Journée Dépistage Néonatal de la Mucoviscidose
15 novembre 2018

Publications depuis 2002 et études cliniques en cours sur le DNN en France

S Bui – J Brouard

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

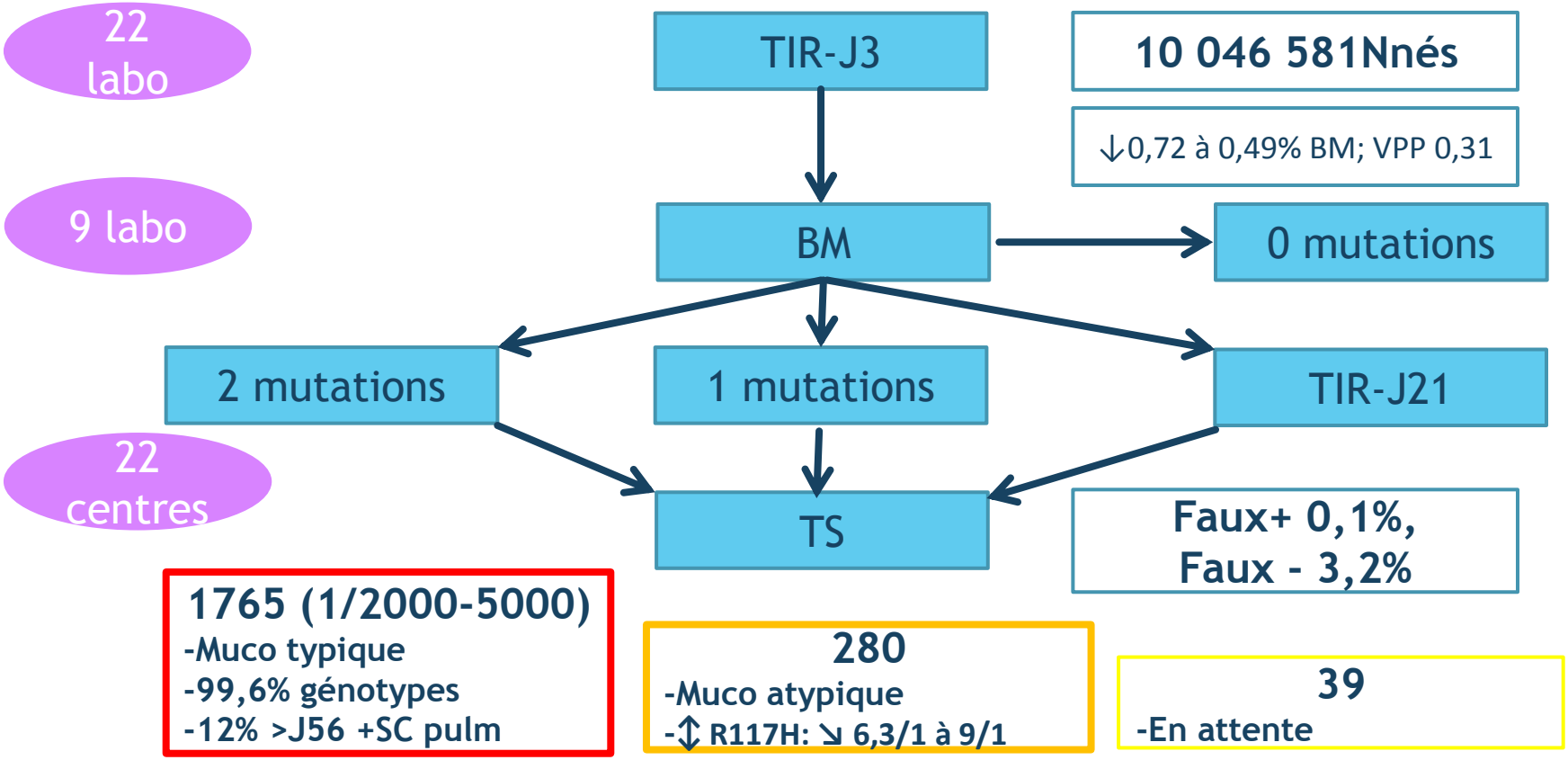
Société Française de Dépistage Néonatal

Filière MUCO CFTR

VERTEX

Optimization of the French cystic fibrosis newborn screening programme by a centralized tracking process. J Med Screen. 2017 Jan

Munck A, Delmas D, Audrézet MP, Lemonnier L, **Cheillan D, Roussey M**

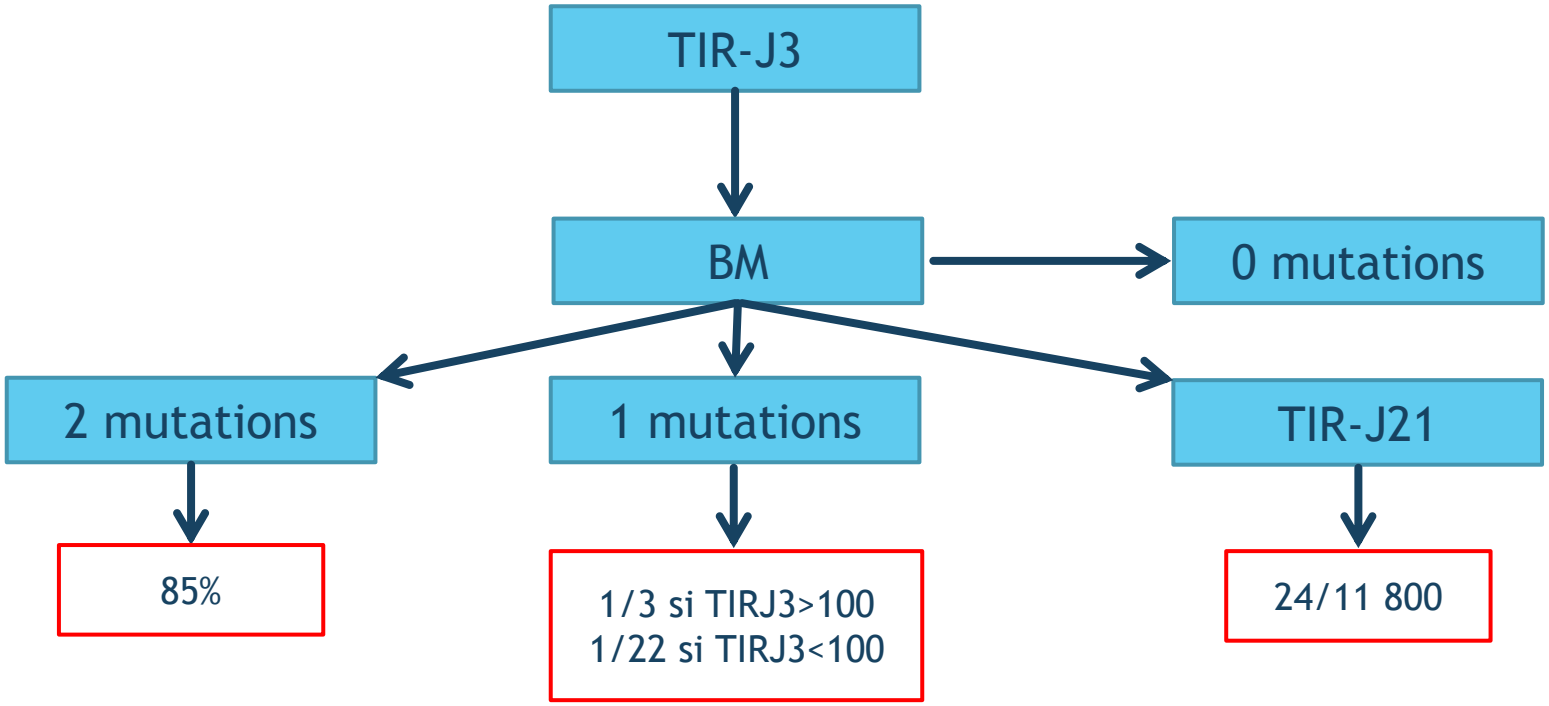


- **Munck A, Roussey M**. [Cystic fibrosis newborn screening: management issues]. Arch Pediatr. 2012 May;19 Suppl 1:S30-2.
- **Munck A, Roussey M**. [The French nationwide cystic fibrosis newborn screening program: strategy and results]. Arch Pediatr. 2008 Jun;15 Suppl 1:S1-6.
- **Munck A**, Houssin E, **Roussey M.** [Evaluation of the French nationwide cystic fibrosis newborn screening program]. Arch Pediatr. 2008 Jun;15(5):741-3.

Optimization of the French cystic fibrosis newborn screening programme by a centralized tracking process. J Med Screen. 2017 Jan **Munck A**, Delmas D, Audrézet MP, Lemonnier L, Cheillan D, Roussey

[Principles and organization of neonatal screening in France]. Arch Pediatr. 2008 Jun;15(5):734-7. **Roussey M.**

The importance of sweat testing for older siblings of patients with cystic fibrosis identified by newborn screening. J Pediatr. 2009 Dec;155(6):928-930. **Munck A,** Houssin E, **Roussey M.**



1/4136 variation geo; ↘ Tests de la sueur 0,01%
sur 1500 Nnés **vus 250 CF et 14% formes frontières** !! TS sueur de la fratrie **9%** TS+

Duguépéroux I, **Audrézet MP**, Parent P, Audebert-Bellanger S, **Roussey M,** Férec C, Scotet V. Cascade testing in families of carriers identified through newborn screening in Western Brittany (France). J Cyst Fibros. 2013 Jul;12(4):338-44.
Thauvin-Robinet C, **Munck A**, Huet F, Génin E, Bellis G, Gautier E, **Audrézet MP**, Férec C, Lalau G, Georges MD, Claustres M, Bienvenu T, Gérard B, Boisseau P, Cabet-Bey F, Feldmann D, Clavel C, Bieth E, Iron A, Simon-Bouy B, Costa C, Medina R, Leclerc J, Hubert D, Nové-Josserand R, **Sermet-Gaudelus I**, Rault G, Flori J, Leroy S, Wizla N, Bellon G, Haloun A, Perez-Martin S, d'Acremont G, **Corvol H**, Clément A, Houssin E, Binquet C, Bonithon-Kopp C, Alberti-Boulmé C, Morris MA, Faivre L, Goossens M, **Roussey M**; Collaborating Working Group on R117H, Girodon E. The very low penetrance of cystic fibrosis for the R117H mutation: a reappraisal for genetic counselling and newborn screening. J Med Genet. 2009 Nov;46(11):752-8.
Roussey M, Le Bihannic A, Scotet V, **Audrezet MP,** Blayau M, Dagorne M, David V, **Deneuville E**, Giniès JL, Laurans M, Moisan-Petit V, Rault G, Vigneron P, Férec C. Neonatal screening of cystic fibrosis: diagnostic problems with CFTR mild mutations. J Inherit Metab Dis. 2007 Aug;30(4):613.
Munck A, Mayell SJ, Winters V, Shawcross A, Derichs N, Parad R, Barben J, Southern KW; ECFS Neonatal Screening Working Group. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. J Cyst Fibros. 2015 Nov;14(6):706-13

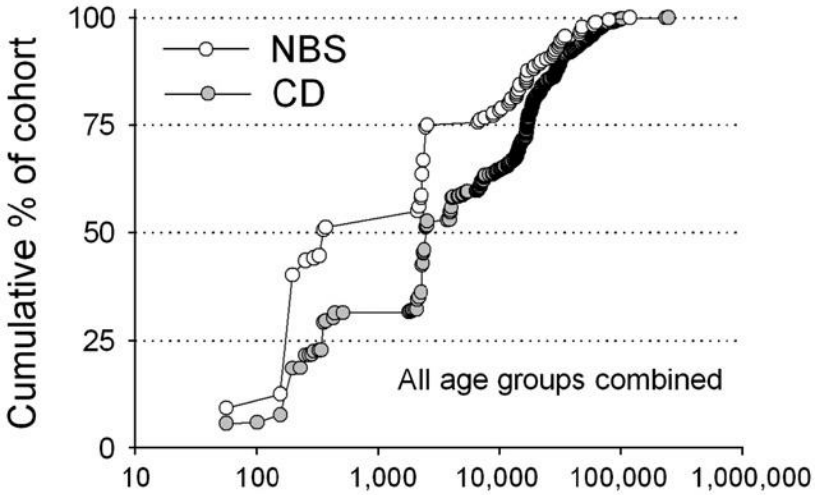
- **Dépistage familiale**
  - DNN identifie 0,1% des porteurs sains (vs 2,6% attendus) : 75,9% dépistage familial
  - 5 couples à risques/195 familles
- **Mutations modérées:**
  - Retrait R117H du kit DNN car pénétrance très basse (0,03 enfants; 0,06 adultes)
  - Phénotype variable, tous SP, VEMS 100% (sf 1 à 48%), +/- PA
- **Suivi des formes frontière de pathogénie inconnue**

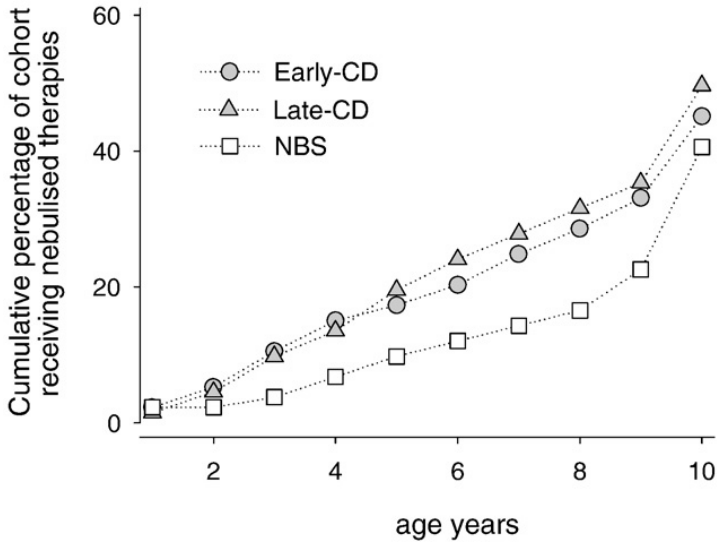
Neonatal screening for cystic fibrosis: comparing the performances of IRT/DNA and IRT/PAP. J Cyst Fibros. 2014 Jul;13(4):384-90. Sarles J, Giorgi R, Berthézène P, **Munck A, Cheillan D,** Dagorn JC, **Roussey M**
. Combining immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein assays, a method of newborn screening for cystic fibrosis that avoids DNA analysis. J Pediatr. 2005 Sep;147(3):302-5. Sarles J, Berthézène P, Le Louarn C, Somma C, Perini JM, Catheline M, Mirallié S, Luzet K, **Roussey M**, Farriaux JP, Berthelot J, Dagorn JC

- 5 régions 204 749 Nés
- Mêmes performances que TIR/DNA
- 95 dépistés CF 9 iléus 12 mild
- 83 identifiés TIR/DNA et 82 par TIR/PAP:
  - PAP>1,8 et TIR 50-100
  - PAP >0.6 et TIR>100
  - ↘Tests de la Sueur

European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. J Cyst Fibros. 2009 May;8(3):153-73.

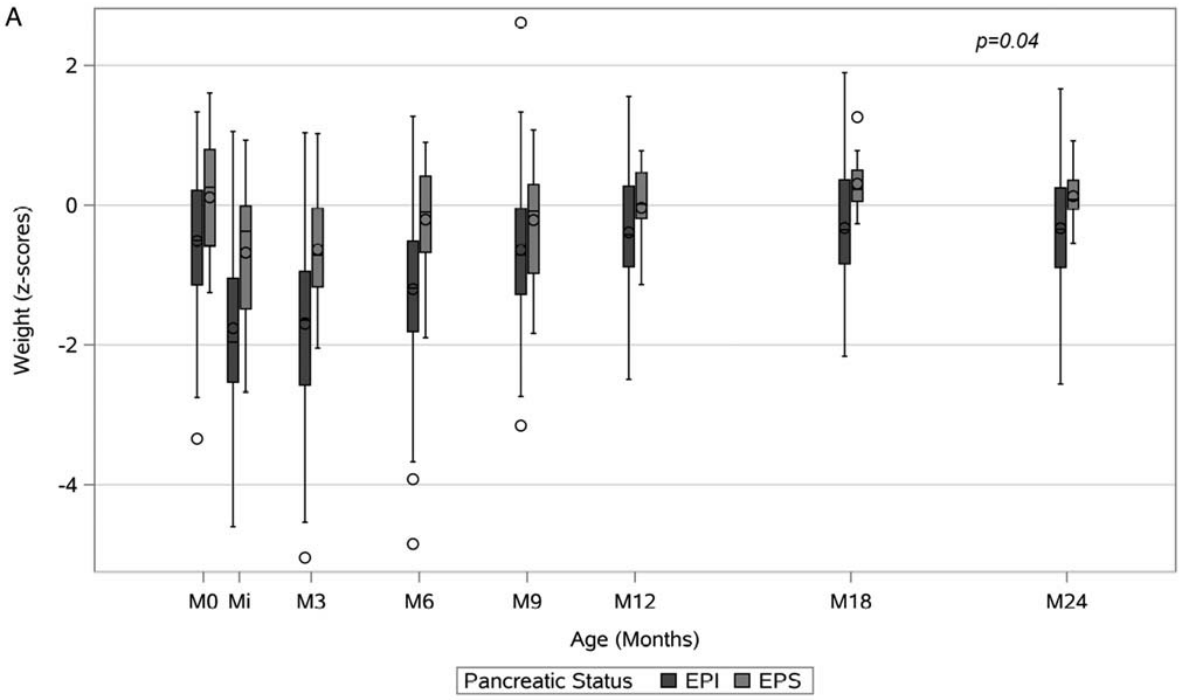
Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M, Mehta A, Munck A, Pollitt R, **Sermet-Gaudelus I**, Wilcken B, Ballmann M, Corbetta C, de Monestrol I, Farrell P, Feilcke M, Férec C, Gartner S, Gaskin K, Hammermann J, Kashirskaya N, Loeber G, Macek M Jr, Mehta G, Reiman A, Rizzotti P, Sammon A, Sands D, Smyth A, Sommerburg O, Torresani T,





- Diminution du cout des soins des DNN
- Amélioration IPE et croissance vitamines
- Diminution scores radio, hospitalisation IV soins…

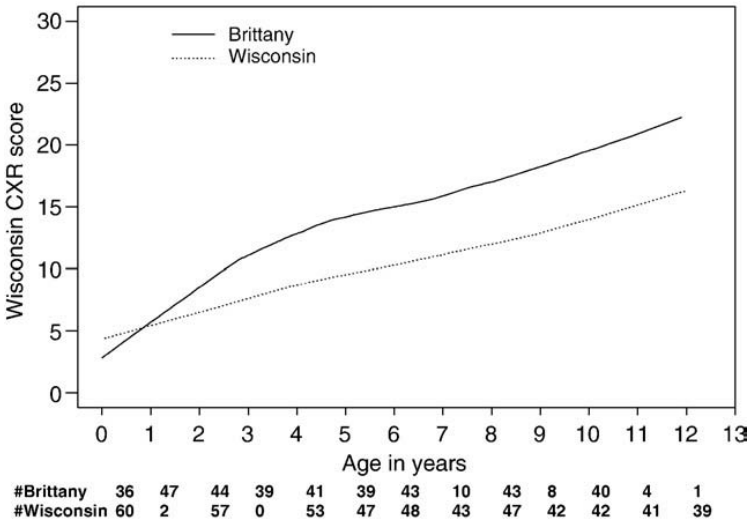
Nutritional Status in the First 2 Years of Life in Cystic Fibrosis Diagnosed by Newborn Screening. J Ped Gastroenterol Nutr . 2018 Jul; 67(1):123-30.
Munck A, Boulkedid R**, Weiss L, Foucaud P, Wizla-derambure N, Reix P, Bremont F, Derelle** J, Schroedt J, Alberti C.

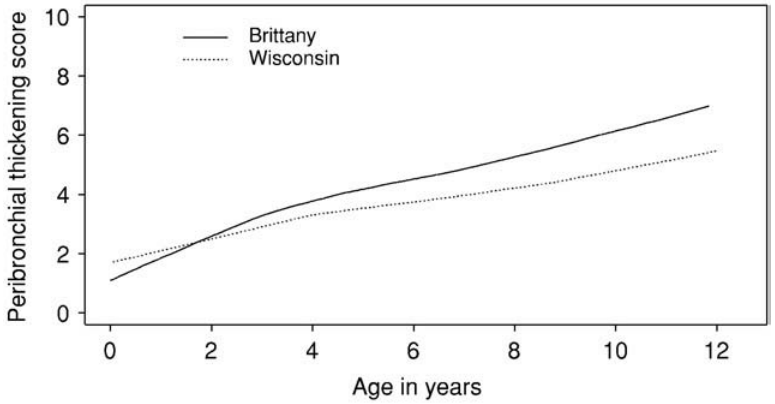


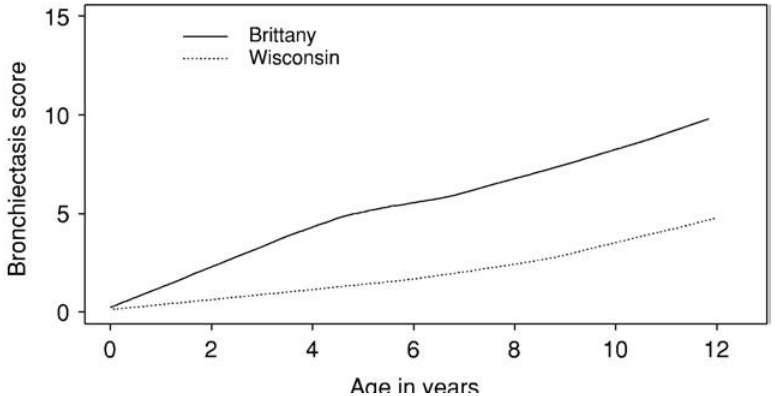
- 105 Nnés
  - dont 99 suivis à 2 ans
- SP bon état nutritionnel
- IPE: 15% dénutris et 24% retard de croissance
- FDR de dénutrition: SC pulmonaires précoces et SA?
- Carences en Sel et vitamines A D E malgré les supplémentations

Pulmonary outcome differences in U.S. and French cystic fibrosis cohorts diagnosed through newborn screening. J Cyst Fibros. 2010 Jan;9(1):44-50

Walsh AC, Rault G, Li Z, Scotet V, Duguépéroux I, Férec C, **Roussey M**, Laxova A, Farrell PM;.







- 56 Nnés Bretons vs 69 Nnés US
- Moins bons scores radio, moins bon VEMS
- Moins bonne croissance
- Différences de prise en charge

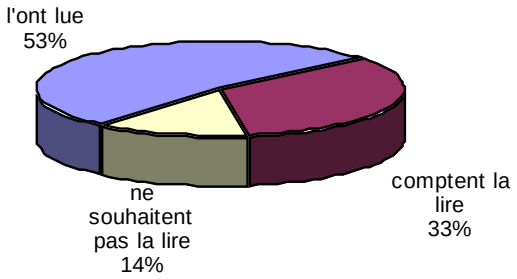
Journée Dépistage Néonatal de la Mucoviscidose
15 novembre 2018

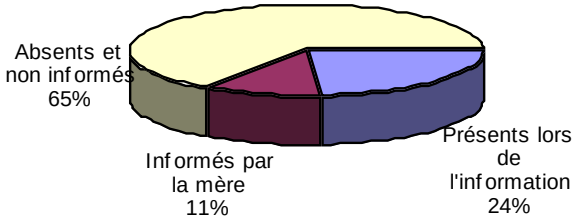
Quelques travaux issus du dépistage néonatal de la mucoviscidose menés par les CRCM

(non exhaustif, selon les retours de l'enquête)

Bilan de l'information et du consentement du dépistage néonatal de la mucoviscidose en Région Rhône Alpes Thèse 2004 Grenoble

Gaëlle LUNARDI Cathy Llerena Isabelle Pin

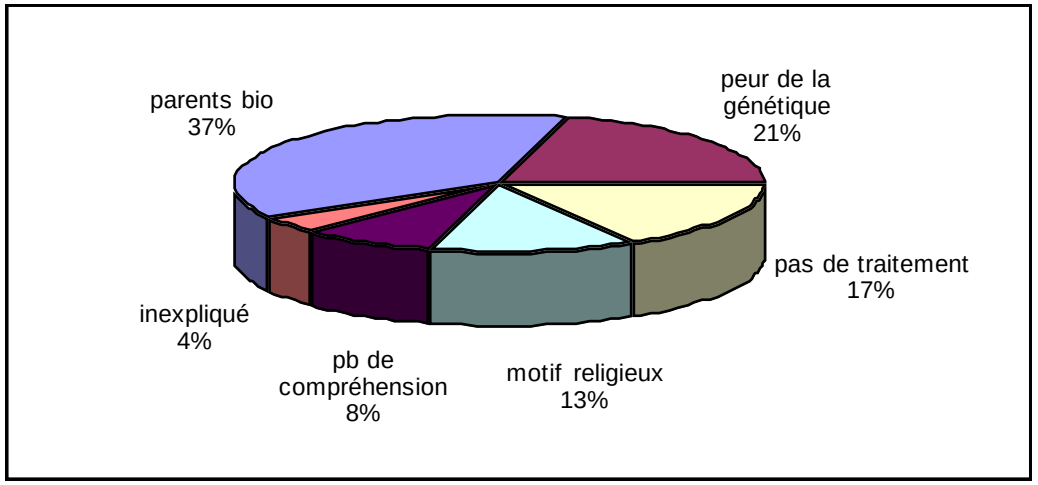




Information parentale initiale

- 216 mères de nationalité française, 30 de nationalité étrangère (âge moyen : 29,7 ans [min 16, max 42], 51% de primipares
- une majorité de mères lisent la brochure de l'AFDPHE
- 31% des mères identifient correctement le motif de la demande de consentement
- information des pères (svt absents, pas de transmissions)

Refus de consentements 0,35% 24/111:



Évaluation de l'équilibre sodé et d'une supplémentation sodée chez des enfants atteints de mucoviscidose Communication 7ième Journée Francophone de Nutrition Nutrit
Abstracts / Nutrition clinique et métabolisme 21 (2008) S54–S152 : S149
A Desrumaux Becquet , J P Chouraqui , N Thomassin , C Llerena , I Pin , D Plantaz
Grenoble

- 35 enfants d'une étude prospective, observationnelle (inclusion/6mois)
- Les enfants présentant une dette sodée (rapport Na/K inferieur a 1 et/ou hyperaldosteronisme) étaient supplémentés jusqu'a normalisation biologique
- 34,3 % des enfants, dont 41,6 % âgés de moins de 5 ans, présentaient une dette sodée alors que l'apport moyen était de 3,76 ± 0,30 mEq/Kg/j.
- Les apports sodés nécessaires pour normaliser le rapport Na/K étaient variables d'un individu à l'autre, mais toujours supérieurs à 3 mEq/Kg/j.
- Chez les sujets déplétés, cette supplémentation
  - améliorait l'IMC des enfants âgés de 5 à 12 ans (p = 0,04)
  - score de Shwachman (p = 0,04),
  - elle tendait à diminuer l'asthénie et l'intensité des douleurs abdominales.

Thèses et publication Bretagne: Annonce Diagnostic
Gilles Rault Laeticia Gueganton

- "Evaluation des procédures d'annonce, de l'impact psychologique et de l'adaptation parentale suite au diagnostic de la mucoviscidose (dépistage néonatal versus diagnostic sur symptômes" (PHRC-National) ;
- Participation aux "Recommandations nationales pour l'annonce du diagnostic de mucoviscidose après dépistage néonatal. "Vaincre La Mucoviscidose", 2003
- ***L'expérience professionnelle du médecin hospitalier à l'épreuve du dépistage : le cas de l'annonce du diagnostic de la mucoviscidose.*** Langeard C, Minguet G, Guéganton L, Cam P, Faquet C, Lombrail P, Rault G. Le métier de médecin". Revue Française des Affaires Sociales, N°2-3, Avril-Septembre 2011.
- ***The Reconfiguration of the Relationship to Care for a Rare Disease: Neonatal Expended Screening in a Socio-material Perspective.*** Langeard C, Minguet G, Guéganton L, Cam P, Faquet C, Lombrail P, Rault G. Science, Technology and Society, 2013, Vol18, N°1: 115-38.

Thèses en Bourgogne Suivi longitudinal F Huet

- Dépistage néonatal de la mucoviscidose : bilan de 6 années d'activité en Bourgogne par Mathieu Leborgne
- Thèse de médecine 2012: évolution d'une cohorte de patients après 10 années de dépistage de la mucoviscidose en Bourgogne par Maud Courtois

Caen synthèse bilan depuis 2002 (NB dépistage 1980) J Brouard M Laurans

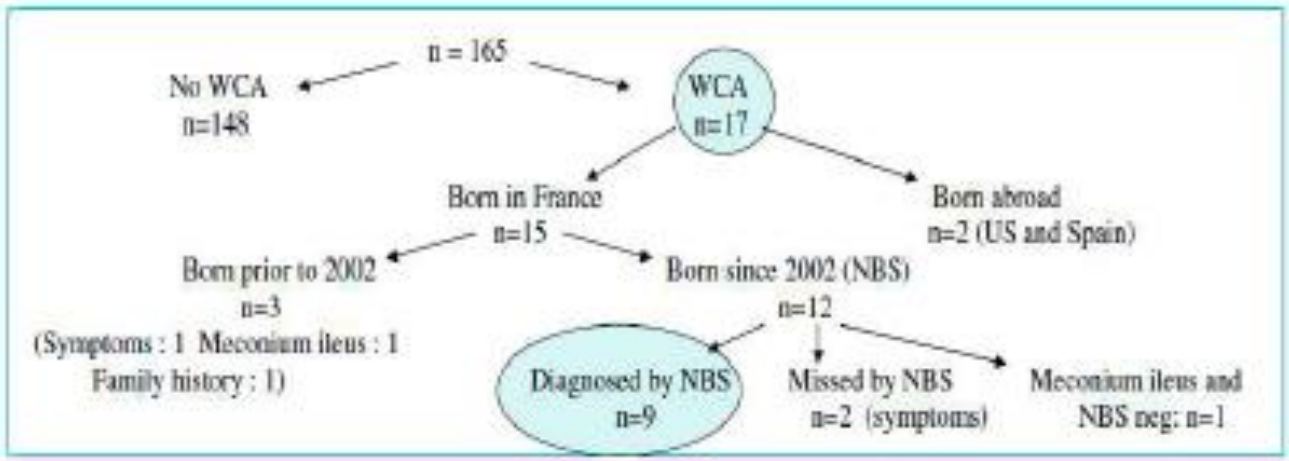
- Etudes publiées collaboratives interCRCM : Recommandations 3 Clinique 2
- Etudes publiées réalisées à partir de la cohorte Normande : 7
- Communications orales ou affichées (dont internationales avec abstract publiés) : 12
- Travail universitaire :
  - Thèses d'exercice : 2 Pharmacie, 3 Médecine
  - Mémoires : 3 DES de Pédiatrie, 1 Sage-Femme, 2 STAPS, 2 DIU

Does CF continue to remain a Caucasian disease? Robert Debrél ECFC Séville 2017 M.Gerardin, W.Azaiz, V.Houdouin, B.Delaisi, A.Munck

- Évaluer la prévalence d'enfants ayant au moins un parent (père et / ou mère) d'Afrique occidentale ou centrale (WCA) avant et après la mise en œuvre du NBS: ↗prévalence = flux migratoire accru et / ou à la mise en œuvre de la SNB. NBS a été en échec 2/12 (16,6%)

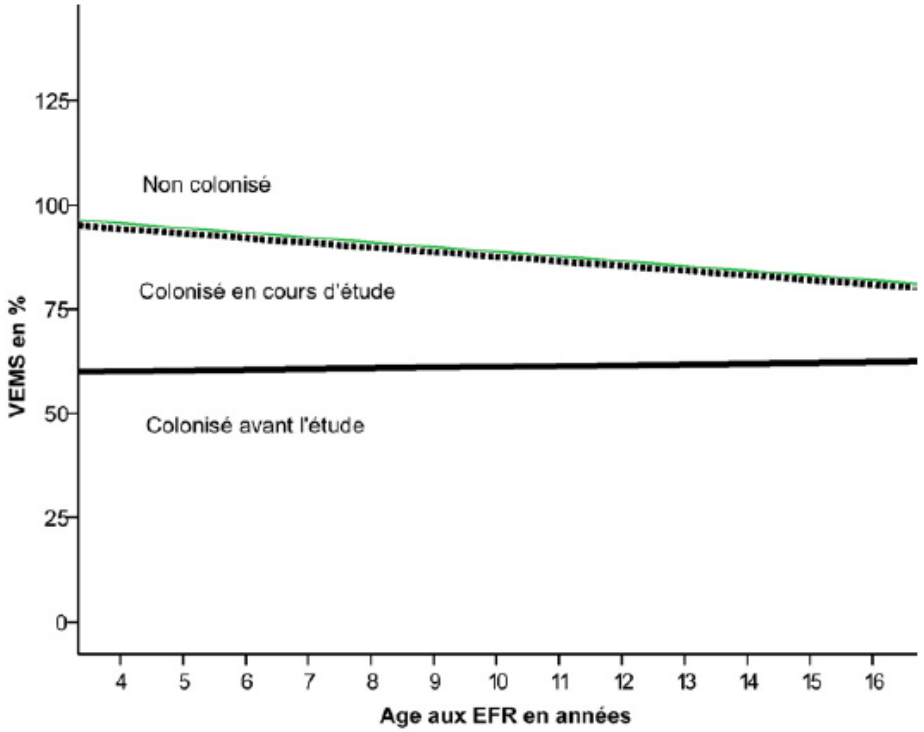
- **2000 :**
  168 children regularly followed. 3 had at least one parent from WCA **1.8%**

- **2015 :**
  165 children regularly followed. 17 had at least one parent from WCA **10.3%**



Évolution des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) chez des enfants atteints de mucoviscidose et dépistés à la naissance. Lien avec l'infection pulmonaire. Étude sur 40 enfants et 744 EFR. Arch Pediatr. 2007 Jul;14(7):864-9.
Burggraeve N, Branger B, Dabadie A, **Deneuville E**, Rault G, **Roussey M**

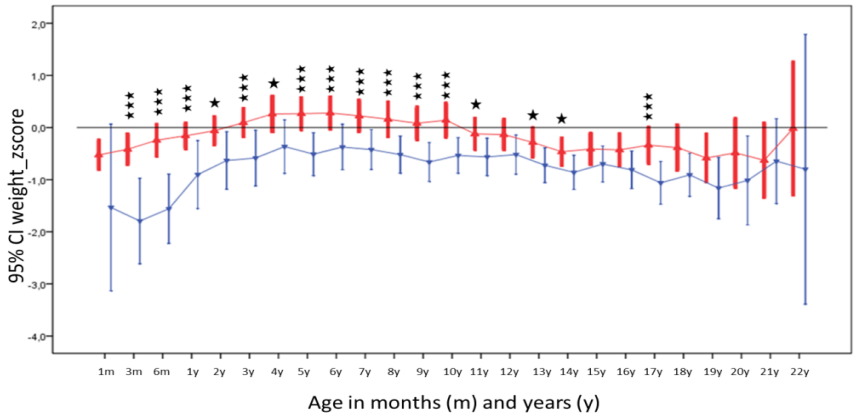
- Suivi longitudinal 3 ans de 40 enfants 744 EFR (3 EFR/an; 38 enfants > 4 années de suivi)
- Déclin des EFR en rapport avec le statut infectieux chronique à PA et la présence d'une homozygotie ΔF508, indépendamment des autres facteurs
- Les EFR étaient liées aux facteurs nutritionnels de façon indépendante. Les colonisés chroniques ↘ anthropométrie

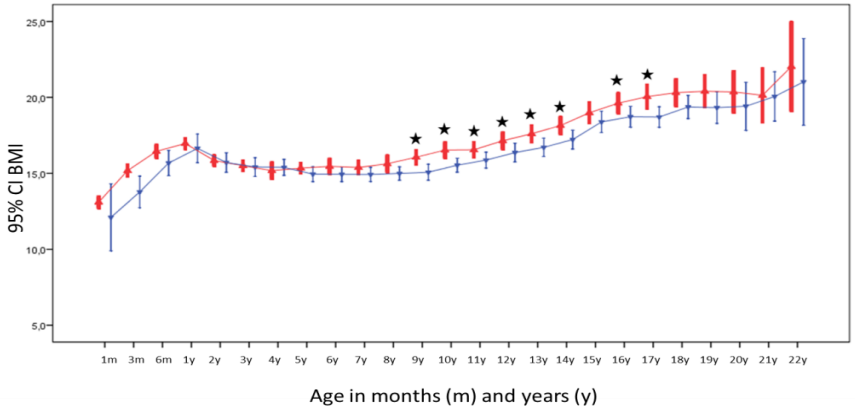


Impact du dépistage néonatal sur l'état de santé des patients atteints de CF

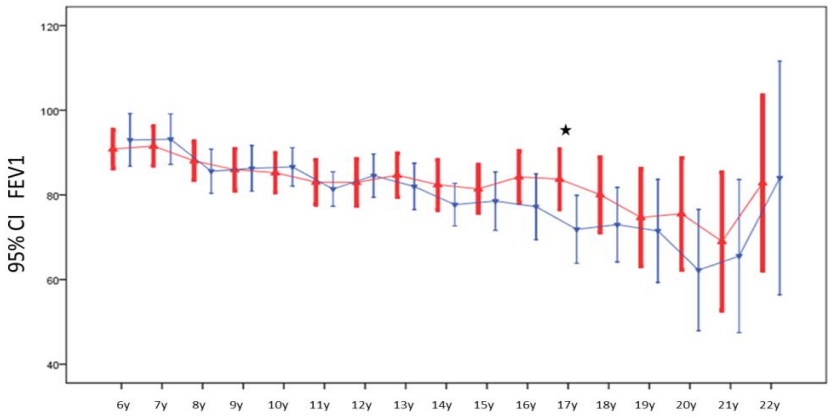
Nantes/Rennes Thèse 2007, Communication NACFC 2014 (Pediatr Pulmonol 2014,49, S384-5)

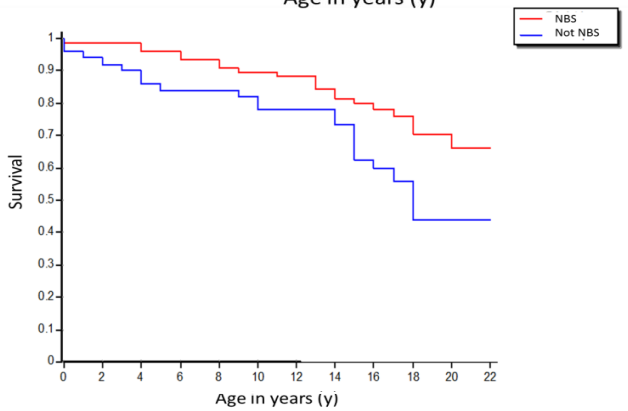
Bihouée T





Amélioration de l'état nutritionnel chez la cohorte de dépistés (poids et IMC exprimés en Zscores)





Pas d'amélioration significative sur le VEMS (effectifs faibles) mais délai de colonisation chronique au Pseudomonas retardé

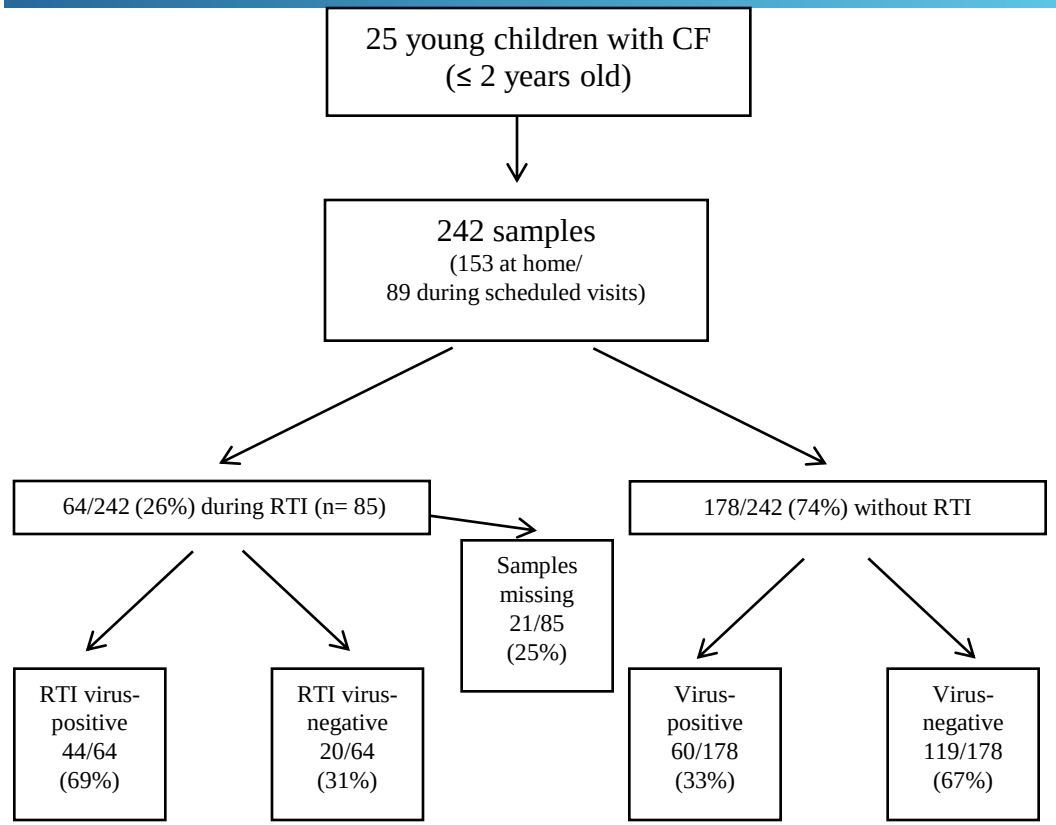
Sweat test practice in pediatric pulmonology after introduction of cystic fibrosis newborn screening.

Grimaldi C et al. Eur J Pediatr. 2015 Dec;174(12):1613-20

Marseille direction travail collaboratif entre CRCM

- 502 enfants avec 523 TS, quatre méthodes différentes…
- La principale indication était l'asthme (71,3%), puis toux chronique (52,4%), infections des voies respiratoires inférieures atypiques (42,2%) et bronchiectasies (7 %)
- Quatre enfants Diagnostic Mucoviscidose (0,8%) : tous présentant une toux productive chronique et infections respiratoires récurrentes
- Conclusion :
  - certaines prescriptions doivent être évitées, notamment en cas de asthme grave ou modéré sans autre symptôme associé
  - Les méthodes de TS ne suivent souvent pas les directives et ont besoin de normalisation

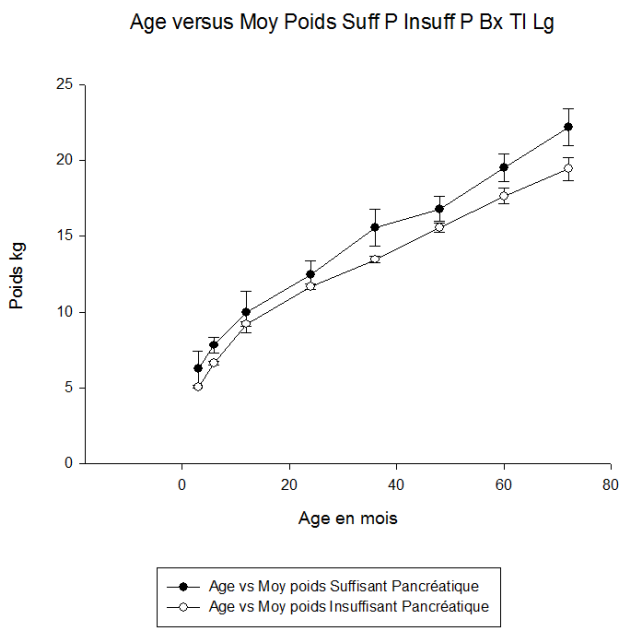
Lyon Etude institutionnelle PREVIMUC
(https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02847156?term=PREVIMUC&rank=1)
publication soumise Viral respiratory tract infections in young children with cystic fibrosis: are they as serious as previously described?
Mathilde Eymery, Florence Morfin, Anne Doleans-Jordheim, Antonin Bal, Marie Perceval, Camille Ohlmann, Catherine Mainguy, Philippe Reix

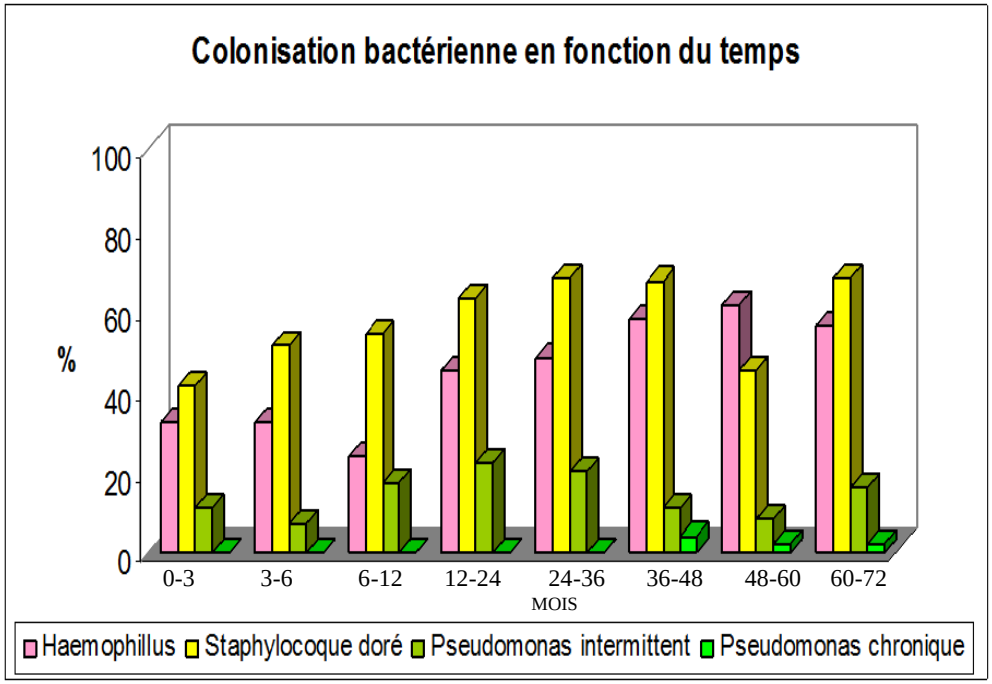


- 25 Nnés
- 9.6 ± 6.7mois
- Suivi prospectif
- 3.4 ± 1.7 Inf VA/an /pt
- Modérées
- rhinovirus and enterovirus 61%, VRS14%

Bilan du DNN Réunion MUCO-SUD Bordeaux-Toulouse Limoges 2008

Michael Fayon, S Bui, François Bremont, Emanuel Mas, Marie Mittaine, Jeanne Languepin

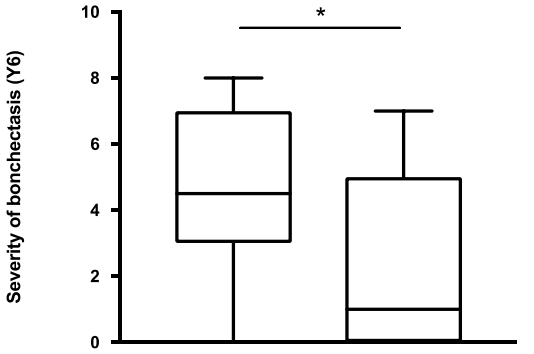




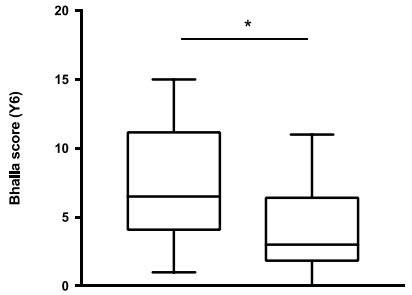
- Répartition des mutations spécifiques
- 84% IPE
- Croissance staturo-pondérale proche du 50 ème percentile, mais avec un déficit en médiane-poids et en Z-score poids pour les insuffisants pancréatiques
- Plus de la moitié des dépistés sont colonisés à SA, et la moitié le sont en chronique. (1% de SARM)
- La colonisation intermittente à PA n'est pas plus précoce et une faible proportion de colonisé chronique à 6 ans
- Environ 1 à 3% de BMR

Impact at school age of early chronic methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* infection in children with CF. ECFS 2018

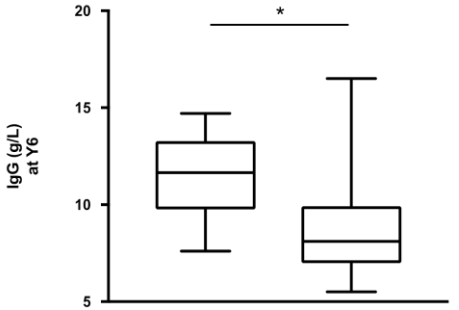
F Galodé MD[1], S Bui MD[1], M Fayon MD PhD[1]



Early chronic MSSA infection	Late chronic MSSA infection
4.7 ± 0.8	2.3 ± 0.4
* p = 0.01	



Early chronic MSSA infection	Late chronic MSSA infection
7.3 ± 1.1	4.2 ± 0.6
* p = 0.02	



Early chronic MSSA infection	Late chronic MSSA infection
11.3 ± 0.7	8.7 ± 0.4
* p = 0.002	

Sur 87 dépistés L'acquisition précoce avant 1 an du staph doré Chronique est associé à 6 ans avec un score de Bhalla altéré, des DDB plus sévères et des IGG augmentés: Prophylaxie?

Les projets Collaboratifs à construire ou en cours

- «Etude prospective de l'expression phénotypique des nouveau-nés dépistés hypertrypsinémiques présentant une forme atypique de mucoviscidose » Dépistage Phénotype Atypique Mucoviscidose "DPAM"
- Suivi fonctionnel Respiratoire (LCI…) des dépistés (P Reix)
- Biomarqueurs inflammatoires sur crachat induit (I Sermet)

Conclusions

- **Enquête 25/31** : Angers, Besançon, Bordeaux, Caen, Créteil, Dijon, Giens, Grenoble, Lille, Limoges, Lyon, Marseille, Nancy, Nantes, Necker, Robert-Debré, Reims, Rennes, Réunion, Roscoff, Strasbourg, Toulouse, Tours, Trousseau, Versailles. MERCI!
  - Nombreuses thèses et travaux régionaux
  - Participation collaborative aux publications nationales
  - Publications thématiques spécifiques
- Publications des **statistiques du dépistage régulières**
- **Effets bénéfiques nutritionnels, suivi des apports**
- **Suivi longitudinal de la fonction pulmonaire**
- **Projets communs**: Annonce, Formes atypiques**,** Microbiote (bacterio-fungiques), inflammation, imagerie, LCI…