

Journée Dépistage Néonatal de la Mucoviscidose
15 novembre 2018

Les performances françaises du DNN de la mucoviscidose depuis 2002

*A.Munck^{1,2}, D.Delmas¹, MP.Audrezet^{1,3}, D.Cheillan^{1,4},
M.Roussey¹*

*¹AFDPHE, Paris ²SFDN ³Laboratoire de Biologie Moléculaire INSERM
U 1078, Brest ⁴Hospices civils de Lyon, INSERM U 1060, Lyon*



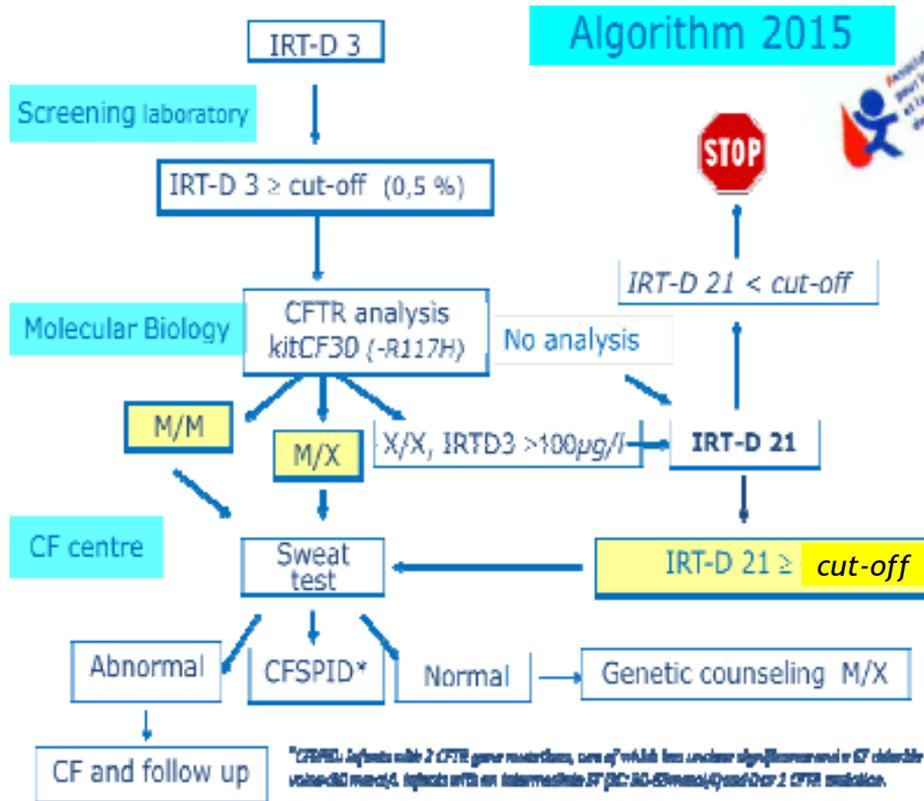
Optimization of the French cystic fibrosis newborn screening programme by a centralized tracking process

Anne Munck^{1,2}, Dominique Delmas¹, Marie-Pierre Audrézet^{1,3},
Lydie Lemonnier⁴, David Cheillan^{1,5} and Michel Roussey¹

J Med Screen
0(0) 1-7



© The Author(s) 2017
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0969141317692611
journals.sagepub.com/home/msc



Mise en place du DNN national 2002-2003
(France métropolitaine, ile de la Réunion puis
Martinique, Guadeloupe, Guyane)

Pour tous les NN un consentement écrit
des parents pour l'analyse des mutations
est signé a la maternité

Un NN dépisté positif sera convoqué pour
un test de la sueur (TS) au CRCM le plus
proche du domicile



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

MUCOVISCIDOSE
Fiche d'identification pour tout nouveau-né adressé à un CRCM

REGION : _____ N° ARDPHE : _____

IDENTIFICATION
WOM : _____ Département de naissance : _____
Date de naissance : _____ Sexe : Masculin Féminin
Naissance : A terme Prématurité _____
Poids : _____ g Taille : _____ cm PC : _____ cm

DEPISTAGE
TIR J 3 Date du prélèvement : _____ Date de résultat : _____
Technique : AutoDExa Victor Cis Bio GSP
TIR J3 (1^{er} dosage) : _____ ug/L
TIR J3 (Retest en double) : Retest1 : _____ Retest2 : _____ Moyenne : _____ ug/L
Biologie Moléculaire : Oui Non Date de résultat : _____
Laboratoire (identification) : _____
Résultat : Mutations identifiées : _____ / _____
TIR J 21* Date du prélèvement : _____ Date de résultat : _____
Résultat : _____ ug/L
(* : Selon l'algorithme du dépistage détaillé au dos de la fiche
A pré-remplir par l'Association régionale en collaboration avec le laboratoire de dépistage TIR

CRCM (identification) : _____ Date de la 1^{ère} consultation au CRCM : _____

CONFIRMATION
Test de la sueur Date : _____
1 : Chlorure Conductivité Résultat 1 : _____ mg/L ou mmol/L Echec
2 : Chlorure Conductivité Résultat 2 : _____ mg/L ou mmol/L Echec
Si Echec : date de nouvelle convocation : _____
Biologie moléculaire : Mutations définitives : _____ / _____
Antécédents : Cas familial : Oui Non
Diagnostic prénatal : Oui Non
Iléus : Oui Non Si oui : Date de levée de fistule (sur nouveau-né) : _____
Enfant hospitalisé : Oui Non Si oui : Motifs : _____

Informations complémentaires :
Symptômes vocateurs à la 1^{ère} consultation : Oui Non Si oui : Hypotrophie
S. respiratoires
S. digestifs
Autre : _____

Commentaires : _____

CONCLUSION Mucoviscidose : OUI NON Diagnostic en attente

PRISE EN CHARGE
CRCM (identification si différente du CRCM de confirmation) : _____
Médecin référent du CRCM : Nom : _____ Téléphone : _____
Adresse : _____
Fiche remplie le : _____ par le Dr _____
Fiche adressée à l'Association Régionale le : _____ T.S.V.P.→

Fiche à retourner à l'Association Régionale dans les meilleurs délais

L'utilisation des fiches de classement à des fins scientifiques ne pourra être faite qu'avec l'autorisation des Associations Régionales. Novembre 2014

Ce document renseigné est adressé chaque trimestre par les 22 associations régionales à l'AFDPHE:

- ✓ Le médecin référent pour la MV et le data manager monitorent les données
- ✓ Tous les aspects du DNN sont discutés mensuellement au bureau de l'AFDPHE et tous les 3 mois par le comité technique de l'AFDPHE (*distributions de la TIR, mutations CFTR, statut de l'enfant*)
- ✓ Un questionnaire est adressé chaque début d'année aux CRCM et à l'AR du DNN pour collecter les faux négatifs du DNN.
- ✓ Les résultats sont analysés en vue de l'optimisation du programme

Performances, «EU Best practices guidelines»



Smith AR JCF 2014, 2018

	2002-2014	2002- 2004*	2005-2014**	p-value
NN dépistés	10,046,581	1,928,969	8,117,612	
+ TIR j3 (%NN)	0.54	0.72	0.49	<0.0001
+ TIR j21 (%NN)	0.019	0.063	0.009	<0.001
NN convoqués au CRCM (%NN+)	14.6	19.3	12.9	<0.0001
Diagnostic confirmé Ratio MV/CFSPID	2045 6.3/1	441 6.1/1	1604 6.3/1	NS
Conclusion en attente	0.5	0	0.75	
Incidence [95%IC]	1/4913 [1/5135;1/4709]	1/4374 [1/4824;1/4001]	1/5061 [1/5321;1/4825]	NS
VPP [95%IC]	0.26 [0.25;0.27]	0.16 [0.15;0.18]	0.31 [0.30;0.32]	<0.0001
	2002-2013	2002-2004*	2005-2013**	
Sensibilité [95%IC]	0.946 [0.936;0.956]	0.946 [0.926;0.967]	0.945 [0.934;0.957]	NS

*TIR j3 \geq 60 μ g/L; TIRj21 \geq 30 μ g/L

** TIRj3 \geq 65 μ g/L; TIRj21 \geq 40 μ g/L; TIRj21 si pas d' analyse du gène CFTR ou si 0 mutation détectée et TIRj3 \geq 100 μ g/l

TS et allèles chez les NN diagnostiqués MV/CFSPID



	Test de la sueur réalisé
2 mutations CF30°, N (%)	1226/1284 (95.5)
IM*ou DPN**, N (%)	228/291 (73.3)
1 or 0 mutation CF30°, N (%)	468/470 (99.6)
MV ou CFSPID, N=2045	Allèles connus ⁺
Allèles, N(%)	4073/4090 (99.6)

° en excluant l'ileus méconial (IM) et le diagnostic pré-natal (DPN)**; +Après screening exhaustif du gène CFTR incluant les grands réarrangements.*

Taux de détection du kit CF30 Elucigene® est $\geq 80\%$ pour toutes les régions.

198 mutations supplémentaires ont été identifiées après NGS et l'étude des grands réarrangements.

Audrezet MP Genetics in Medicine 2014



Délai pour la visite initiale au CRCM et symptômes

Période 2002-2014, nombre de NN dépistés 10,046,581

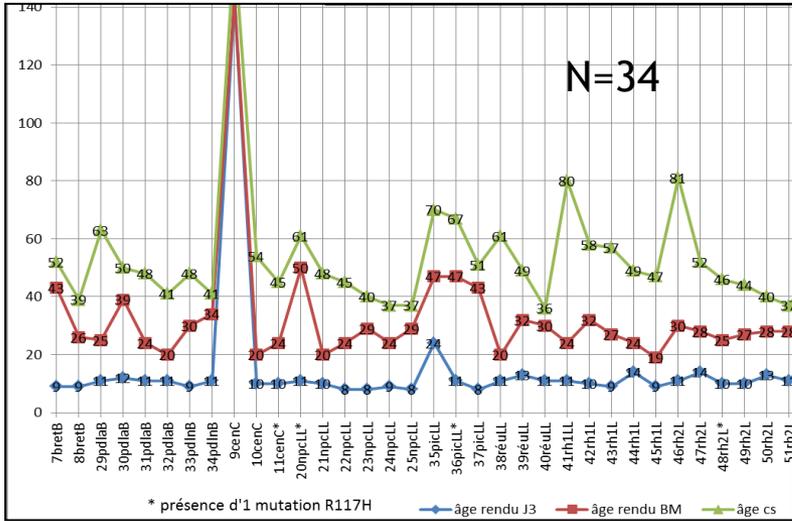


	CF	CFSPID	p-value
Number of cases with age reported, (%)	1378 ^b /1474 ^c (93.5)	245 ^b /280 ^c (87.5)	<0.001 ^f
Age at initial visit, d ^a	35 [28; 45]	46 [35; 60]	<0.0001 ^e
Seen at ≤ 35 days, N (%)	735/1378 ^b (53.3)	63/245 ^b (25.7)	<0.0001 ^f
Seen at ≤ 56 days, N (%)	1211/1378 ^b (87.9)	172/245 ^b (70.2)	<0.0001 ^f
Symptoms at initial visit, N (%)	1106/1765 ^d (62.6)	25/280 ^d (8.9)	<0.0001 ^f

b) données disponibles; c) exclusion des IM et DPN; d) inclusion des IM et DPN e) test de chi2; f) test de Student

	2002-2012	2013
Age, jours	35 [28; 45]	42 [32-49]
vu ≤35 jours ^c , n %	53.3	(38/71) 46.5

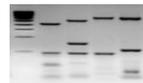
Améliorations suggérées



1. Être plus vigilant au sein des laboratoires pendant les vacances lorsque le personnel est réduit.



2. Envoi quotidien des cartons Guthrie TIR+ au laboratoire de biologie moléculaire



3. Fax sécurisé pour communiquer les mutations CFTR à l'association régionale qui est en charge de contacter le CRCM + (1)



4. Stimuler le personnel du CRCM pour les convocations et demander une explication pour chaque NN vu avec retard (*ex: prématurité, parents injoignables etc*)

En 2014 retour au délai médian de 35 [28;41] jours.

Panel de mutations pour le DNN : p.Arg117His ?



Le repérage de NN portant au moins une “non-CF causing mutation ” (p.Arg117His) est un des aspects négatifs le plus controversé de l’analyse génétique puisque la plupart des cas repérés resteront asymptomatiques.

La variabilité phénotypique de p.Arg117His est en grande partie liée au variant polypirimidine de l’intron 8: 5T or 7T en *cis* de la p.Arg117His. La très faible pénétrance pour une MV classique (0.03%) de p.Arg117His;7T devrait ne plus la considérer comme une “ CF-causing mutation” chez des nourrissons dépistés asymptomatiques.

Thauvin-Robinet C J Med Genet 2009

✓ Caractéristiques de la cohorte issue du DNN positif avec au moins une p.Arg117His (2002-2012, 8 420 082 NBS)

Mutation kit CF30	p.Arg117His alone	p.Arg117His homozygous	p.Arg117His/other
Number	365 ^a	12 ^a	130
Sweat test			
Negative, N (%)	365 (100)	12 (100)	62 (47.7)
Intermediate, N (%)	0	0	59 (45.4)
Positive, N (%)	0	0	9 ^b (6.9)
Symptoms	0	0	12
Intron 8 polyT7 N (%)	–	12 (100)	130 (100)
Labelling	Carrier	CFSPID	CFSPID/CF

^aExclusion of p.Arg117His would ignore them.

^bAll these cases were symptomatic.

✓ Analyse du processus si retrait de la p.Arg117His

Mutation kit CF30	p.Arg117His alone	p.Arg117His homozygous	p.Arg117His/other
Number	365 ^a	12 ^a	130
Sweat test			
Negative, N (%)	365 (100)	12 (100)	Carriers 62 (47.7)
Intermediate, N (%)	0	0	59 (45.4)*
Positive, N (%)	0	0	9 ^b (6.9) *
Symptoms	0	0	12
Intron 8 polyT7, N (%)	–	12 (100)	130 (100)
Labelling	Carrier	CFSPID	CFSPID/CF

^aExclusion of p.Arg117His would ignore them.

^bAll these cases were symptomatic.

*Etude complémentaire avec un panel de seconde ligne incluant la p.Arg117His

- ✓ Six cas avec une mutation p.Arg117His non repérés par le DNN de la naissance à 7.4a (fratrie (n=4); TS \geq 60mmol/L (n=3); 5T (n=1) symptômes respiratoires TS=45)
- ✓ Enquête auprès des 37 CRCM: 61% en faveur du retrait de la mutation
- ✓ Elucigine confirme la faisabilité : délai 9-12 mois. Prix 10 000 euros
- ✓ AFDPHE: validation du retrait de la p.Arg117His Février 2014



01/01/2015

Pour les NN dépistés positif avec 0/1 mutation CFTR et un TS \geq 30 mmol/L, la recherche d'autres mutations est requise, avec la p.Arg117His dans ce panel de seconde ligne.

Data 2015 ratio CF:CFSPID 9:1

Polypeptide d'activation pancréatique (PAP)



2007 Comité national d'éthique considère notre stratégie de dépistage non éthique car elle repère des porteurs sains seulement chez des familles ayant un nouveau-né avec une TIR au dessus du seuil.

2009 HAS conclut que les performances du programme de DNN sont satisfaisantes, mais confirme que l'identification des porteurs sains et de CFSPID sont au-delà des missions du DNN, ils recommandent un changement de stratégie.

Le protocole d'étude TIR/PAP réalisé pour 500 000 NN (2010) a montré une non-infériorité en terme de sensibilité, l'absence de détection de porteurs sains et moins de cas diagnostiqués CFSPID par rapport à TIR/ADN/safetynet mais une VPP très basse (0.09), un obstacle majeur a sa mise en place. *Sarles J JCF 2014*

L'AFDPHE et le comité technique ont soumis au Ministère de la Santé et à l'Assurance Maladie la stratégie TIR/PAP/ADN dont le cout financier serait similaire à celui de TIR/ADN/safetynet.

Juillet 2018 Ministère de la Santé organise une réunion de travail. Après discussion sur les données récentes de la PAP et le risque de délai supérieur de visite initiale, il est décidé de réactualiser le protocole TIR/PAP/ADN et de décaler le changement.

Conclusion: importance du monitoring



- Les performances du DNN de la MV en France sont en accord avec les Standards Européens

Nous mettons en avant une très faible fréquence de cas non-conclus, un pourcentage très élevé de tests de la sueur réalisés et d'identification des mutations CFTR, ainsi qu'une stratégie efficace pour repérer les faux négatifs du dépistage.

Nous reconnaissons que le délai de première visite au CRCM est trop long par rapport aux recommandations européennes.

- En 2014 la HAS, considérant le repérage des porteurs sains et des CFSPID comme au-delà des missions du DNN, recommande un changement de stratégie et nous travaillons sur un algorithme TIR/PAP/ADN.

Nous remercions les maternités, laboratoires, associations régionales pour le DNN, médecins des CRCM et l'AFDPHE qui ont contribué à tout ce travail.