (0.53%)	500 (0.60%)	3141 (0.39%)	405 (0.72%)	3842 (0.57%)	848 (1.54%)	942 (0.90%)	2558 (0.60%)	670 (1%)	1004 (0.56%)	524 (0.61%)	491 (0.8%)
Number of babies with positive NBS result (referred for sweat test)	16	27	130	409	24	255	181	98	291	72	31	108	16
CF diagnosis	4	9	25	139	18	157	5	15	66	32	21	34	10
CFSPID	0	0	1	17	NA	15	0	2	55	1	2	2	4
Carriers	15	18	NA	190	17	139	NA	80	170	40	6	46	58
PPV													
CF diagnosis only	25%	30%	20%	34%	75%	67%	3%	15%	23%	44%	68%	31%	63%
CF & CFSPID	25%	30%	19%	38%	75%	73%	3%	17%	42%	46%	74%	33%	88%
Ratio CF:CFSPID	0	0	25:1	8:1	NA	10.5:1	0	7.5:1	1.2:1	32:1	10:1	17:1	2.5:1



Population

avec La Réunion, Guadeloupe, Martinique, Guyane

	2002-2014	2003- 2004*	2005-2014**	p-value
NB screened	10,046,581	1,928,969	8,117,612	
PPV [95%CI]	0.26 [0.25;0.27]	0.16 [0.15;0.18]	0.31 [0.30;0.32]	<0.0001
Incidence[95%CI]	1/4913 [1/5135;1/4709]	1/4374 [1/4824;1/4001]	1/5061 [1/5321;1/4825]	NS
Diagnosis confirmed Ratio CF/CFSPID ⁺	2045 6.3/1	441 6.1/1	1604 6.3/1	NS
Sensitivity [95%CI]	0.946 [0.936;0.956]	0.946 [0.926;0.967]	0.945 [0.934;0.957]	NS
-CF	0.950 [0.939;0.960]	0.952 [0.931;0.973]	0.949 [0.937;0.961]	NS
-CFSPID ⁺	0.923 [0.892;0.954]	0.912 [0.844;0.979]	0.926 [0.891;0.961]	NS

*IRT d3≥60µg/L; IRT d21≥30µg/L

** IRT d3≥65µg/L; IRT d21≥40µg/L; IRT d21 if no CFTR analysis or 0 mut + d3≥100µg/l

+CFSPID: infants with 2 CFTR gene mutations, one of which has unclear significance and a ST chloride value<30 mmol/l. Infants with an intermediate ST (SC: 30-59mmol/l) and 0 or 1 CFTR mutation. Munck A JCF 2015



Kit de mutation CFTR et DNN : p.Arg117His ?

- La détection de nourrissons ayant au moins une mutation non-CF causing (e.g p.Arg117His) est un des aspect négatif le plus critiquable de l'analyse génétique car la plupart de ces individus vont rester asymptomatiques.
- La variabilité phénotypique est principalement liée à la présence de variant de l' intron 8 polypirimidine :T5 or T7 en *cis* avec la p.Arg117His.
Des symptômes pulmonaires ont été rapportés chez quelques patients associant une mutation sévère /p.Arg117His T7

Lording A J Cyst Fibros 2006; O'Sullivan BP Pediatrics 2006

- La pénétrance pour une forme classique de mucoviscidose est très faible (0.03%): la mutation p.Arg117His;T7 ne devrait plus être considérée comme CF-causing chez les NN asymptomatiques.

Thauvin-Robinet CJ Med Genet 2009

Caractéristiques de la cohorte dépistée positive avec au moins une mutation p.Arg117His (2002-2012, 8 420 082 NN)

Mutation CF 30 kit	p.Arg117His alone	p.Arg117His/ Other	p.Arg117His/ p.Arg117His
Number	365*	130	12*
ST Negative	365 (100%)	62 (48%) [°]	12 (100%)*
Intermediate	0	59 (45%) [°]	0
Positive	0	9 (7%) [°]	0
Intron 8 polyT5	-	0	0
Symptomatic	0	12**	0
Labelling	carrier	CFSPID [°]	CFSPID [°]

**7 signes respiratoires et 5 digestifs, 9/12 ST ≥ 30 mmol/L; [°]CFSPID

Analyse du processus de retrait

a. Le retrait de la mutation p.Arg117His

130 nourrissons hétérozygotes composites auraient un TS

62: avec un TS normal seraient des porteurs sains

68: TS ≥ 30 mmol/l auraient une étude exhaustive du gène CFTR avec la p.Arg117His faisant partie du panel.

b. Cas non identifiés par le DNN avec une mutation R117H

Age au dg	Fratrie	s resp	ST mmol/L	polyT/other	PS	TIR µg/L
1.8 y		+	45	T5/F508	Yes	45
6.2 y	+		60	T7/F508	Yes	54
7.4 y	+	+	39	T7/Y122X	Yes	51
2.1 y	+		80	T7/R553X	Yes	25
DPN	DPN		-	T7/F508	Yes	52
7.5 y	+		103	T7/R553X	Yes	26

c. Questionnaire envoyé aux 37 CRCM: 61% en faveur du retrait

d. Faisabilité confirmée par Elucigine : délai 9-12 mois.

e. AFDPHE: validation du retrait p.Arg117His Fev2014

01/01/2015

Pour les dépistés positifs avec 1/0 mutation *CFTR* et un TS ≥ 30 mmol/L, la recherche d'autres mutations est nécessaire et la mutation p.Arg117His fait partie de ce panel.



Données 2015: CF/CFSPID ratio 9/1

SFM 31/03/2017 Paris



Quelle est la prise en charge optimale des CRMS/CFSPID?

J Cystic Fibros 2009

European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening

Carlo Castellani ^{a,*}, Kevin W. Southern ^b, Keith Brownlee ^c, Jeannette Dankert Roelse ^d, Alistair Duff ^c, Michael Farrell ^e, Anil Mehta ^f, Anne Munck ^g, Rodney Pollitt ^h, Isabelle Sermet-Gaudelus ⁱ, Bridget Wilcken ^j, Manfred Ballmann ^k, Carlo Corbetta ^l, Isabelle de Monestrol ^m, Philip Farrell ⁿ, Maria Feilcke ^o, Claude Férec ^p, Silvia Gartner ^q, Kevin Gaskin ^r, Jutta Hammermann ^s, Nataliya Kashirskaya ^t, Gerard Loeber ^u, Milan Macek Jr. ^v, Gita Mehta ^w, Andreas Reiman ^x, Paolo Rizzotti ^y, Alec Sammon ^z, Dorota Sands ^{aa}, Alan Smyth ^{ab}, Olaf Sommerburg ^{ac}, Toni Torresani ^{ad}, Georges Travert ^{ae}, Annette Vernooij ^{af}, Stuart Elborn ^{ag}

Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening

J Cystic Fibros 2016

A. Munck ^{a,b}, S.J. Mayell ^c, V. Winters ^d, A. Shawcross ^e, N. Derichs ^e, R. Parad ^{f,g}, J. Barben ^h, K.W. Southern ^{c,d,*}

Management of infants whose diagnosis is inconclusive at neonatal screening for cystic fibrosis.

I. Sermet-Gaudelus, J. Brouard, MP Audrezet, L Ciuderc Kohen, L Weiss, S Vrielynck, C Llerena, M Le Bourgeois, E. Deneuille, N. Remus, T Nguyen-Khao, C Raynal, M. Roussey, E. Girodon. **Arch Pediatr 2017**



Classification des phénotypes intermédiaires est un processus en cours depuis les années 2000, régulièrement mis à jour.

- ✓ Il est très important de classer les phénotypes intermédiaires
- ✓ Les outils et la collaboration étroite avec les groupes de travail EU et US a permis l'élaboration de définitions et d'algorithmes
- ✓ Des efforts importants sont développés pour établir des critères diagnostic harmonisés pour les individus ayant un phénotype intermédiaire
- ✓ Les algorithmes de diagnostic ne doivent être considérés comme des dogmes

En France nous allons passer à TIR/PAP/CFTR mutations suite aux recommandations de l' HAS