

Journée Dépistage Néonatal de la Mucoviscidose 15 novembre 2018

CFSPID: définition, suivi registre

I Sermet-Gaudelus, M Le Bourgeois, MF Mamzer

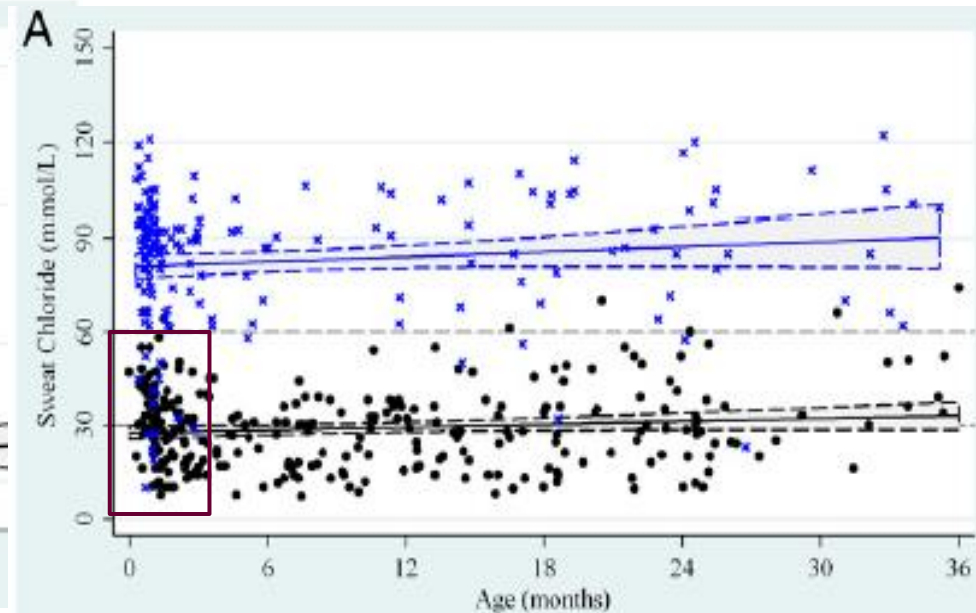
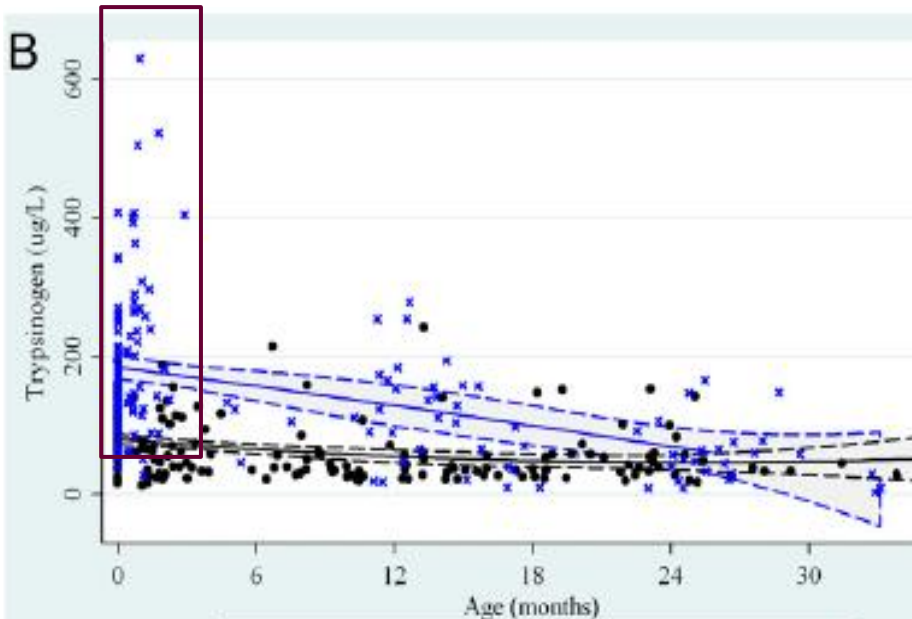
INSERM U 1151 Hôpital Necker-Enfants Malades



Hypertrypsiniémie et test de la sueur « intermédiaire » (30-60 mmol/l)

Hypertrypsiniémie >0.5% seuil

Test de la sueur entre 30 et 60 mmol/L



Ooi Pediatrics 2015

- Non conclu
- MV

« Nourrissons pour lesquels un diagnostic de mucoviscidose
ne peut être conclu après dépistage néonatal »

Définition des situations où le diagnostic de mucoviscidose n'est pas conclu après dépistage néonatal

Les cas d'hypertrypsiniémie au dépistage néonatal avec

Une mutation au plus du gène CFTR associée à la mucoviscidose et un taux de chlorure sudoral « intermédiaire » compris entre 30 et 59 mmol/L

OU

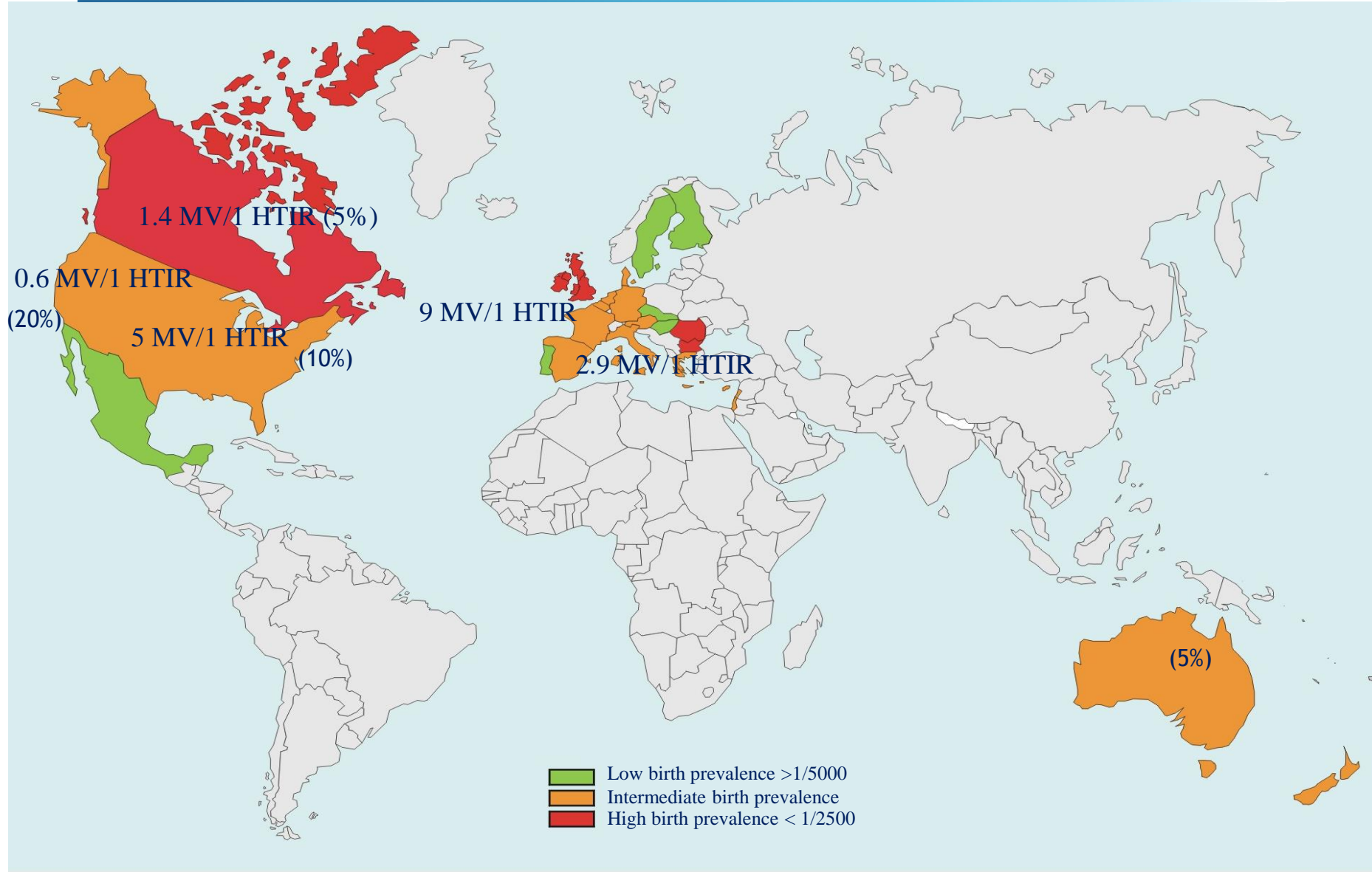
2 mutations du gène CFTR, dont au moins une est de pathogénicité indéterminée, à un taux de chlorure sudoral < 60 mmol/L (mut à TS négatif)

Sermet-Gaudelus et al. Arch Fr Ped 2017

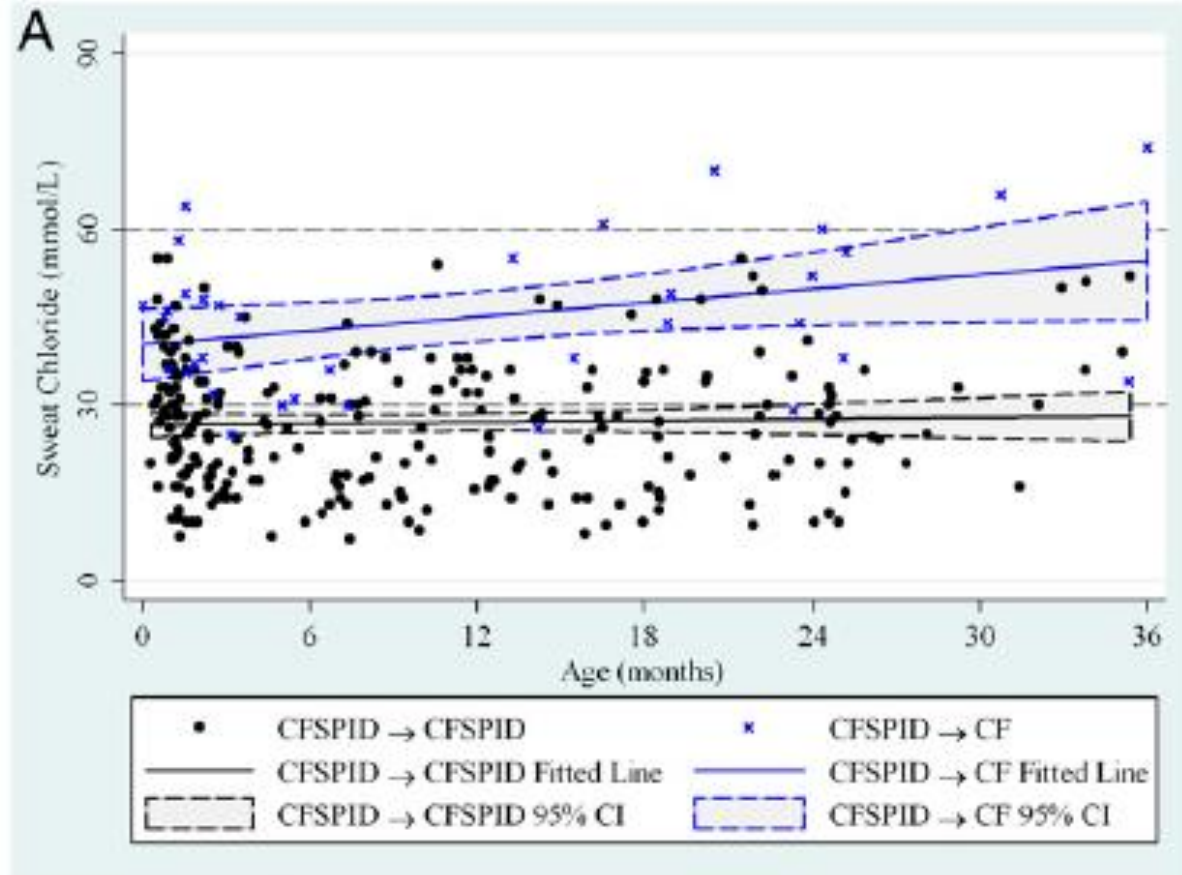
Classification des mutations

- ▶ A. Mutations associées à la mucoviscidose
 - ▶ Définies lorsqu'elles sont en **trans d'une autre mutation CF**, par leur association à une **forme classique** de MV avec $TS \geq 60$ mmol/L Cl-
- ▶ B. Mutations associées à la pathologie CFTR-Related Disorder
 - ▶ Mutations observées chez des patients Adultes présentant une **forme atypique** de MV ou **une atteinte mono-organe**;
 - ▶ Elles comprennent des mutations dont **l'effet délétère est supposé modéré** ou mineur, et qui, **en trans d'une mutation CF** et sans autre mutation en cis, n'ont **pas été retrouvées chez les patients atteints de MV**.
- ▶ A/B. Mutations associées à un large spectre phénotypique CF/CFTR-RD
 - ▶ Mutations observées chez des patients atteints de MV avec **une atteinte pancréatique variable ou maladie pulmonaire modérée** ; patients Adultes atteints de forme **mono-symptomatique**
- ▶ C. Mutations sans impact clinique reconnu
- ▶ D. Mutations de pathologie indéterminée

Hétérogénéité géographique



Hétérogénéité génétique, spectre phénotypique



Ren et al. Pediatrics 2011

? → CF ? → CFTR-RD

? → asymptotique

Peu d'études prospectives

- ▶ rarement symptomatiques (9% contre 63% des enfants MV)
- ▶ convoqués plus tardivement par les cliniciens (26% avant le 35^e jour de vie et 70% avant le 56^e jour contre respectivement 53% et 88 % pour les enfants MV)
Munck et al. ECFS 2016
- ▶ Prise en charge hétérogène (2012)
 - ▶ 8 % suivent ces enfants comme une forme classique
 - ▶ 42% espacent le suivi
 - ▶ 50% n'ont pas de stratégie définie
- ▶ Enjeu éthique: stress parental, prise en charge d'une nouvelle grossesse; accès précoce aux modulateurs de CFTR

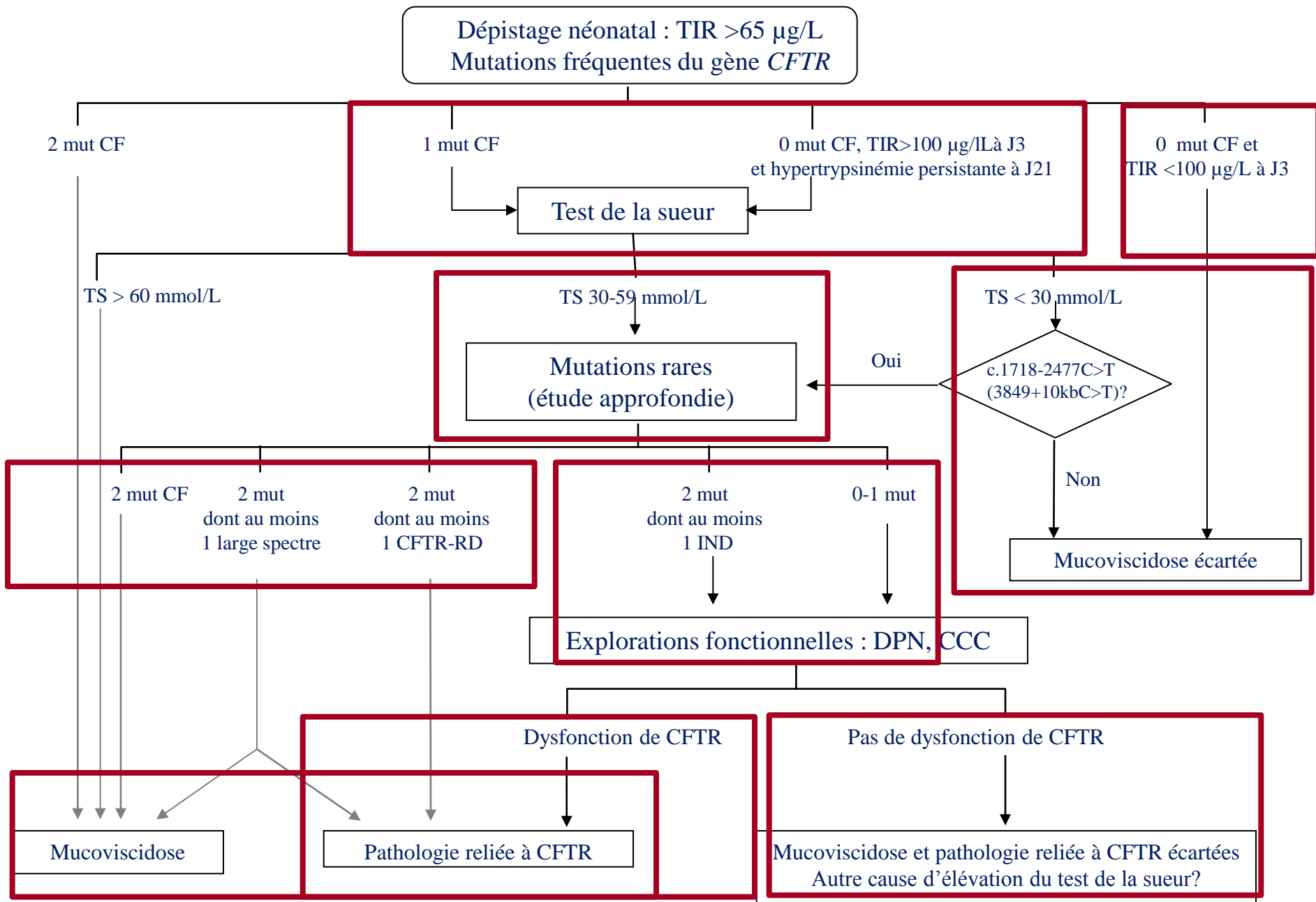
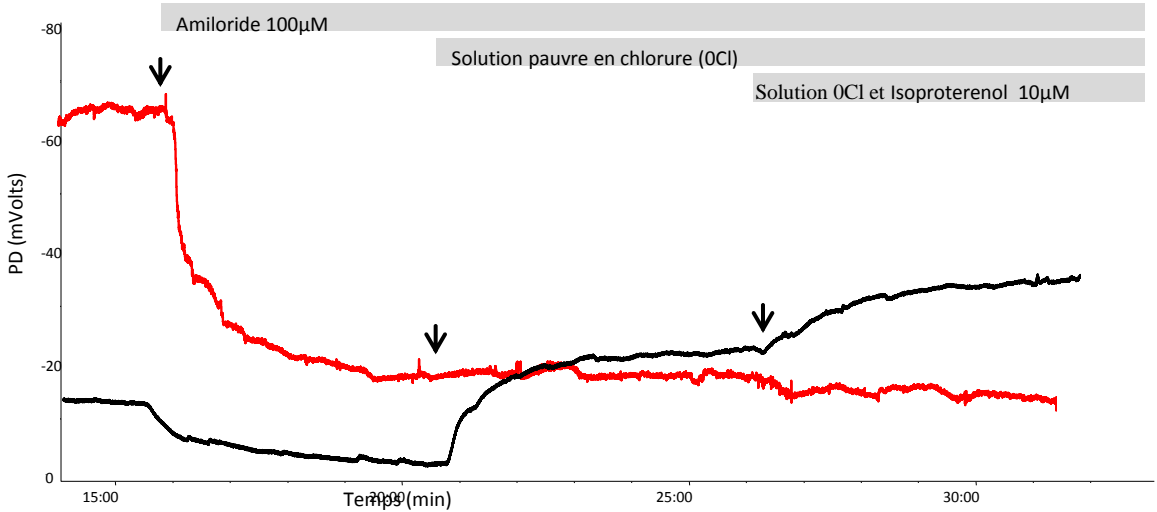


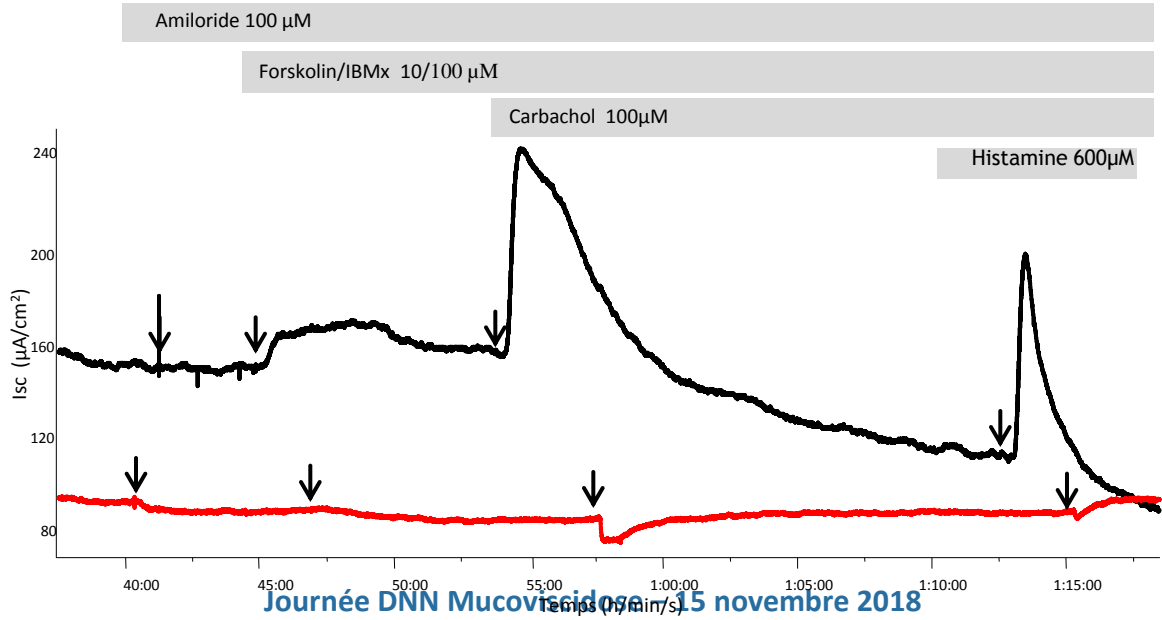
Figure 2

Tracé de différence de potentiel nasale



- Sujet sain
- MV typique

Tracé de courant de court circuit sur biopsie rectale



Prise en charge

- ▶ Au sein du CRCM
- ▶ Dépister des symptômes qui orientent vers le développement de signes évocateurs et la reclassification en mucoviscidose.
- ▶ syndrome bronchique,
- ▶ présence d'une bactérie pathogène dans les sécrétions bronchiques
- ▶ insuffisance pancréatique exocrine (élastase fécale)
- ▶ hépatomégalie

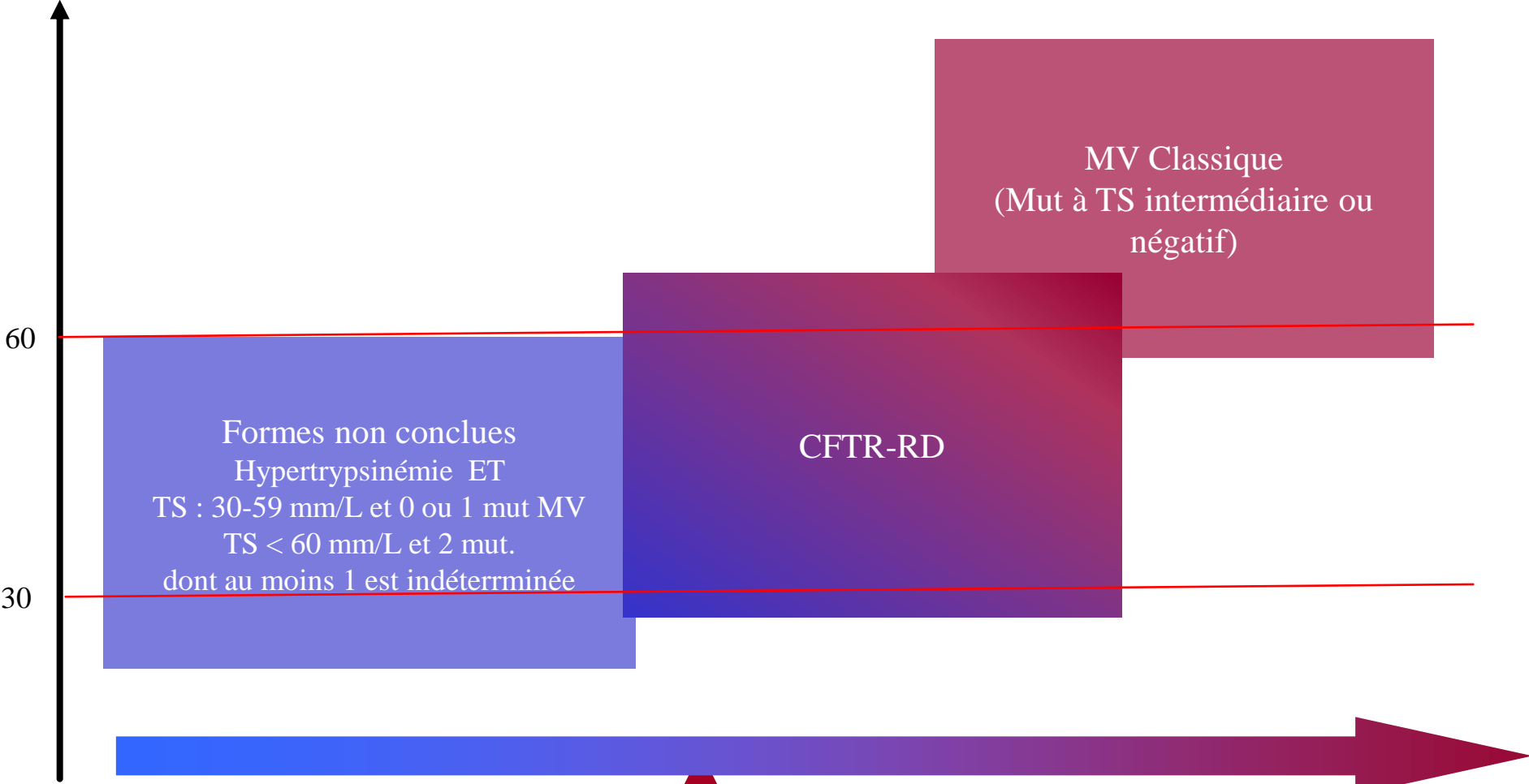
Suivi

- ▶ Bilan clinique et bactériologie des sécrétions bronchiques.
 - ▶ à 3 mois, 6 mois et 12 mois puis tous les ans
- ▶ Test de la sueur systématique dans les 3 mois et à 12 mois, recommandé à 6 et 24 mois
- ▶ Calendrier vaccinal de routine + vaccination antigrippale annuelle.
- ▶ Pas de kinésithérapie respiratoire systématique
- ▶ Apport sodé si chlorure sudoral > 30 mmol/L.

Bactériologie des crachats

- ▶ *Pseudomonas aeruginosa* et *Stenotrophomonas maltophilia* sont retrouvés chez respectivement 12 % et 5 % des nourrissons à diagnostic non conclu (*Oi et al; Pediatrics 2015*)
- ▶ Leur récurrence ou leur rémanence est un argument fort en faveur d'une mucoviscidose (*Rosenfeld et al J Cyst Fibr 2012*)

Cl- sudoral
(mM/L)



Formes non conclues
 Hypertrypsinémie ET
 TS : 30-59 mm/L et 0 ou 1 mut MV
 TS < 60 mm/L et 2 mut.
 dont au moins 1 est indéterminée

CFTR-RD

MV Classique
 (Mut à TS intermédiaire ou
 négatif)

Variant génétique
 Sujet sain

Mutations reliées à CFTR
 Forme atypique, mono-organe

Mutations associées à la MV
 Forme classique

Seuil d'activité résiduelle qui protège de l'atteinte clinique
 Nécessité de registres

