

EVALUATION DIAGNOSTIQUE ET PRISE EN CHARGE DES AFFECTIONS LIÉES ou ASSOCIÉES à CFTR

Protocole National de Diagnostic et de Soins Novembre 2021

5^{èmes} Journées Francophones de la Mucoviscidose - Tours 2022

Pour le Groupe de rédaction du PNDS :

Laure COUDERC (Pédiatrie – CRCM Rouen)

Caroline RAYNAL (Génétique Moléculaire - CHU Montpellier)

Julie MACEY (Pneumologie - CHU de Bordeaux)



Coordination : Isabelle SERMET (Centre de Référence Constitutif - AP-HP, Necker)

Organisation : Anne-Sophie BONNEL (Pédiatrie – CH Versailles)



Affections liées ou associées à CFTR ?

- Diagnostic de mucoviscidose (MV) est défini par un test de sueur positif avec un chlore sudoral ≥ 60 mm/L
- Il existe des situations liées à une dysfonction de CFTR non MV
 - **Affections liées au CFTR (AL-CFTR)**
 - **Affections associées au CFTR (AA-CFTR)**
- Objectifs du PNDS :
 - Décrire la démarche pour confirmer ces diagnostics
 - Décrire la prise en charge des **formes non conclues lors du dépistage néonatal (DgNC)** afin de repérer les enfants susceptibles d'évoluer vers des formes symptomatiques
 - Proposer une prise en charge thérapeutique et pour le conseil génétique
 - Harmoniser le suivi de ces patients



Affections liées à CFTR (AL-CFTR)

- **Définition**

au moins un symptôme évocateur CF et

- Soit $30 < TS < 59$ mm/L Cl⁻ et au plus un variant du gène *CFTR* associé à la MV
- Soit $TS < 30$ mm/L Cl⁻ et deux variants du gène *CFTR* dont au plus un n'est pas associé à MV

- **Quelles pathologies ?** : ABCD, DDB, Pancréatites idiopathiques non héréditaires, Rhinosinusites chroniques et polypose, Keratodermie palmo-plantaire aquagénique

- **Confirmation du diagnostic** peut être apportée par les tests fonctionnels dans des laboratoires spécialisés : Mesure de la DDP (nasal), Mesure du courant de court circuit (rectal), mesure de la sécrétion de sueur béta-adrénergique (glande sudorale)



Affections associées à CFTR (AA-CFTR)

- Affections avec fréquence élevée d'**hétérozygotes** simples
- **TS<30 mmol/L** et absence de risque d'évolution vers une MV

- **Quelles pathologies ?**
 - Certaines formes d'asthme
 - ABPA
 - Cholangite sclérosante primitive



Le diagnostic non conclu au dépistage néonatal *

Consensus français 2017

Définition de AL - CFTR : au moins un symptôme évocateur CF et

- Soit $30 < TS < 59$ mm/L Cl⁻ et au plus un variant du gène *CFTR* associé à la MV
- Soit $TS < 30$ mm/L Cl⁻ et deux variants du gène *CFTR* dont au plus un n'est pas associé à MV

* Plusieurs terminologies : CRMS (Borowitz 2009), CSIP (Munck 2015)



Le diagnostic non conclu au dépistage néonatal *

Consensus français 2017

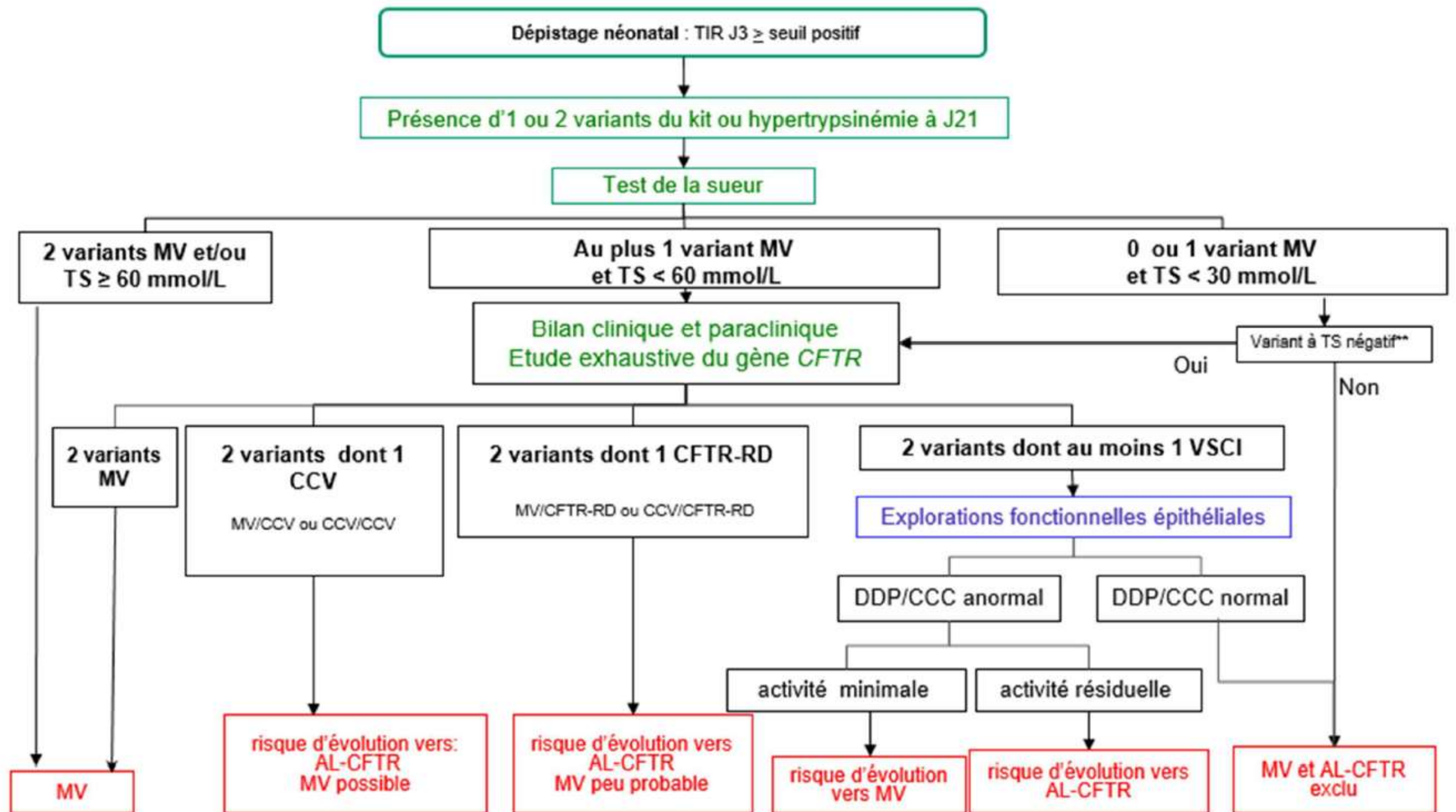
Situations DgNC : Nourrissons (sans signe) ayant une hypertrypsiniémie

- Soit $30 < TS < 59$ mm/L Cl⁻ et au plus un variant du gène CFTR associé à la MV
- Soit $TS < 30$ mm/L Cl⁻ et deux variants du gène CFTR dont au moins un est de pathogénicité indéterminée

Prévalence 11% (Audrezet 2020) du risque évolutif vers AL-CFTR

- Une faible partie de ces enfants porteurs de mutation rare → MV (risque?)
- Une minorité vont développer des signes AL-CFTR (risque?)
- Une très faible partie des hétérozygotes peuvent présenter une AA-CFTR
- Etude française (2002-17) : 273 génotype AL-CFTR/2441 dépistés positifs

* Plusieurs terminologies : CRMS (Borowitz 2009), CSIP (Munck 2015)



Prise en charge et suivi des nourrissons DgNC

	Initial	3-6 mois	12 mois
DIAGNOSTIC			
Trypsinémie	X		
Test de la sueur	X	X	O
Génétique exhaustive de <i>CFTR</i>	X		
Elastase fécale 1	X	O	X
CONSULTATION			
Médicale	X	X	X
Infirmière coordinatrice	X	X	X
Kinésithérapeute	X	X	X
Diététique	O	O	O
Psychologue	O	O	O
Assistante sociale	O	O	O
SUIVI			

	Initial	3-6 mois	12 mois
Expliquer la situation clinique au médecin traitant et actualiser si diagnostic change	X	O	O
Conseil génétique	X		
Evaluation respiratoire et kinésithérapeute	X	X	X
Evaluation nutritionnelle	X	X	X
Bactériologie des sécrétions bronchiques et si exacerbation	X	X	X
Radiologie (Scanner thoracique ultra low dose)	O	O	O
Index de clearance pulmonaire			
Spirométrie			



Prise en charge et suivi des nourrissons DgNC 2 ans à 6 ans

- Le suivi au CRCM se fera ensuite tous les ans jusqu'à 6 ans
- Risque faible ensuite de conversion si bilan normal
- Suivi conjoint avec le MT (courrier type en annexe)
- Décision médicale partagée après discussion avec les parents pour le suivi ultérieur (suivi MT, suivi CRCM, RV adolescence)



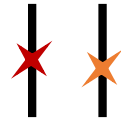
Les enfants avec un diagnostic non conclu lors du dépistage néonatal

- Les nourrissons avec hypertrypsiniémie et TS intermédiaires doivent :
 - Avoir une analyse génétique complète : stratégie diagnostique détaillée
 - Être suivis en CRCM (6 ans) – Courriers au MT
 - Faire l'objet d'études longitudinales afin d'évaluer le risque d'évolution vers des AL-CFTR
- L'information aux parents est essentielle sur la connaissance des variants, les possibilités cliniques évolutives et sur la prise en charge au CRCM.

Affection « liée » vs « associée » à CFTR : les données génétiques

AL-CFTR

2 variants *CFTR*
homozygote ou hétérozygote composite



Au moins un variant **non exclusivement**
impliqué dans la MV

AA-CFTR

1 variant *CFTR*
hétérozygote



Variant *CFTR* = **facteur de risque/prédisposition**
dans un contexte multifactoriel (autres gènes,
environnement...)

Classes de variants CFTR

Classes « phénotypiques » :

Castellani *et al.*, 2008



MV : variants « sévères »

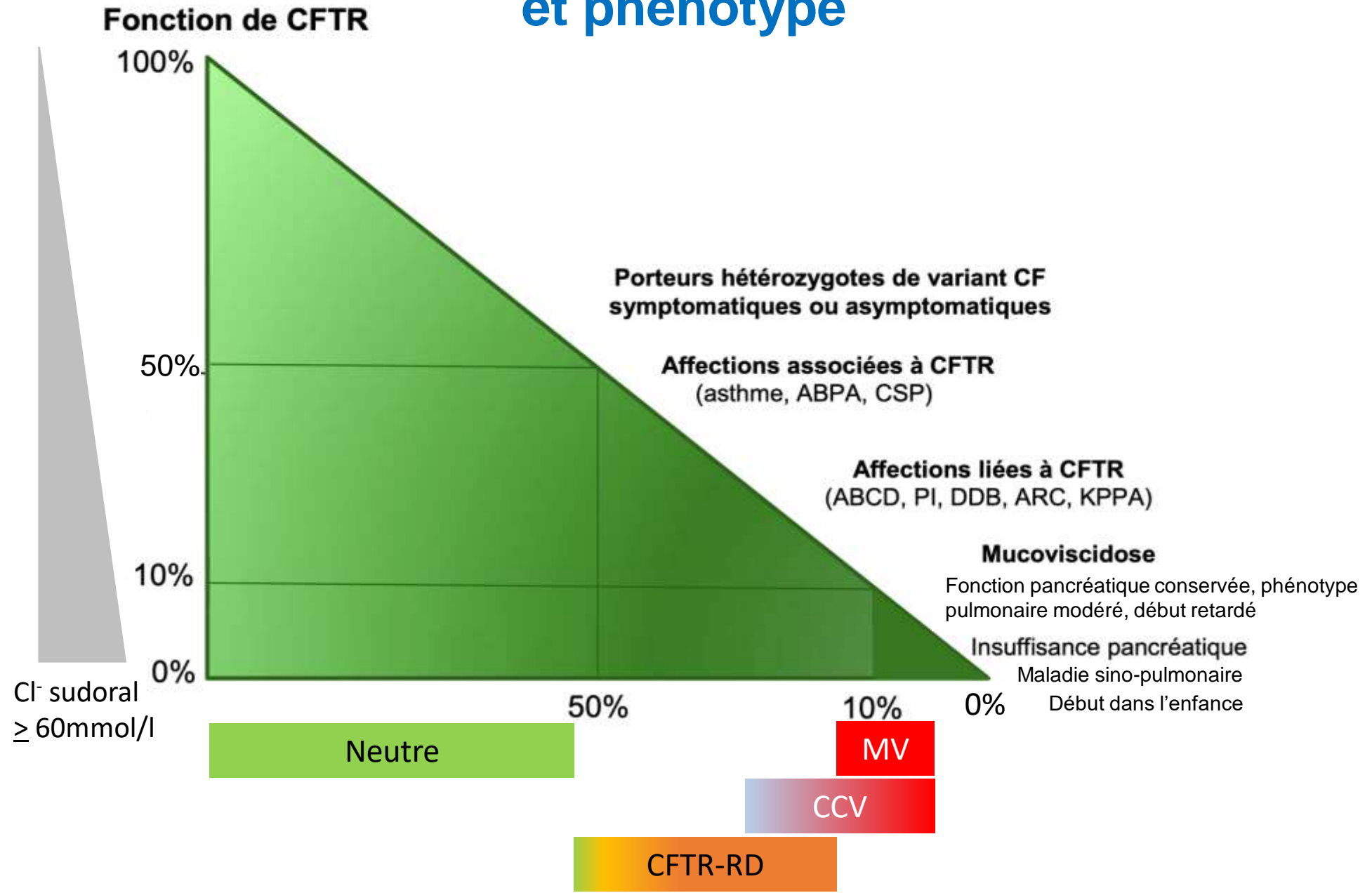
CCV : variants à large spectre phénotypique

CFTR-RD : variants « modérés »

Neutre : variants non pathogènes

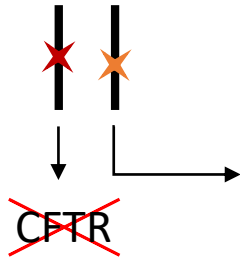
VSCI : Variants de Signification Clinique Incertaine : *Pathogénicité? Sévérité?*

AL-CFTR : la corrélation entre génotype, la fonction et phénotype



AL-CFTR : la corrélation entre génotype et phénotype

Déterminer le spectre phénotypique d'un variant *en trans* d'un variant MV :



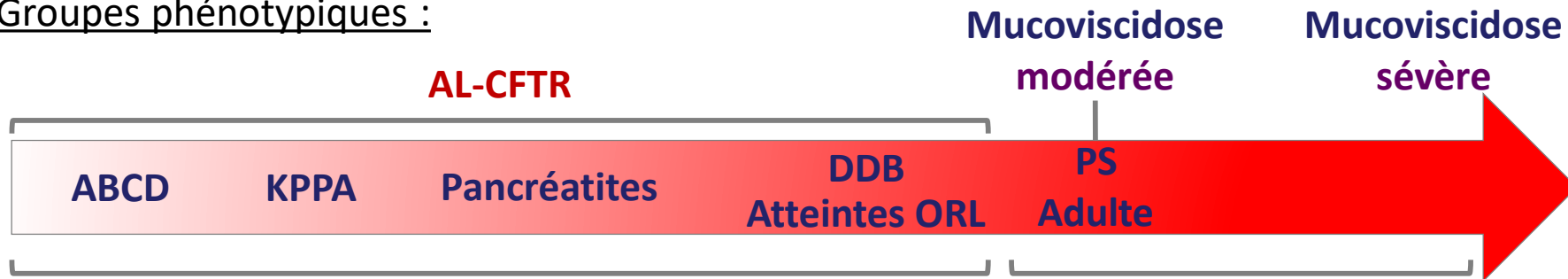
Phénotype corrélé à la **fonction résiduelle du variant**

Fonction CFTR **propre au variant**

Bases de données : nombre suffisant d'individus rapportés

Etudes fonctionnelles *in vivo* / *ex vivo* : variants rares ou à l'échelle individuelle

Groupes phénotypiques :



Génotypes compatibles :

MV/CCV
 MV/CFTR-RD
 CCV/CCV
 CCV/CFTR-RD
 CFTR-RD/CFTR-RD
 MV ou CCV ou CFTR-RD/VSCI

MV/MV
 MV/CCV
 CCV/CCV

MV ou CCV/VSCI

↑ Sévérité



Cas clinique N°1 : Mickael

- 40 ans, Infographiste, marié, non fumeur
- Atcd : pneumopathie chronique à éosinophiles en 2003
- Bilan de stérilité en 2013 → découverte d'une ABCD
- Bilan de l'ABCD : recherche mutation CFTR +, pas d'autre anomalie
- PMA : 1 fille
- Adressé au CRCM pour avis

EX CLINIQUE

IMC 32 (1m84, poids 109kg)

Respi : pas de SFR

ORL : notion de polypose et sinusite

Dig : jamais de pancréatite, pas de douleur abdo, pas de malabsorption

Pas d'atcd familial de MV

CFTR

Test de la sueur intermédiaire (66 et 78 mmol/l en méthode conductivité Sweat-Chek)

Gène CFTR : F508del / I980K

BILAN PARACLINIQUE

EFR normales, VEMS 107%

Scanner thorax : DDB segment ventral du LSD

Scanner sinus : épaissement en cadre des sinus maxillaires, quelques comblements des cellules ethmoïdales.

Echographie abdominale : stéatose hépatique

Biologie sanguine :

Cytolyse 2N, carence vit D

Elastase fécale > 500



GENOTYPE : F508del et I980K

F508del : variant **MV**

I980K : variant **CFTR-RD**



CFTR-France

Variant **NM_000492.3:c.2939T>A**

Variant details:

Name	NM_000492.3:c.2939T>A
Protein name	NP_000483.3:p.(Ile980Lys)
Genomic name (hg19)	chr7:g.117246758T>A UCSC gnomAD
#Exon/intron	exon 18
Legacy Name	I980K
Class	disease-causing
Subclass	CFTR-RD-causing

Other Details	A new missense mutation in exon 16 was found in an infertile French man with congenital bilateral absence of the vas deferens. This mutation was detected by DGGE using chemical clamps and identified by direct sequencing. This mutation has been found in one among 50 non- Δ F508 CF chromosomes. This patient has a Δ F508 mutation on the chromosome.
Contributors	Bienvenu T, Cazeneuve C, Kaplan JC, Beldjord C 1994-05-19
Institute	Hopitaux de Paris Paris, France
Submitted Phenotype Details	One patient, male, 40y, diagnosed at 32 with CBAVD, is PS, has mild pulmonary di... chloride 95 mmol/l. He is carrying Δ F508 on the other allele. (pers. corr. Bienvenu)

Phenotype	Patient ID	Variant status	Additional variants
CBAVD	4706	heterozygote	CF-causing- Undef
CBAVD	2449	heterozygote	CF-causing- Undef
CBAVD	2425	heterozygote	CF-causing- Undef
CBAVD	1501	heterozygote	CFTR-RD-causing- Undef
CBAVD	5229	heterozygote	CF-causing - Trans
CBAVD	971	heterozygote	CF-causing - Trans
CBAVD	512	heterozygote	CFTR-RD-causing - Trans
CBAVD	449	heterozygote	CF-causing - Trans
Bronchiectasis	950	heterozygote	CF-causing- Undef
Bronchiectasis	4234	heterozygote	CF-causing - Trans
Asymptomatic compound heterozygote	1290	heterozygote	CFTR-RD-causing - Trans CFTR-RD-causing - Trans
CF	5040	heterozygote	CF-causing- Undef

12 patients carrying this variant are reported in CFTR-F

TOTAL NUMBER OF PATIENTS	12
Asymptomatic compound heterozygote	1
CF	1
CFTR-RD	10 • Bronchiectasis 2 • CBAVD 8

TS inter.
TS neg.

PS, TS neg.

Evolution

- 2016 : ABPA

Toux, expectorations, sibilants

EFR : tiff 70%, VEMS 84%

IgE tot 747, spé 17.5, séro +, 1990 éosino

TDM : importantes impactions mucoïdes des champs moyens et supérieurs, micronodules.



- 2022 : stabilité

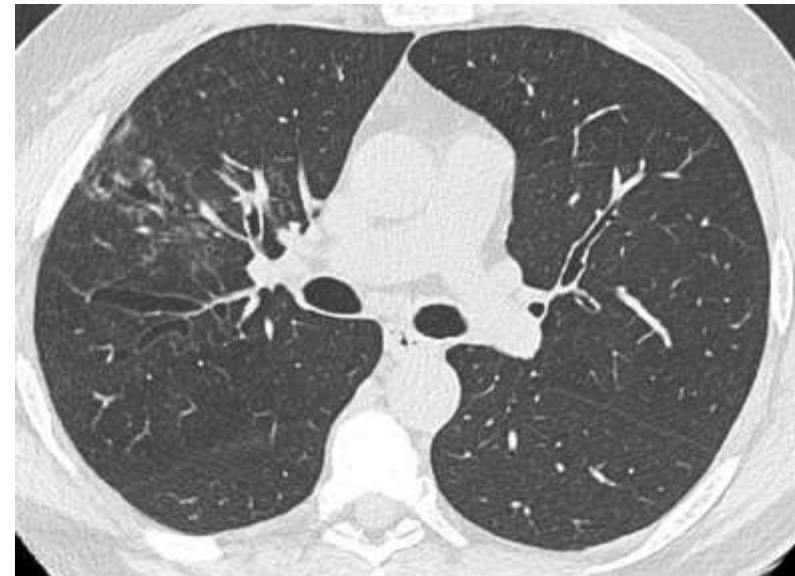
Pas de SFR

Pas d'atteinte dig

Symptômes ORL minimes

EFR normales

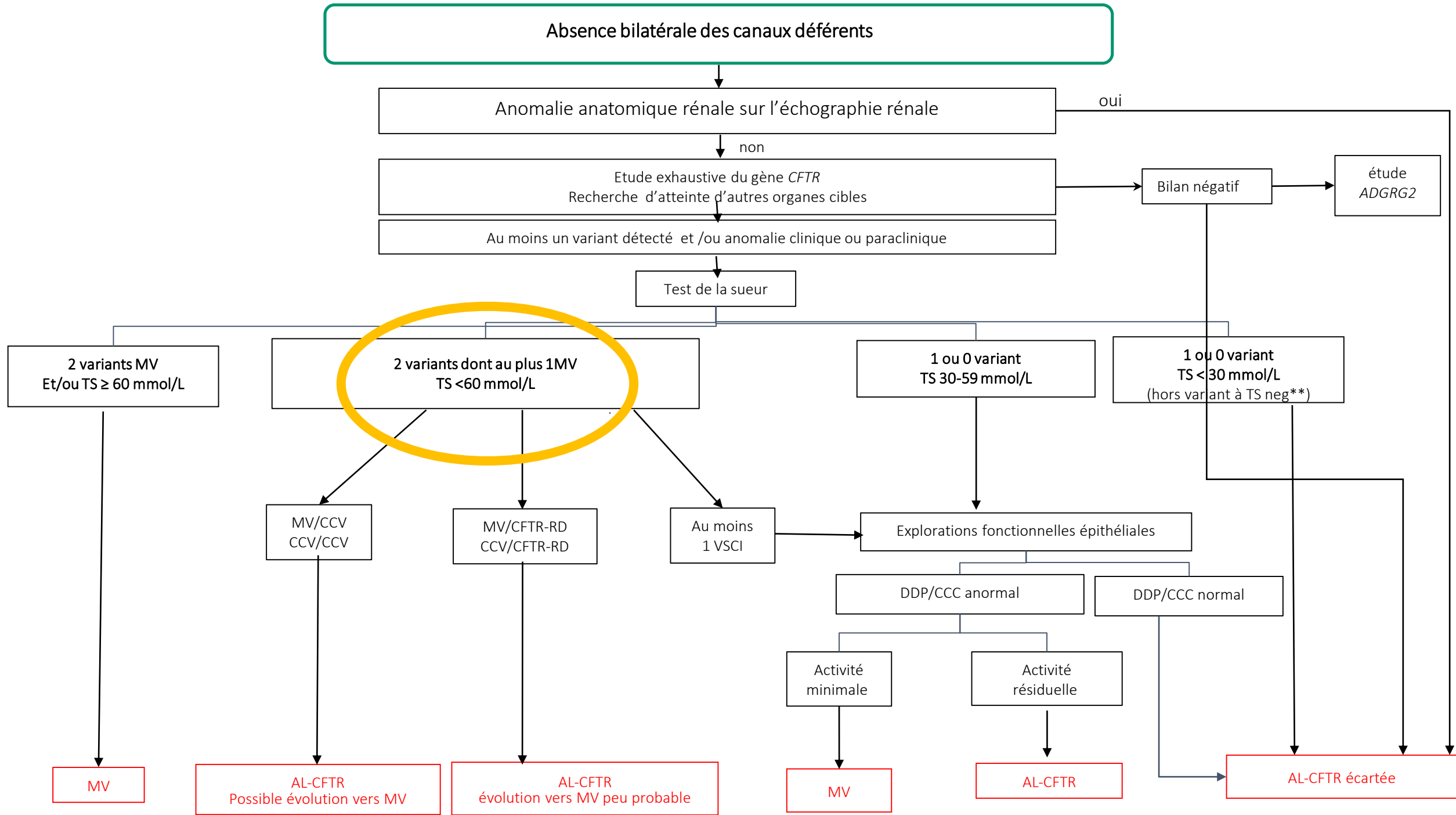
Scanner : DDB séquellaires d'ABPA, pas d'aggravation supplémentaire



Au total

- 1 atteinte prédominante : ABCD
 - Autres atteintes minimales, PS
 - 1 variant MV et 1 variant CFTR-RD
 - TS intermédiaire
-
- Intérêt d'un suivi sur le long terme (ABPA dans ce cas)

→ Affection liée à CFTR



Absence bilatérale des canaux déférents

Anomalie anatomique rénale sur l'échographie rénale

oui

non

Etude exhaustive du gène *CFTR*
Recherche d'atteinte d'autres organes cibles

Bilan négatif

étude *ADGRG2*

Au moins un variant détecté et /ou anomalie clinique ou paraclinique

Test de la sueur

2 variants MV
Et/ou TS ≥ 60 mmol/L

2 variants dont au plus 1MV
TS <60 mmol/L

1 ou 0 variant
TS 30-59 mmol/L

1 ou 0 variant
TS <30 mmol/L
(hors variant à TS neg**)

MV/CCV
CCV/CCV

MV/CFTR-RD
CCV/CFTR-RD

Au moins 1 VSCI

Explorations fonctionnelles épithéliales

DDP/CCC anormal

DDP/CCC normal

Activité minimale

Activité résiduelle

MV

AL-CFTR
Possible évolution vers MV

AL-CFTR
évolution vers MV peu probable

MV

AL-CFTR

AL-CFTR écartée



Cas clinique N°2 : Florian

- 28 ans, bureau d'études sur génie climatique, en couple, non fumeur
- 2 frères en bonne santé, pas d'atcd familial de MV
- Adressé pour découverte de mutations dans le bilan de pancréatites aiguës récidivantes avec reste du bilan étiologique négatif

EX CLINIQUE

IMC 24 (1m82, poids 80kg)

Respi : pas de SFR

ORL : pas de symptôme

Dig : pancréatite aigue 2 à 4/an depuis l'adolescence, pas de douleur abdo sinon, pas de malabsorption

CFTR

Test de la sueur négatif (31 et 38 mmol/l en méthode conductivité Sweat-Chek)

Gène CFTR : F508del / allèle TG12T5

BILAN PARACLINIQUE

EFR normales, VEMS 108%

Scanner thorax : normal

Echographie abdominale : normale

Biologie sanguine : normale

Elastase fécale 480

IRM pancréatique : discrète dilatation des canaux secondaires pancréatiques

Spermogramme : azoospermie

Echographie testiculaire : Absence de vésicule séminale droite, reste normal

IRM pour canaux déférents : agénésie

Bilan hormonal normal (LH FSH testostérone)

GENOTYPE : F508del et TG12T5

F508del : variant **MV**

TG12T5 : variant **CFTR-RD**

Fréquence population générale française (individus sains) = **0,98%**
Fréquence population de malades CFTR2 = 0,13%

Boussaroque *et al.*, 2020

CFTR-France

439 patients carrying this variant are reported in CFTR-France:

TOTAL NUMBER OF PATIENTS		439
Asymptomatic compound heterozygote		17
CF		19
CFTR-RD		384 <ul style="list-style-type: none">• Aquagenic palmoplantar keratoderma 2• Bronchiectasis 30<ul style="list-style-type: none">• CBAVD 280• CRS-NP 4• Other 34• Pancreatitis 34
Fetal bowel anomalies		1
Pending		5
Pending (NBS)		12
Pending non-CF		1

complex allele in 1.37% of patients associated with

- c.2930C>T - p.(Ser977Phe) : 100.00%

variant CCV

c.2924_2925delGA - p.(Arg975Ilefs*10) - Cis
c.1521_1523delCTT - p.(Phe508del) - Trans

c.350G>A - p.(Arg117His) - Cis
c.3324delC - p.(Ile1109Serfs*12) - Trans
c.-4G>C - p.(=) - Undefined

c.3310G>T - p.(Glu1104*) - Cis
c.1521_1523delCTT - p.(Phe508del) - Trans

Au total

- 2 atteintes : pancréatites aiguës et ABVD
- 2 variants : 1 causal de MV, 1 autre non MV à retentissement variable
- Test de la sueur négatif

→ Affections liées à CFTR mais pas de mucoviscidose

Pancréatite Aigüe Récurrente ou Pancréatite Chronique

Bilan Facteurs de risque
Toxiques : alcool, tabac, médicaments
Métaboliques : hypertriglycéridémie, hypercalcémie
Obstructif (lithiase biliaire, malformation, tumeur)
Auto-immun : IgG4

négatif

Étude génétique : *PRSS1*, *SPINK1*, *CTRC*, *CFTR* (SNG); Bilan atteinte d'autres organes

Bilan négatif

Au moins un variant *CFTR* détecté et /ou anomalie clinique ou paraclinique

Test de la sueur

2 Variants MV
Et ou TS ≥ 60 mmol/L

2 variants dont au plus 1MV
TS < 60 mmol/L

1 ou 0 variant
TS 30-59 mmol/L

1 ou 0 variant
TS < 30 mmol/L
(hors variant à TS neg**)

MV/CCV
CCV/CCV

MV/CFTR-RD
CCV/CFTR-RD

Au moins
1 VSCI

Explorations fonctionnelles épithéliales

DDP/CCC anormal

DDP/CCC normal

Activité
minimale

Activité
résiduelle

MV

AL-CFTR
Possible évolution vers MV

AL-CFTR
évolution vers MV peu probable

MV

AL-CFTR

AL-CFTR écartée



Cas clinique N°3 : Marlène

- 35 ans, infirmière, mariée, 1 fils
- Atcd : syndrome du QT long congénital
- Hospitalisation pour exacerbation de DDB
- DDB connues depuis 5 ans, découverte au décours d'une exacerbation



EX CLINIQUE

IMC 18,5

Respi : bronchorrhée, dyspnée stade 2mMRC,
hémoptysie faible à moyenne abondance

ORL : polypose nasosinusienne

Dig : 0

CFTR

Test de la sueur négatif (19 mmol/l Cl⁻ en coulometrie)

Gène CFTR : F508del / M952T en *trans*

BILAN PARACLINIQUE

EFR TVO sévère, VEMS 34%

Scanner thorax : DDB diffuses avec impactions

ECBC : *P. aeruginosa*

Echographie abdominale : normale

Elastase fécale >800

Biologie sanguine : normale

Bilan de DDB :

NO bas, étude mobilité ciliaire normale en MO,
ME en attente

Reste du bilan étio nég

GENOTYPE : F508del et TG12T5

F508del : variant **MV**

M952T : **VSCI**

CFTR-France

Variant NM_000492.3:c.2855T>C

Legacy Name	M952T
Class	VUS
Subclass	VUS5

4 patients carrying this variant are reported in CFTR-France:

TOTAL NUMBER OF PATIENTS	4
Asymptomatic compound heterozygote	1
CFTR-RD	2 <ul style="list-style-type: none">• <i>Aquagenic palmoplantar keratoderma</i> 1• <i>Bronchiectasis</i> 1
Pending (NBS)	1

Phenotype	Patient ID	Variant status	Additional variants
Bronchiectasis	FR002-192408-17036	heterozygote	c.1521_1523delCTT - p.(Phe508del) - Trans c.54-589A>G - p.(=) - Undef
Pending (NBS)	FR003-8521-3752	heterozygote	c.1521_1523delCTT - p.(Phe508del) - Trans
Aquagenic palmoplantar keratoderma	FR004-MUC8423-CF08458	heterozygote	c.2620-674_3367+198del - p.(Val874Glufs*11) - Trans
Asymptomatic compound heterozygote	FR005-M11186B-MUC786	heterozygote	c.350G>A - p.(Arg117His) - Trans

GENOTYPE : F508del et TG12T5

F508del : variant **MV**

M952T : **VSCI**

CFTR2

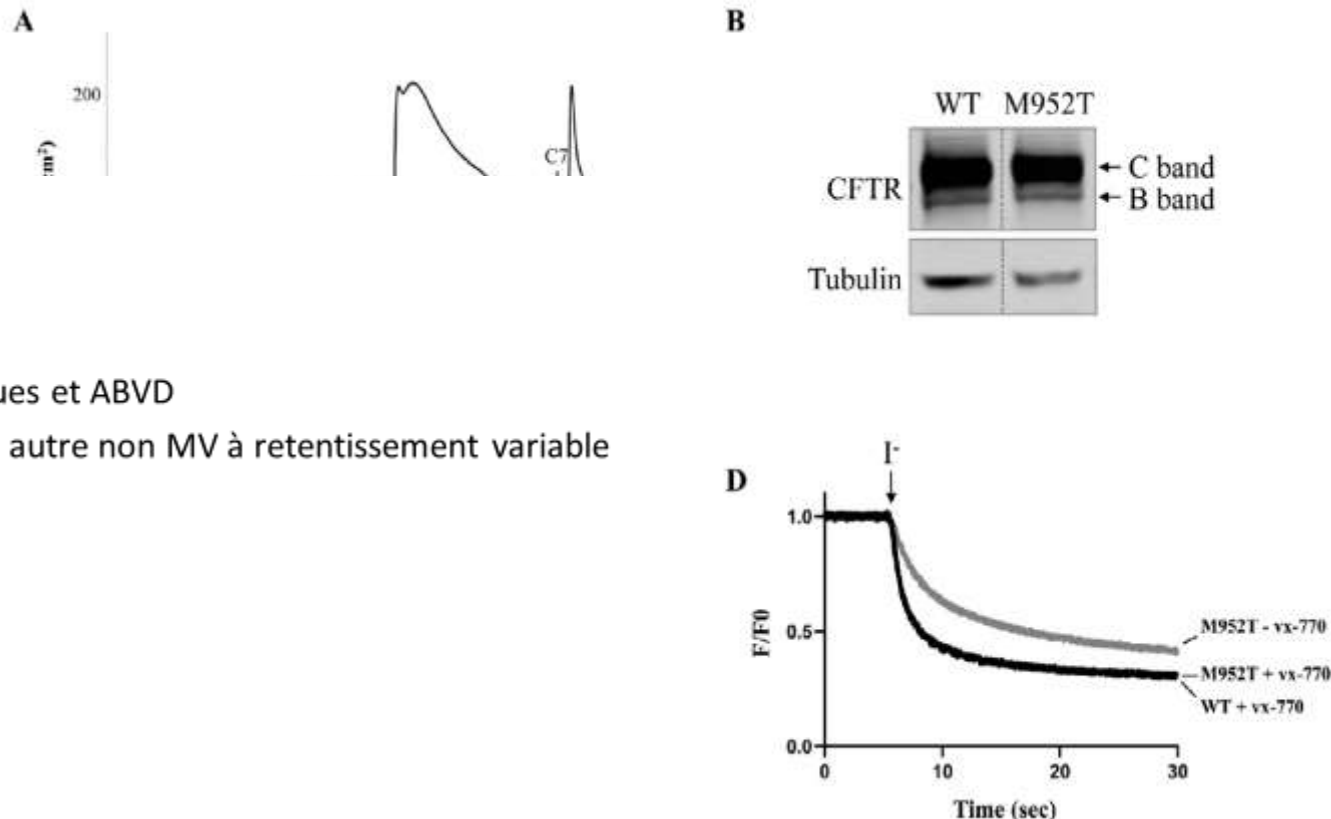
Variant	Cell Lines	CFT nor
Normal CFTR (Wild-type with no variants)	All cell lines	
F508del (included for reference)	FRT	
	HeLa	
	CFBE	
M952T	FRT	
	HeLa	
	CFBE	

Au total

- 2 atteintes : pancréatites aiguës et ABVD
- 2 variants : 1 causal de MV, 1 autre non MV à retentissement variable
- Test de la sueur négatif

- Affections liées à CFTR
- pas de mucoviscidose

Hatton *et al.*, 2021 - Dg non conclu au DNN



Un enfant de 5 ans : TS négatif, bronchiolites, élastase 325 µg/g, SCT normal
 Un enfant de 3 ans : TS négatif, aucun symptôme MV, élastase > 700 µg/g

Au total

- 2 atteintes sévères : DDB et ORL
- Suffisance pancréatique
- 2 variants : 1 variant MV, 1 variant probablement pathogène mais quelle sévérité ?
- Test de la sueur négatif

→ Affection liée à CFTR ?

→ Mucoviscidose ?

→ Pas de lien avec CFTR mais chercher autre dg ?

Dilatation Des Bronches
Diagnostic différentiel: dyskinésie ciliaire, ABPA, déficit immunitaire, pathologie auto-immune*

Test de la sueur + recherche des variants *CFTR* les plus fréquents, atteinte d'autres organes cibles

2 variants MV
et/ou TS ≥ 60 mmol/L

2 variants dont au plus 1MV

1 ou 0 variant
et TS 30-59 mmol/L

1 ou 0 variant
et TS < 30 mmol/L
(hors variant à TS neg**)

TS ≥ 60 mmol/L

TS < 60 mmol/L

Etude exhaustive du gène *CFTR*

MV/CCV
CCV/CCV

MV/CFTR-RD
CCV/CFTR-RD

Au moins
1 VSCI

2 variants dont au moins 1 VSCI

1 variant

0 variant

Explorations fonctionnelles épithéliales

DDP/CCC anormal

DDP/CCC normal

activité « minimale »

activité résiduelle

MV

AL-CFTR
Possible évolution vers MV

AL-CFTR
évolution vers MV peu probable

MV

AL-CFTR

AL-CFTR écartée



Conclusion

- Symptômes => faut-il rechercher un lien avec CFTR ?
- Présence de variants CFTR dans le cadre du bilan d'un symptôme : causalité des variants ?
- Travail entre cliniciens et généticiens : interprétation des variants et orientation diagnostique
- Informer les patients de la possibilité de survenue de pathologies liées ou associées au CFTR
- Mise à jour des données du registre pour l'interprétation des variants
- Suivi des patients (rythme à définir en fonction des atteintes)
- Conseil génétique : classification des variants en fonction du phénotype primordiale
- Selon l'atteinte et la sévérité, quid des modulateurs des CFTR ?

Pr Isabelle SERMET-GAUDELUS - Coordination du PNDS

Dr Anne-Sophie BONNEL - Organisation des groupes de travail

Groupe de rédaction du PNDS: Cliniciens (Adultes et Pédiatre),
Biologistes (Génétique moléculaire, Biochimie)

Dr Marie Pierre Audrezet, généticienne moléculaire, Brest

Dr Katia Bessaci Kabouya, pneumo-pédiatre, Reims

Dr Anne-Sophie Bonnel, pneumo-pédiatre, Versailles-Paris

Pr Jacques Brouard, pneumo-pédiatre, Caen

Dr Bérandère Coltey, pneumologue, Marseille

Dr Laure Couderc, pneumo-pédiatre, Rouen

Pr Dominique Debray, hépato-pédiatre, Paris

Dr Sandra de Miranda, pneumologue, Suresnes

Dr Eric Deneuve, pneumo-pédiatre, Rennes

Dr Emmanuelle Girodon, généticienne moléculaire, Paris

Dr Cathy Llerena, pneumo-pédiatre, Grenoble

Dr Julie Macey, pneumologue, Bordeaux

Dr Julie Mankikian, pneumologue, Tours

Dr Clémence Martin, pneumologue, Paris

Dr Marie Mittaine, pneumo-pédiatre, Toulouse

Dr Anne Munck, gastro-pédiatre, Paris

Dr Thao Nguyen-Khoa, biochimiste, Paris

Dr Caroline Raynal, généticienne moléculaire, Montpellier

Dr Natacha Remus, pneumo-pédiatre, Créteil

Pr Isabelle Sermet-Gaudelus, pneumo-pédiatre, Paris

Dr Nathalie Wizla, pédiatre, Lille

Dr Laurence Weiss, pneumo-pédiatre, Strasbourg

Groupe de travail multidisciplinaire : Relecture du PNDS

Dr Laure Cosson, Pneumo-pédiatre, Tours

Dr Bérénice Colas, Médecin généraliste, Reims

Dr Isabelle Danner-Boucher, Pneumologue, Nantes

Martine Karoubi, Représentante de l'association Vaincre la Mucoviscidose, Paris

Hélène Lecomte, Infirmière coordinatrice, Lille

Dr Bruno Ravoninjatovo, Pneumologue, Reims

Pr Philippe Reix, Pneumo-pédiatre, Lyon

Estelle Ruffier, Représentante de l'association Vaincre la Mucoviscidose, Paris

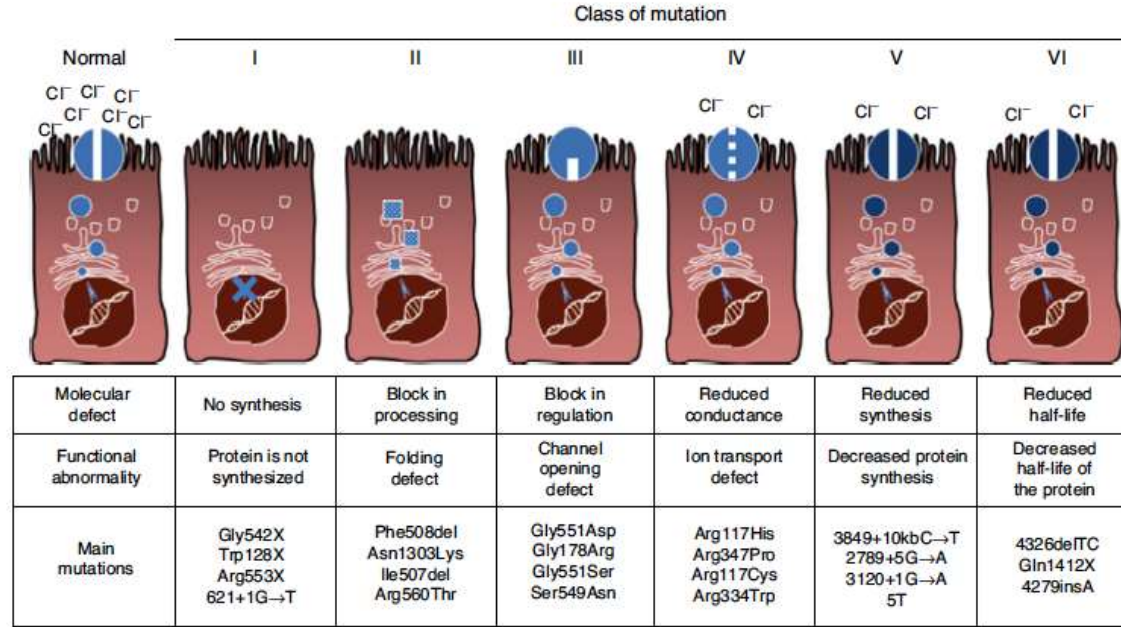
Dr Guillaume Thouvenin, Pneumo-pédiatre, Paris

Merci

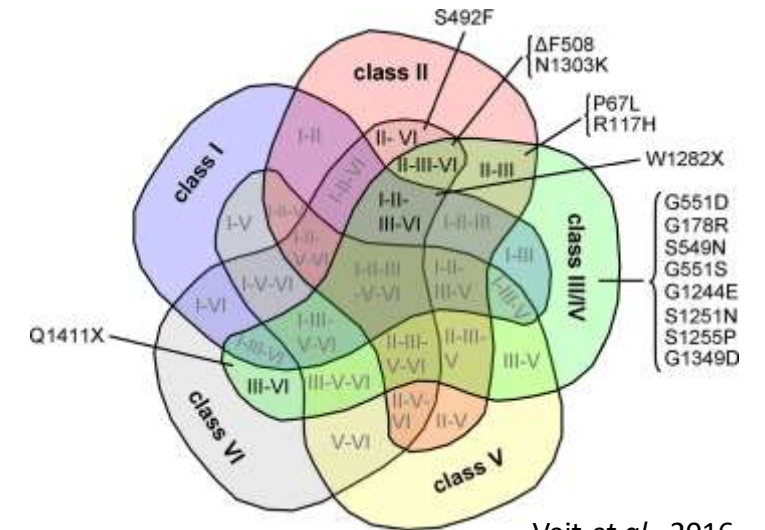
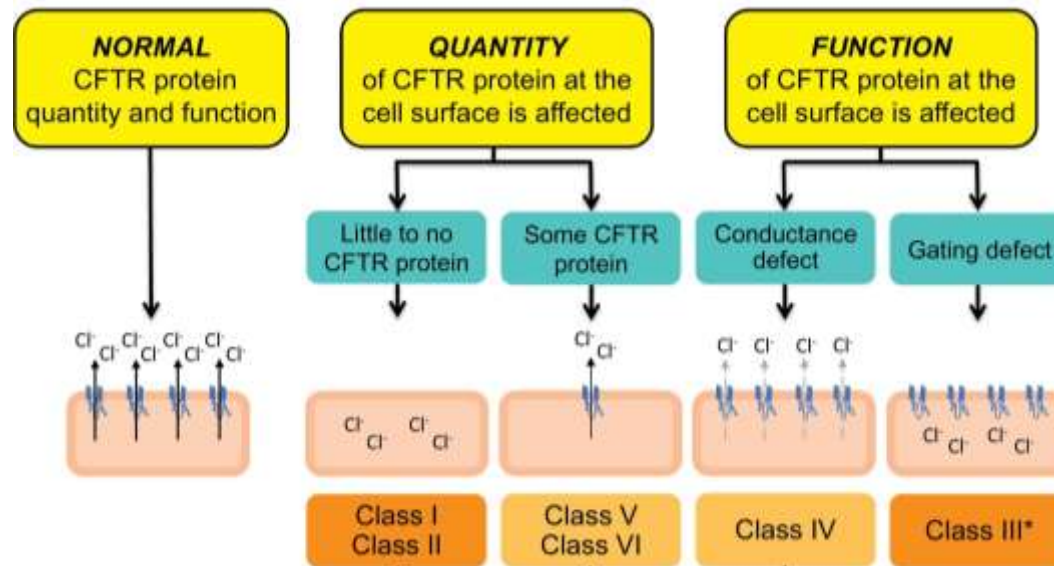


Classes « fonctionnelles » : Welsh & Smith 1993

Quintana-Gallego *et al.*, 2014



Foil *et al.*, 2019



Veit *et al.*, 2016