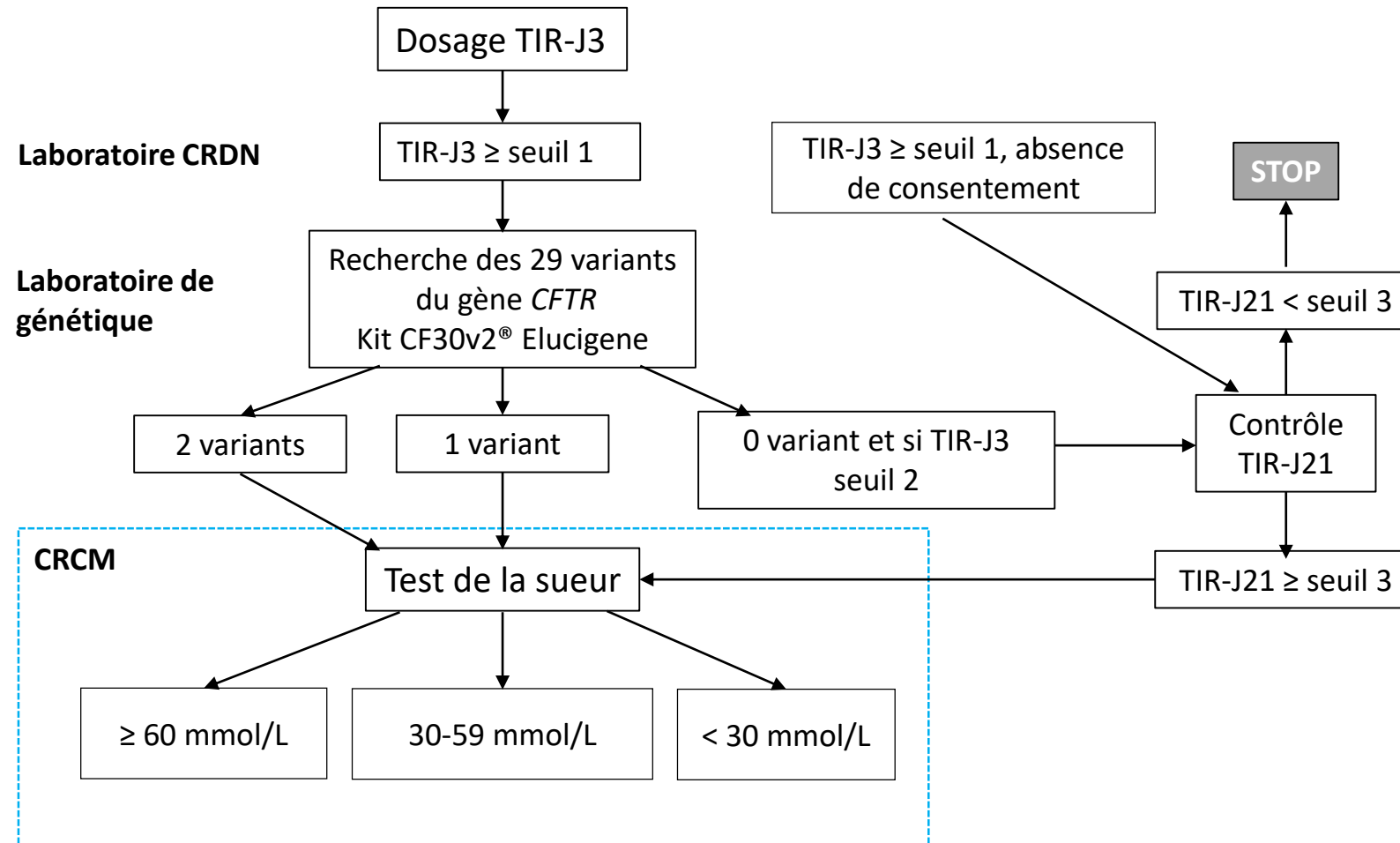


Les données génétiques de la cohorte des enfants au Diagnostic non conclus au DNN

Caroline Raynal

L'algorithme de dépistage



1. Munck A, *et al.* [Newborn screening for cystic fibrosis in France]. *Med Sci (Paris)*. 2021;37(5):491-499.
2. Sermet-Gaudelus I, *et al.* Guidelines for the clinical management and follow-up of infants with inconclusive cystic fibrosis diagnosis through newborn screening. *Arch Pediatr*. 2017;24:e1-e14.
3. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). diagnostic et prise en charge des affections liées ou associées à CFTR. Novembre 2021.

Les données disponibles

2002-2017  Association Française
pour le Dépistage
et la Prévention
des Handicaps de l'Enfant

2517 nouveau-nés dépistés : 2 variants *CFTR* et/ou TS anormal)

2019-2023  PROGRAMME NATIONAL
DE DÉPISTAGE NÉONATAL
Centre national de coordination

593 nouveau-nés dépistés : 2 variants *CFTR* et/ou TS anormal)

Données manquantes pour l'année 2018, données 2019 incomplètes

Classification des variants

MP. Audrézet, E. Girodon-Boulandet, A. Bergougnoux, C. Raynal

CFTR-France 

- Associé à la mucoviscidose : CF, CF probable
- Large spectre phénotypique (mucoviscidose et AL-CFTR) : VCC, VCC forte pénétrance CF
- Associés aux AL-CFTR : CFTR-RD, CFTR-RD probable, CFTR-RD pénétrance faible
- Spectre phénotypique indéterminé : Disease-causing
- Bénins (sans impact pathogène) : non disease-causing
- Signification clinique incertaine (pathogénicité indéterminée) : VUS, VUS non-CF

Classification des nouveau-nés :

Mucoviscidose : 2 variants CF
et/ou TS ≥ 60 mmol/L

Diagnostic non conclus « DgNC » :

(1) un TS entre 30 et 59 mmol/L et au plus
un variant CF ;

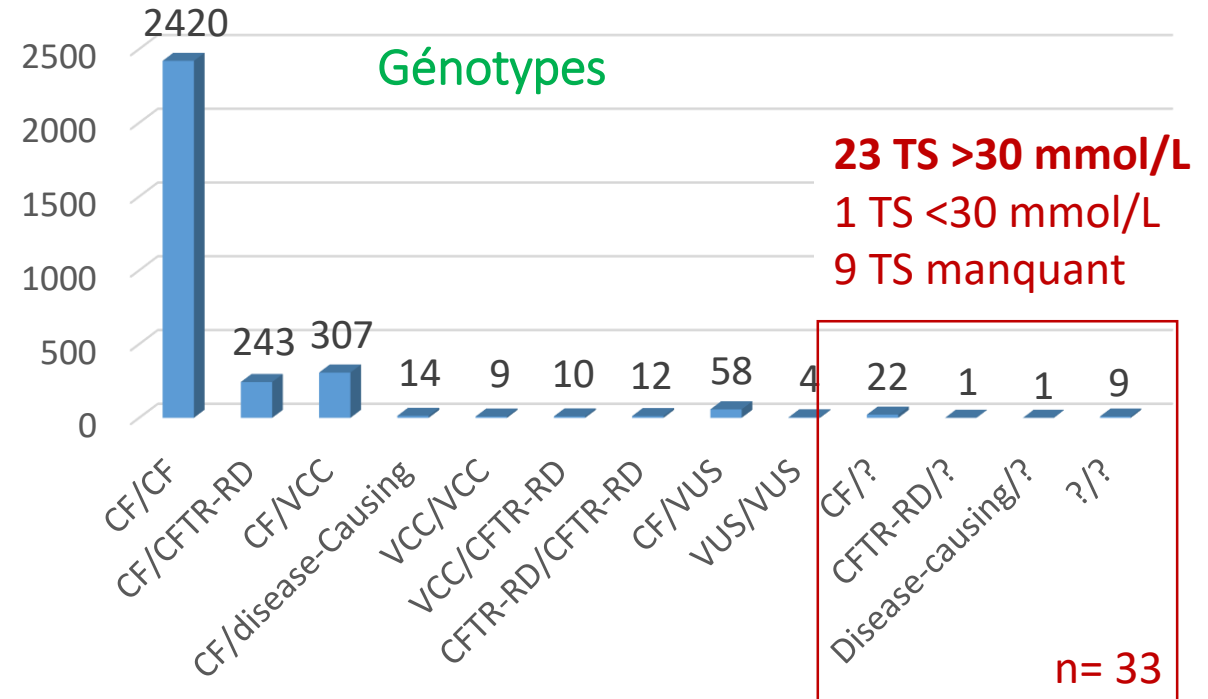
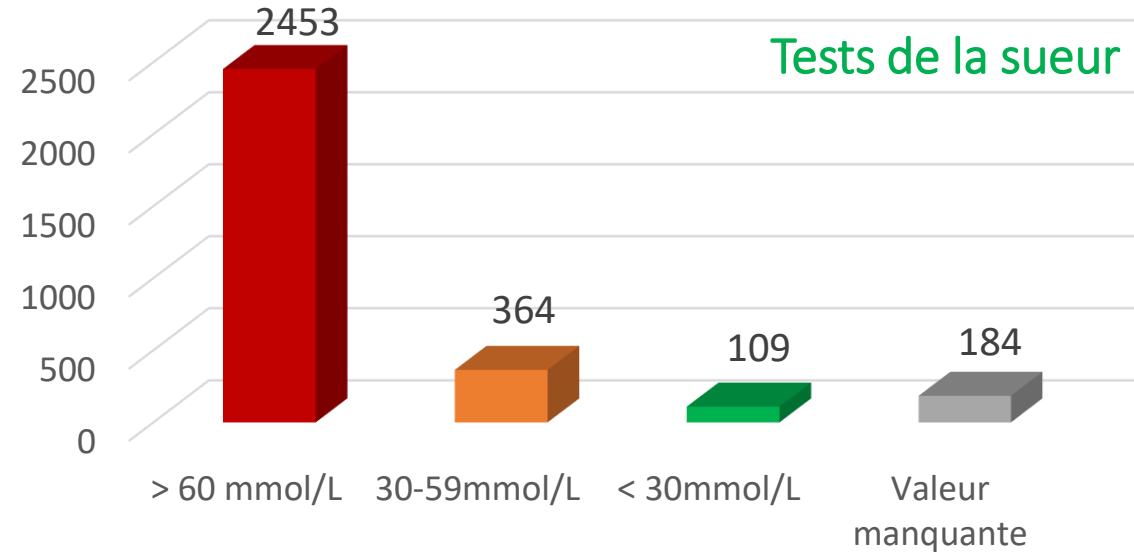
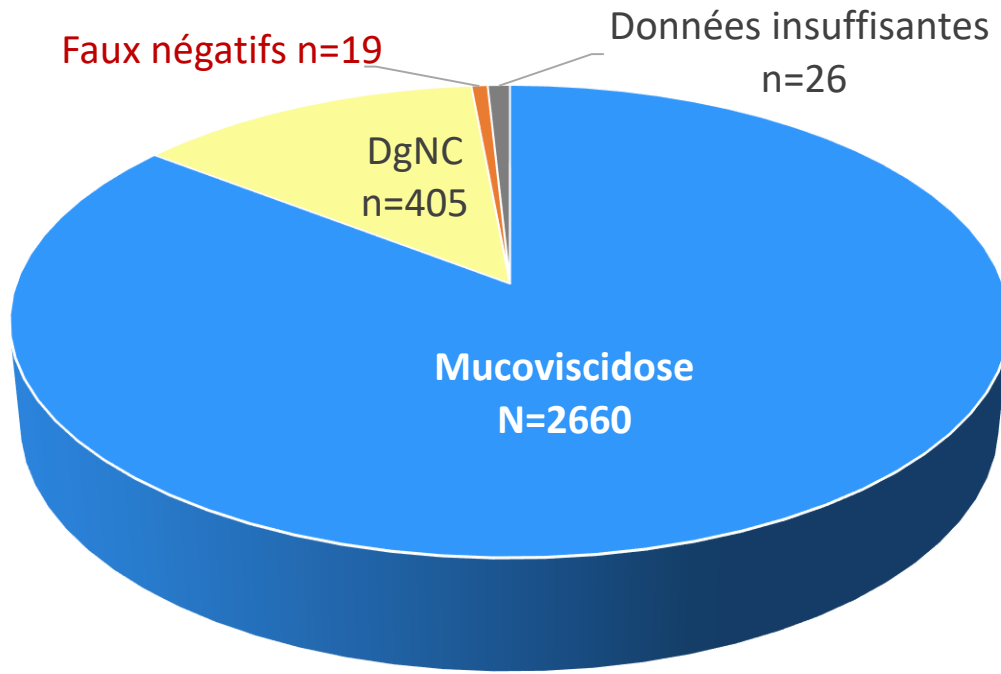
ou

(2) un TS inférieur à 30 mmol/L et 2 variants
du gène *CFTR*, dont au moins un est de
pathogénicité indéterminée.

La cohorte totale

3110 enfants dépistés (2002-2023)

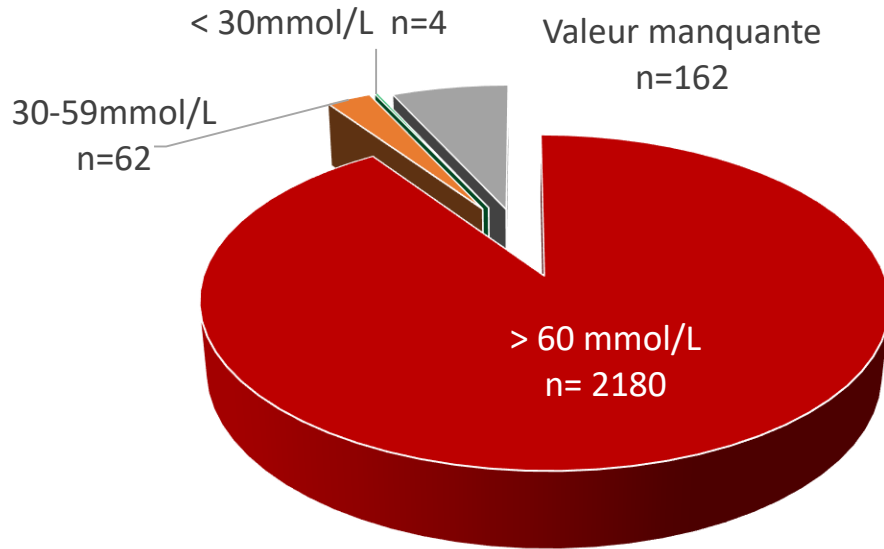
Diagnostic retenu



La cohorte de nouveau-nés « CF »

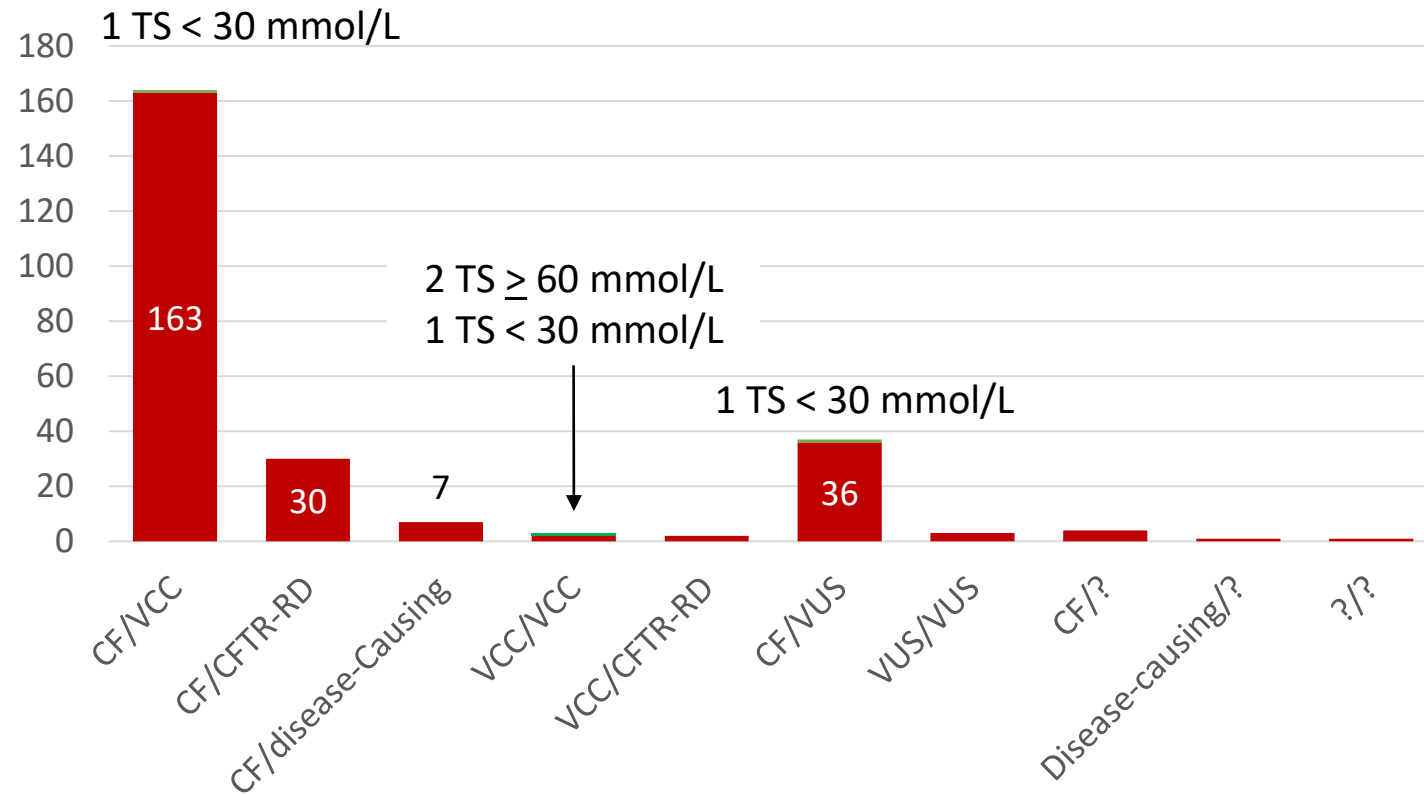
2660 enfants dépistés (2002-2023) : répartition des tests de la sueur par groupe de génotype

Génotype : CF/CF



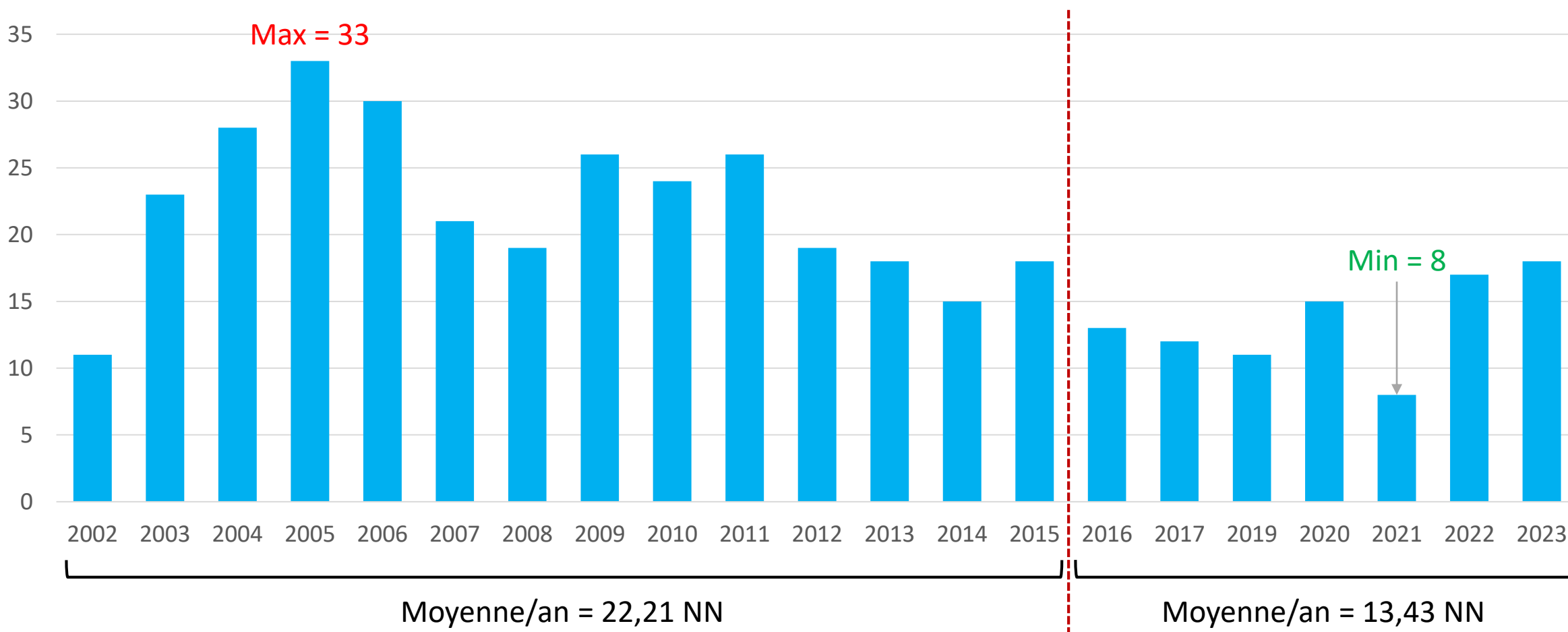
- < 30 mmol/L
- 30-59 mmol/L
- > 60 mmol/L
- Donnée manquante

Autres génotypes



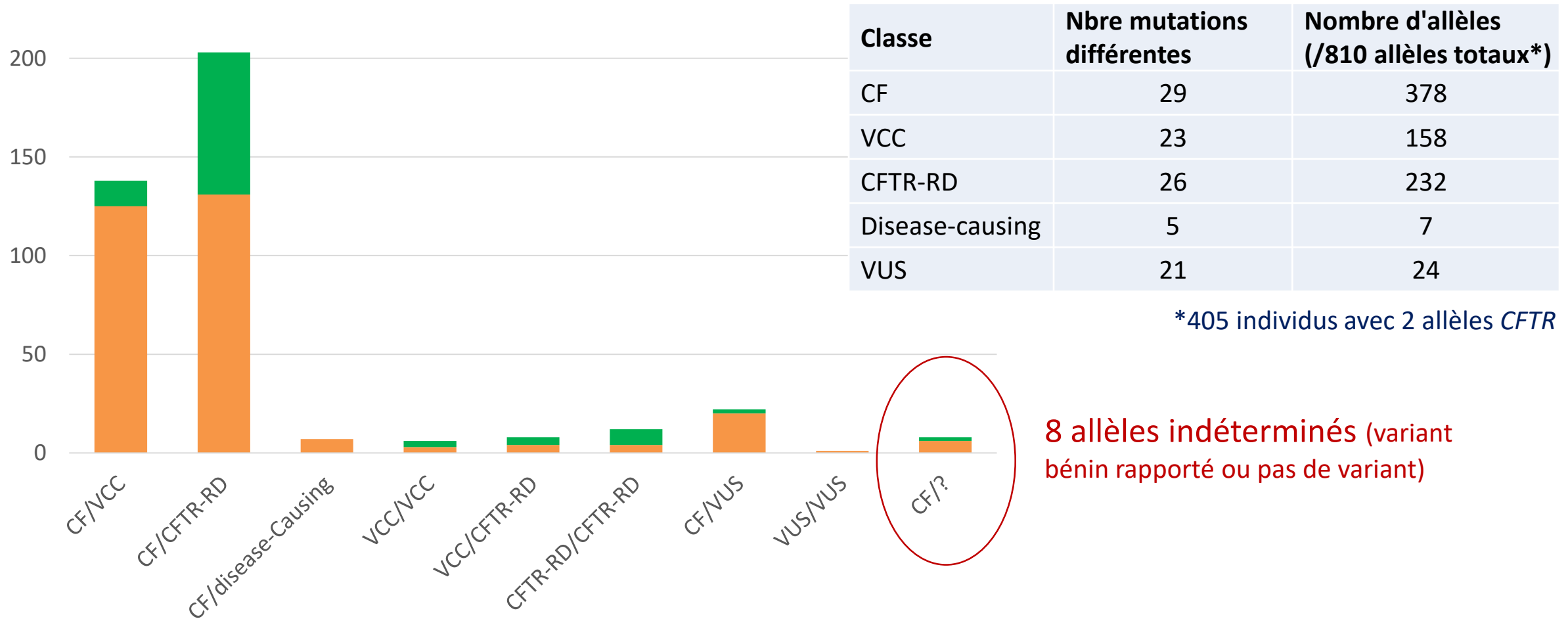
La cohorte de nouveau-nés « DgNC »

405 enfants (2002-2023) : répartition du nombre détecté par année de naissance



La cohorte de nouveau-nés « DgNC »

405 enfants (2002-2023) : répartition des tests de la sueur par groupe de génotype



Les variants identifiés chez les nouveau-nés DgNC

Mutation	Nombre d'allèles	Classe
F508del	298	CF
R117H	172	CFTR-RD
L206W	40	VCC
3849+10kbC>T	20	VCC - forte pénétrance CF
R347H	20	VCC
G542X	16	CF
TG12T5	16	CFTR-RD
D1152H	14	VCC
2789+5G>A	7	VCC - forte pénétrance CF
N1303K	7	CF
R74W;V201M;D1270N	7	CFTR-RD
S945L	7	VCC
R117C	7	VCC
TG13T5	6	VCC - faible pénétrance CF
L997F	6	CFTR-RD
D110H	6	VCC
1717-1G>A	5	CF
G551D	5	CF
3272-26A>G	5	VCC
24 mutations CF	47	
13 mutations VCC	26	
5 mutations Disease-causing	7	
22 mutations CFTR-RD	31	
21 VUS	24	

Avant 2016 : 161 allèles

Après 2016 : 11 allèles



Non « rattrapés » par le test de la sueur

vs groupe « CF » : 12 NN F508del/R117H

Classés sur TS > 60 mmol/L

Tous âgés de plus de 10 ans (DDN ≤ 2014)

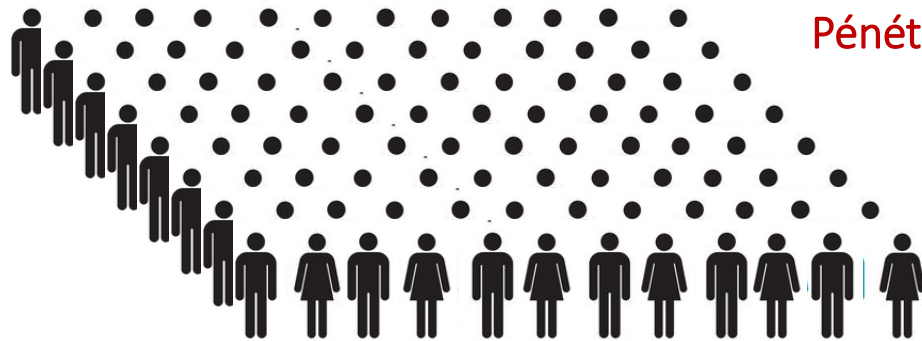
=> recueil de données cliniques pour réévaluer leur diagnostic?

La notion de pénétrance d'un phénotype /génotype

Pénétrance = $\frac{\text{Nb. patients porteurs d'un génotype et qui expriment un phénotype}}{\text{Nb. Total d'individus porteurs du génotype}}$

Génotype : F508del/F508del

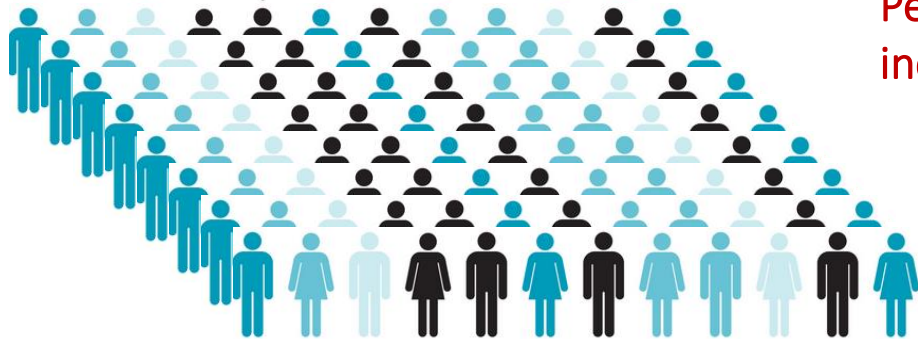
Phénotype : Mucoviscidose



Pénétrance de la mucoviscidose = 100%

Génotype : F508del/D1152H

Phénotype : Cystic fibrosis



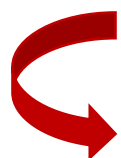
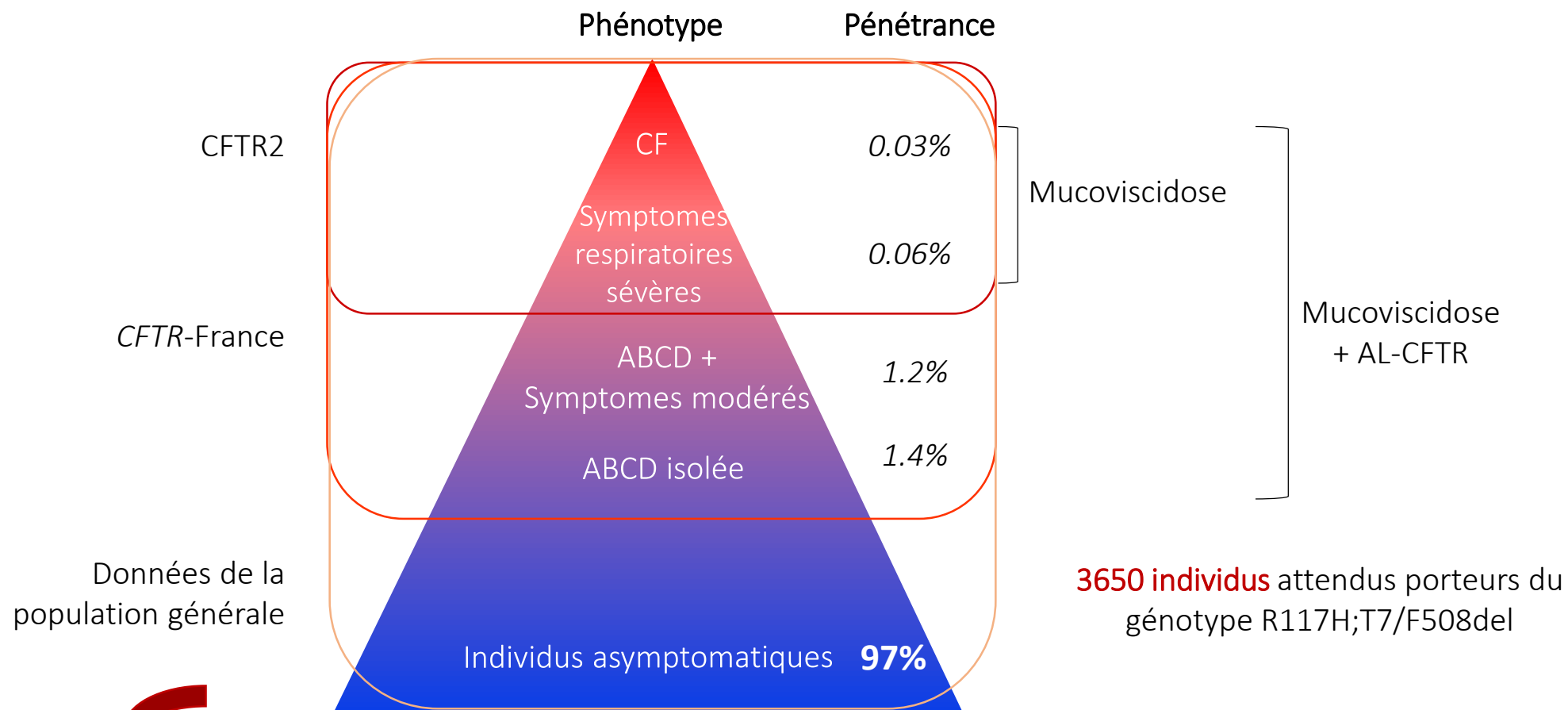
Pénétrance de la mucoviscidose
incomplète

Expressivité variable

Risque de développer des
symptômes ↗ avec l'âge

Exemple de la mutation R117H;T7

Thauvin et al., 2009 : Rapporter le phénotype de tous les individus porteurs du génotype R117H;T7/F508del



R117H;T7 reclassé CFTR-RD à faible pénétrance

Sorti de la liste des mutations du DNN et conséquences pour le conseil génétique (DPN, dépistage en cascade des apparentés)

- ❖ Suivi des enfants au moins jusqu'à 6 ans : mettre à jour les données cliniques pour affiner la corrélation génotype/phénotype
- ❖ Explorations biologiques (tests fonctionnels *in vivo* ou *ex vivo*) pour prédire le risque d'évolution vers la mucoviscidose ou une AL-CFTR chez ces enfants ?
Actuellement pas de marqueur validé...



- ❖ Recueil des diagnostics non conclus
- ❖ Projet « Errance »

Pr Isabelle Sermet

Diagnostic non conclu de la MV

Groupe d'experts :

3 généticiens moléculaires : Emmanuelle Girodon-Boulandet (Paris), Caroline Raynal (Montpellier), Marie-Pierre Audrezet (Brest) ;

2 biologistes de centre de dépistage néonatal : Thao Nguyen-Khoa (Paris), David Guénet (Caen) ;

6 cliniciens de la SFM : Isabelle Sermet-Gaudelus (Paris), Anne-Sophie Bonnel (Paris), Laure Couderc (Rouen), Philippe Reix (Lyon), Katia Bessaci (Reims), Aurore Blondé (Nancy)

2 membres de la SFDN : Anne Munck (Paris), Frederic Huet (Dijon).

La procédure mise en place est communiquée aux différents CRMR, CRCM par la SFM en lien avec la Filière de santé maladies rares Muco-CFTR, et aux CDDN par le CNCDN du CHU de Tours.

-Les cas non conclus, à adresser au groupe d'expert sont définis comme suit :

Test de la sueur compris entre 30-59 mmol/L Cl⁻ quelles que soient le nombre de mutations présentes

Test de la sueur < 30 mmol/L Cl⁻ associé à la présence de 2 mutations

Test de la sueur < 30 mmol/L Cl⁻ et une situation clinique hautement évocatrice dans les 3 premiers mois de vie en particulier :

« Evaluation du devenir des patients non conclus après dépistage néonatal de la mucoviscidose pour repérer les patients potentiellement à risque d'évoluer vers le spectre clinique de mucoviscidose. »

Soumis CNIL/Clinical Trial/Comité éthique eCRF, ARC prêtes : recueil avec Modul-CF

Critères d'inclusion :

- 1) Patients ayant eu une hypertrypsiniémie au dépistage néonatal pour la mucoviscidose et présentant un diagnostic non conclu avec :
 - une concentration sudorale de Cl⁻ entre 30 et 59 mmol/L et au plus un variant du gène CFTR identifié associé à la MV
 - ou
 - une concentration sudorale de Cl⁻ inférieure à 30 mmol/L et 2 variants du gène CFTR, dont au moins un est de pathogénicité indéterminée

- 2) Patients présentant 2 variants du gène CFTR, dont au moins un est de type CFTR-RD

Remerciements

Dr Marie-Pierre Audrézet : curation et mise à disposition des données

Dr Anne Munck, Dr Anne-Sophie Bonnel et Pr Isabelle Sermet : curation des données

Dr Emmanuelle Girodon-Boulandet, Dr Anne Bergognoux : classification des variants

Les CRDN et les laboratoires de génétique : consolidation des données depuis 2018

Le CNCDN : collecte et mise à disposition des données des CRDN

