



CRMR Mucoviscidose et maladies apparentées

Synthèse du PNDS à destination du médecin traitant

Novembre 2021

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Evaluation diagnostique et prise en charge des affections liées ou associées à CFTR

Synthèse du PNDS à destination du médecin traitant

1- Introduction

Le diagnostic biologique de mucoviscidose (MV) est fondé sur la mise en évidence d'une concentration sudorale de chlorure (Cl^-) supérieure ou égale à 60 mmol/L au test de la sueur (TS) et/ou la présence de deux variants du gène *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*) associés à la MV, un sur chaque chromosome parental. Cependant il existe des cas pour lesquels l'analyse génétique ne révèle qu'un seul voire aucun variant pathogène et/ou le TS est intermédiaire (30 à 59 mmol/L) ou négatif (inférieur à 30 mmol/L). Ces situations regroupent des entités cliniques spécifiques révélées par des symptômes limités à un seul organe, désignées comme **Affections Liées à CFTR (AL-CFTR)**. Le problème majeur qu'elles posent, et qui justifie ce PNDS, est qu'il est impossible d'en prédire l'évolution. Certains patients développeront une MV classique, d'autres une atteinte plus modérée de meilleur pronostic, MV avec suffisance pancréatique, d'autres enfin ne présenteront pas d'évolution péjorative. Ces situations cliniques ne sont pas figées et un individu présentant une AL-CFTR, peut secondairement développer une atteinte clinique de type MV et le diagnostic sera donc modifié. En France, le nombre de ces patients est probablement sous-estimé car ceux-ci ne sont pas recensés de façon exhaustive dans un registre comme c'est le cas des patients atteints de MV. Pour ces patients, l'étiquette « mucoviscidose » portée à tort pose des problèmes multiples de vie quotidienne, tels que la couverture par l'assurance maladie, l'accès à l'emploi ou l'obtention de crédits. A l'inverse, ne pas reconnaître ces patients et ne pas les prendre en charge de façon adaptée est une perte de chance.

A ces formes symptomatiques, il faut ajouter les **Diagnostiques non conclus (DgNC) au dépistage néonatal (DNN)** de la MV. La plupart de ces bébés ne présentera jamais de signes de MV, mais certains, a priori une très faible proportion, développeront une atteinte clinique de type MV ou AL-CFTR souvent révélée à l'adolescence ou à l'âge adulte. Repérer les formes susceptibles d'évoluer vers une forme clinique, même tardivement, est un enjeu important. Pour les parents, l'impossibilité de statuer sur l'avenir de leur enfant génère une angoisse importante et soulève, en cas de désir de nouvelle grossesse, la question de l'éventualité du diagnostic prénatal. Ce dilemme est une question éthique majeure entre "manquer le diagnostic" d'un enfant qui sera diagnostiqué tardivement avec une maladie déjà évoluée et « classer malade » un sujet qui ne développera aucun signe de la maladie.

Enfin, les études génétiques montrent une sur-représentation d'individus hétérozygotes simples pour un variant du gène *CFTR* dans certaines affections respiratoires courantes ou situations cliniques évocatrices de MV. Il est probable que la présence d'un variant pathogène de *CFTR* sur un seul allèle, diminuant à 50% le niveau fonctionnel de *CFTR*, puisse prédisposer à certaines pathologies, dans un contexte multifactoriel, où interviennent des

facteurs environnementaux, d'autres facteurs génétiques ou épigénétiques encore inconnus. Ces affections survenant chez des hétérozygotes sont qualifiées d'**Affections Associées à CFTR (AA-CFTR)**.

La classification des variants *CFTR* la plus utilisée en routine pour le diagnostic est fonction des conséquences cliniques. Cinq classes de variants sont ainsi reconnues (Annexe 2). Un variant est rangé dans une des catégories ci-dessous en fonction du phénotype observé ou attendu lorsqu'il est à l'état hétérozygote composite avec, sur l'autre chromosome parental, un variant pathogène associé à la MV (sévère), comme la mutation c.1521_1523del (F508del)

- Variant MV (ou « CF » en anglais), pathogène sévère, observé dans la MV
- Variant CCV pour Conséquences Cliniques Variables (ou « VCC » en anglais), pathogène modéré, observé dans la MV et les AL-CFTR. Certains variants CCV ont une forte pénétrance vis-à-vis de la MV.
- Variant CFTR-RD, observé de façon quasi exclusive chez les patients avec AL-CFTR.
- Variant neutre ou bénin, non pathogène
- VSCI pour Variant de Signification Clinique Incertaine ou Inconnue (ou « VUS » en anglais).

2- Description des différentes étapes de la prise en charge des affections liées à CFTR (AL-CFTR)

La démarche diagnostique générale, basée sur le dosage du chlorure sudoral dans le cadre du test de la sueur et l'analyse génétique, est donnée en annexe 3. Si le test de la sueur a une valeur dite intermédiaire entre 30 et 59 mmol/l de chlorure sudoral et que l'analyse génétique est non contributive (aucun ou 1 seul variant du gène *CFTR* retrouvé, ou 2 variants dont 1 n'est pas documenté), des tests de la fonction de la protéine CFTR peuvent être réalisés dans des centres spécialisés.

Les AL-CFTR sont typiquement l'infertilité masculine par absence de canaux déférents (ABCD), les dilatations de bronches (DDB) idiopathiques et les pancréatites idiopathiques (PI). Les atteintes rhino-sinusiennes chroniques comprenant les rhino-sinusites chroniques (RSC) et les polyposes naso-sinusiennes (PNS) et la kératodermie palmoplantaire aquagénique (KPPA) en font également partie bien que la proportion de patients avec un diagnostic reconnu d'AL-CFTR soit beaucoup plus faible.

2.1. Infertilité masculine par absence bilatérale des canaux déférents (ABCD)

La présence de deux variants de *CFTR* est retrouvée chez près de 80% des patients qui ont une ABCD bien documentée sans agénésie rénale associée.

Comme pour toutes les AL-CFTR, la découverte de variant de CFTR dans le bilan d'ABCD justifie d'une part une prise en charge diagnostique au Centre de Ressources et de Compétence de la Mucoviscidose (CRCM) proche de chez vous afin de déterminer s'il existe d'autres éléments en faveur d'une MV, d'autre part une consultation de conseil génétique qui a pour objectif d'informer le patient sur les risques de transmission des variants à la descendance, de déterminer la pertinence d'une étude génétique chez la conjointe ou le conjoint dans le cadre d'un projet parental, ainsi que chez les apparentés.

2.2 Dilatations des bronches idiopathiques (DDB)

La présence de 2 variants est retrouvée chez 5 à 20 % des patients. La mutation F508del représente selon les séries 8 à 60% des mutations retrouvées.

Certaines particularités doivent retenir l'attention du clinicien et sont fréquemment retrouvées dans une AL-CFTR :

- début des symptômes tôt dans la vie (enfance, adolescence, jeune adulte)
- prédominance des DDB dans les lobes supérieurs
- colonisation à *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia* sp
- présence d'une atteinte rhinosinusienne chronique ou d'une polypose nasosinusienne
- pancréatites aiguës récurrentes
- infertilité masculine
- stigmates de maldigestion
- antécédents familiaux d'AL-CFTR ou de MV

Dans le cas des DDB liées à CFTR, l'évolutivité de l'atteinte pulmonaire, potentiellement analogue à celle de la MV, justifie de proposer à ces patients une prise en charge inspirée de celle proposée aux patients atteints de MV..

2.3 Pancréatites idiopathiques non héréditaires (PI)

Les facteurs de risque impliqués dans les pancréatites i sont multiples et souvent associés, d'origine toxique/métabolique (alcoolisme, tabagisme, exposition médicamenteuse, hypercalcémie, hypertriglycéridémie), obstructive (lithiase biliaire, malformation, tumeur) et auto-immune. Ils doivent être recherchés d'emblée et pourraient jouer un rôle aggravant, même dans le cadre d'une AL-CFTR. Lorsqu'aucun facteur de risque n'est identifié ou qu'un facteur ne semble pas à lui seul pouvoir expliquer la situation, la pancréatite est dite « idiopathique » (PI) et justifie une étude génétique (20-30% des cas).

2.4 Rhino-sinusites chroniques et polypose naso-sinusiennes

La rhinosinusite chronique (RSC) est définie par une inflammation des voies nasales et des sinus d'une durée minimum de 12 semaines. Elle peut s'associer à une polypose nasosinusienne (PNS). Il faut particulièrement suspecter la présence d'une mutation de *CFTR* chez les patients atteints de RSC si les éléments suivants sont présents : PNS dès l'enfance, pansinusite purulente chronique, hypoplasie des sinus frontaux et maxillaires, atteinte pulmonaire chronique ou infertilité.

2.5 Kératodermie palmoplantaire aquagénique (KPPA)

La kératodermie palmo-plantaire aquagénique (KPPA) est une dermatose des paumes et des plantes des pieds dont les symptômes (œdème, majoration des plis, papules blanchâtres) sont déclenchés après quelques minutes d'immersion dans l'eau (signe du sceau). Elle est fréquente chez les patients atteints de mucoviscidose mais survient aussi de façon isolée, le plus souvent chez des femmes jeunes. Sa découverte doit faire évoquer une MV ou une AL-CFTR et conduire à rechercher des variants de *CFTR*. Le bilan comprendra la recherche d'autres manifestations cliniques de la MV et un test de la sueur

3- Affections associées à CFTR (AA-CFTR)

Les AA-CFTR concernent des affections pour lesquelles a été observée une fréquence plus élevée de porteurs d'un seul variant *CFTR* par rapport à la population générale. Les patients sont classés dans ce cadre quand ils sont hétérozygotes simples, c'est-à-dire que l'activité de *CFTR* n'est pas suffisante pour expliquer à elle seule les symptômes. Les données encore très rares chez ces patients rapportent en général un TS < 30 mmol/l, a priori l'absence de risque d'évolution vers une MV. Ceci concerne l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) et la cholangite sclérosante primitive (CSP). La frontière est par ailleurs très floue avec les situations « d'hétérozygotie symptomatique », concept émergeant de la prévalence de symptômes rencontrés dans la MV plus importante chez les hétérozygotes que dans la population générale.

4- Le diagnostic non conclu au DNN (DgNC)

Les situations « diagnostic non conclu » (DgNC) au dépistage néonatal (DNN) regroupent les nourrissons avec une hypertrypsinémie et présentant :

(1) un TS entre 30 et 59 mmol/L et au plus un variant du gène *CFTR* associé à la MV ;

ou

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

Ces situations ne correspondent pas à une entité diagnostique. Elles ne sont pas révélées par un symptôme mais par une anomalie biologique transitoire, l'hypertrypsiniémie.

A l'échelon individuel, ces patients ne développeront ni MV ni AL-CFTR dans l'immense majorité des cas. Une très faible fraction de patients, porteurs de variants rares associés à la MV, non repérés par les kits utilisés lors du dépistage, seront reclassés comme atteints de MV, soit du fait de la mise en évidence de mutations, soit du fait d'une positivation (conversion) du TS. D'autres, porteurs d'un génotype compatible avec une AL-CFTR, sont à risque de développer des symptômes conduisant au diagnostic d'AL-CFTR.

On manque de données longitudinales pour préciser ces évolutions, ce d'autant que dans cette population, on ne peut pas parler d'AL-CFTR proprement dit, mais plutôt de risque évolutif. En effet, ces bébés sont asymptomatiques alors que la classification des AL-CFTR implique une manifestation clinique.

Une prise en charge similaire à la MV dans le cadre du DgNC suite au DNN, n'est pas justifiée. Il repose sur un suivi actif par le médecin traitant et la collaboration avec le CRCM. Le suivi de ces patients visera la recherche d'une évolution infraclinique, en particulier une baisse de l'élastase pancréatique et la mise en évidence d'une bactérie pathogène dans les sécrétions bronchiques.

Le suivi se fera au minimum à 6 mois, 12 mois puis tous les ans jusqu' à 6 ans. La limite de 6 ans est choisie car pour les enfants qui restent asymptomatiques à 6 ans avec une croissance, une fonction respiratoire et un scanner thoracique normaux, le risque d'une conversion du TS est très faible.

- Le suivi se fait dans un CRCM en prenant les précautions rigoureuses de prévention des infections croisées.
- Le suivi est conjoint avec le médecin traitant (MT). Celui-ci sera informé au minimum par courrier. Le médecin de ville recevra un compte rendu précis qui mentionne les signes qui doivent engendrer un contact avec le CRCM, tels qu'une toux persistante voire une prise pondérale insuffisante.
- Les résultats du bilan de 6 ans sont discutés avec les parents, conduisant à une décision partagée concernant le suivi ultérieur.
 - Soit le suivi a permis de porter un diagnostic de MV ou de reclassification en AL-CFTR du fait de la survenue de symptômes (pancréatites, DDB, sinusite symptomatique...) et/ou de la mise en évidence d'un génotype et/ou d'une dysfonction de CFTR compatibles : poursuite d'un suivi régulier avec un médecin de CRCM
 - Soit l'enfant est resté asymptomatique : 3 cas peuvent être envisagés en fonction du contexte et de la discussion avec la famille :
 - Suivi poursuivi en CRCM à l'identique de ci-dessus

- Arrêt du suivi en CRCM et suivi ultérieur confié au médecin traitant qui restera vigilant en cas de symptômes pour adresser l'enfant au CRCM. Les parents doivent être clairement informés de la nécessité de consulter leur médecin de ville, si l'enfant présente de façon prolongée des symptômes respiratoires ou abdominaux. Ils doivent être également informés que ces symptômes peuvent n'apparaître qu'à l'adolescence ou chez l'adulte
 - Arrêt du suivi en CRCM et suivi par le MT mais rendez-vous proposé lorsque l'enfant est adolescent (aux alentours de 14-16 ans). Cela permet de faire le point sur d'éventuelles pathologies et également de s'adresser directement à cette jeune personne pour lui expliquer son histoire médicale.
- Le TS doit être répété. Les patients avec MV présentent une augmentation des valeurs du TS pendant les 5 premières années de vie et il est donc possible qu'en cas de variant pathogène, le TS se positive, ce qui permettra d'affirmer la MV. Après le diagnostic, il est recommandé de contrôler le TS à 24 mois, date où les positivations du TS sont le plus fréquemment rapportées. Deux TS positifs sont exigés pour confirmer un diagnostic de MV. Il est à contrôler au minimum à 6 mois, et 24 mois.
 - L'évaluation de la bactériologie des sécrétions bronchiques se fait systématiquement au moment de la consultation annuelle au CRCM et en cas d'exacerbation pulmonaire. Si on n'obtient pas ou peu de sécrétions, le crachat induit est intéressant et sans risque chez les nourrissons
 - L'élastase fécale est contrôlée à 1 an en raison de ses fluctuations au cours de la première année de vie. Elle n'est pas répétée systématiquement sauf en cas de symptômes évocateurs de malabsorption et au bilan de 6 ans.
 - Un scanner thoracique à basse dose d'irradiation est proposé à l'âge de 6 ans à la recherche d'anomalies radiologiques telles que de discrètes bronchectasies. Une radiographie thoracique sera réalisée si les parents sont réticents à la réalisation du scanner.
 - L'exploration de la fonction respiratoire est recommandée à 6 ans (au minimum une spirométrie)

5- Place des modulateurs de CFTR

Dans la mucoviscidose, l'avènement des modulateurs de la protéine CFTR a transformé la prise en charge thérapeutique. En fonction du type de mutations de chaque patient, ils visent à remédier en partie au défaut de synthèse (correcteurs) et/ou de fonction (potentiateurs) de la protéine CFTR et à restaurer un certain degré de fonctionnalité de la

protéine suffisant pour améliorer la fonction respiratoire (augmentation du VEMS), diminuer le test de la sueur et améliorer la fonction pancréatique.

En cas de génotype compatible avec une AL-CFTR, la discussion de commencer les modulateurs d'emblée ou bien secondairement après l'apparition des symptômes est débattue et ne fait pas l'objet du PNDS.

Annexe 1 : Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients

Région	Ville	Adresse	Responsable
<i>Hauts-de-France</i>	CRCM Mixte Amiens	CHU Amiens Picardie Service de pneumologie Site Sud D 408 80054 AMIENS Cedex 1	Dr Cinthia RAMES 03 22 08 76 85
<i>Pays-de-la-Loire</i>	CRCM Mixte Angers	Centre Hospitalier d'Angers 4 Rue Larrey 49033 ANGERS Cedex 1	Dr Françoise TROUSSIER 02 41 35 49 87
<i>Bourgogne-Franche-Comté</i>	CRCM Pédiatrique Besançon	Centre Hospitalier Jean Minjot Bât. Vert Niveau 0 - CRCM Enfant 3 Boulevard A. Fleming 25030 BESANÇON Cedex	Dr Marie-Laure DALPHIN 03 81 21 84 28
<i>Bourgogne-Franche-Comté</i>	CRCM Adulte Besançon	Centre Hospitalier Jean Minjot Service de pneumologie Bât. Orange 3 Boulevard A. Fleming 25030 BESANÇON Cedex	Dr Bénédicte RICHAUD-THIRIEZ 03 81 66 86 46
<i>Nouvelle-Aquitaine</i>	CRCM Pédiatrique Bordeaux	Groupe Hospitalier Pellegrin Hôpital des Enfants 4 Place Amélie Raba Léon 33076 BORDEAUX	Dr Stéphanie BUI 05 56 79 87 37
<i>Nouvelle-Aquitaine</i>	CRCM Adulte Bordeaux	Hôpital Haut-Lévêque Groupe Hospitalier Sud - CHU de BORDEAUX Centre François Magendie Avenue de Magellan 33600 PESSAC	Dr Julie MACEY 05 57 65 65 81
<i>Normandie</i>	CRCM Mixte Caen	CHU Côte de Nacre Avenue Côte de Nacre 14 033 CAEN	Dr Muriel LAURANS 02 31 27 27 87
<i>Auvergne-Rhône-Alpes</i>	CRCM Mixte Clermont-Ferrand	CHU Estaing 1 Place Lucie et Raymond Aubrac 63003 CLERMONT-FERRAND Cedex	Dr Marie-Christine HERAUD 04 73 75 00 29
<i>Ile-de-France</i>	CRCM Mixte Créteil	Centre Hospitalier Intercommunal 40 Avenue de Verdun 94010 CRETEIL	Pr Ralph EPAUD 01 57 02 20 71
<i>Bourgogne-Franche-Comté</i>	CRCM Mixte Dijon	CHU Dijon Bourgogne Hôpital des Enfants 14 Rue Paul Gaffarel BP 77908 21079 DIJON Cedex	Pr Frédéric HUET 03 80 29 33 59
<i>Auvergne-Rhône-Alpes</i>	CRCM Pédiatrique Grenoble	Hôpital de Grenoble Pôle Couple/ Enfant Quai Yermoloff 38700 LA TRONCHE	Dr Catherine LLERENA 04 76 76 93 83
<i>Auvergne-Rhône-Alpes</i>	CRCM Adulte Grenoble	Hôpital de La Tronche Service de Pneumologie Boulevard de la Chantourne 38700 LA TRONCHE	Dr Rébecca HAMIDFAR 04 76 76 75 93
<i>Hauts-de-France</i>	CRCM Pédiatrique Lille	Hôpital Jeanne de Flandre Clinique de Pédiatrie 2 Avenue Oscar Lambret 59037 LILLE Cedex	Dr Nathalie WIZLA 03 20 44 68 85
<i>Hauts-de-France</i>	CRCM Adulte Lille	Institut Cœur Poumons Rez-de-chaussée Nord-Est Boulevard Jules Leclercq 59037 LILLE Cedex	Dr Olivier LE ROUZIC 03 20 44 69 12
<i>Nouvelle-Aquitaine</i>	CRCM Mixte Limoges	CHU Limoges 2 Avenue Martin Luther King 87042 LIMOGES Cedex	Dr Jane LANGUEPIN 05 55 05 86 69
<i>Auvergne-Rhône-Alpes</i>	CRCM Pédiatrique Lyon	Hôpital Femme Mère Enfant Service de Pneumologie / Allergologie 59 Boulevard Pinel 69677 BRON	Pr Philippe REIX 04 72 85 62 11
<i>Auvergne-Rhône-Alpes</i>	Centre de Référence Constitutif Adulte Lyon	Centre Hospitalier Lyon Sud Service de médecine interne 165 Chemin du Grand Revoyet 69310 PIERRE-BENITE	Pr Isabelle DURIEU 04 78 86 15 44
<i>Provence-Alpes-Côte d'Azur</i>	CRCM Pédiatrique Marseille	Hôpital d'Enfants de la Timone Service de pédiatrie 14e étage 264 Rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE	Pr Jean-Christophe DUBUS 04 91 38 43 09

<i>Provence-Alpes-Côte d'Azur</i>	CRCM Adulte Marseille	Hôpital Nord Service de pneumologie 83-85 Chemin des Bourrely 13015 MARSEILLE	Pr Martine REYNAUD-GAUBERT 04 91 96 61 45
<i>Occitanie</i>	CRCM Mixte Montpellier	Hôpital Arnaud de Villeneuve 371 Av. du Doyen Gaston Giraud 34090 MONTPELLIER	Dr Raphaël CHIRON 04 67 33 61 15
<i>Grand-Est</i>	CRCM Pédiatrique Nancy	Hôpital d'Enfants de Nancy Service de médecine infantile Rue du Morvan 54500 VANDOEUVRE-LES-NANCY	Dr Aurélie TATOPOULOS 03 83 15 79 47
<i>Grand-Est</i>	CRCM Adulte Nancy	Hôpital de Brabois Service de pneumologie - Bât. Philippe Canton 5 Rue du Morvan 54500 VANDOEUVRE-LES-NANCY	Dr Yves BILLON 03 83 15 33 95
<i>Pays-de-Loire</i>	CRCM Pédiatrique Nantes	Hôpital Mère - Enfant 38 Boulevard Jean Monnet 44000 NANTES	Dr Tiphaine BIHOUEE 02 40 08 31 72
<i>Pays-de-Loire</i>	CRCM Adulte Nantes	Hôpital Laënnec Boulevard Professeur Jacques Monod 44093 NANTES Cedex 1	Dr Isabelle DANNER-BOUCHER 02 40 16 52 31
<i>Provence-Alpes-Côte d'Azur</i>	CRCM Mixte Nice	CHU de Nice Hôpital Pasteur 1 Pavillon H RDC 30 Voie Romaine 06001 NICE	Dr Sylvie LEROY 04 92 03 85 80
<i>Ile-de-France</i>	Centre de Référence Constitutif Pédiatrique Paris Necker	Hôpital Necker Enfants Malades Service de pneumologie et allergologie 149 Rue de Sèvres 75730 PARIS	Pr Isabelle SERMET-GAUDELUS 01 44 49 55 86
<i>Ile-de-France</i>	CRCM Pédiatrique Paris Robert Debré	Hôpital Robert Debré Pneumologie et Mucoviscidose 48 Boulevard Sérurier 75019 PARIS	Dr Michèle GERARDIN 01 40 03 47 88
<i>Ile-de-France</i>	CRCM Pédiatrique Paris Trousseau	Hôpital Trousseau Service de pneumologie pédiatrique 26 Avenue du Docteur Arnold Netter 75571 PARIS	Pr Harriet CORVOL 01 44 73 68 77
<i>Ile-de-France</i>	Centre de Référence Coordinateur Adulte Paris Cochin	Hôpital COCHIN Service de pneumologie 27 Rue du Faubourg Saint Jacques 75679 PARIS	Pr Pierre-Régis BURGEL 01 58 41 43 62
<i>Grand-Est</i>	CRCM Mixte Reims	CHU Reims 47 Rue de Cognacq-Jay 51092 REIMS	Pr Michel ABELY 03 26 78 70 07
<i>Bretagne</i>	CRCM Pédiatrique Rennes	Hôpital Sud 16 Boulevard de Bulgarie 35200 RENNES	Dr Eric DENEUVILLE 02 99 26 86 93
<i>Bretagne</i>	CRCM Adulte Rennes	Centre Hospitalier Universitaire Pontchaillou Centre de Cardio-pneumologie 2 Henri Le Guilloux Centre Cardio-Pneumologique 35033 RENNES Cedex 9	Dr Chantal BELLEGUIC 02 99 28 24 83
<i>Bretagne</i>	Centre de Référence Constitutif Mixte Roscoff	Fondation Ildys Route de Perharidy 29680 ROSCOFF	Dr Sophie RAMEL 02 98 29 39 73
<i>Normandie</i>	CRCM Mixte Rouen	Centre Hospitalier Universitaire de Rouen Hôpital Charles Nicolle 1 Rue de Germont 76000 ROUEN	Pr Christophe MARGUET 02 32 88 82 16
<i>Réunion</i>	CRCM Pédiatrique Saint-Denis	CHU Félix - Guyon Allée des Topazes – CS 11021 97400 SAINT DENIS – LA REUNION	Dr Nathalie ALLOU 02 62 90 63 24
<i>Réunion</i>	CRCM Mixte Saint-Pierre	CHU Réunion - Site de St Pierre Avenue du Président Mitterrand BP 350 97448 SAINT PIERRE - LA REUNION	Dr Caroline PERISSON 02 62 35 90 00
<i>Grand-Est</i>	CRCM Pédiatrique Strasbourg	Hôpital de Hautepierre Service de pédiatrie niveaux 1 et 2 1 Avenue Molière 67098 STRASBOURG	Dr Laurence WEISS 03 88 12 83 31
<i>Grand-Est</i>	CRCM Adulte Strasbourg	Nouvel Hôpital Civil Service de pneumologie 1 place de l'Hôpital 67098 STRASBOURG	Pr Romain KESSLER 03 69 55 03 76

<i>Ile-de-France</i>	Centre de Référence Constitutif Adulte Suresnes	Hôpital Foch Service de pneumologie 40 Rue de Worth 92151 SURESNES	Dr Dominique GRENET 01 46 25 53 83
<i>Occitanie</i>	CRCM Pédiatrique Toulouse	Hôpital des Enfants Pneumo/Allergo - TSA 70034 330 Avenue de Grande Bretagne 31059 TOULOUSE Cedex 9	Dr Marie MITTAINE 05 34 55 87 37
<i>Occitanie</i>	CRCM Adulte Toulouse	Hôpital Larrey Service de pneumologie 24 Chemin de Pourvoirville 31059 TOULOUSE Cedex 9	Dr Marlène MURRIS-ESPIN 05 67 77 18 51
<i>Centre-Val-de-Loire</i>	CRCM Pédiatrique Tours	Hôpital de Clocheville 49 Boulevard Béranger 37044 TOURS	Dr Laure COSSON 02 47 47 38 19
<i>Centre-Val-de-Loire</i>	CRCM Adulte Tours	Hôpital Bretonneau Service de pneumologie 2 Boulevard Tonnellé 37044 TOURS	Dr Julie MANKIKIAN 02 47 47 38 78
<i>Bretagne</i>	CRCM Mixte Vannes	Centre Hospitalier Prosper Chubert Boulevard du Général Guillaudot 56017 VANNES Cedex	Dr Baptiste ARNOUAT 02 97 01 44 37
<i>Ile-de-France</i>	CRCM Pédiatrique Versailles	Hôpital André Mignot Service de Pédiatrie 177 Rue de Versailles 78157 LE CHESNAY	Dr Asma GABSI 01 39 63 91 67

Société Française de Mucoviscidose (SFM)

Filière MUCO-CFTR
Hôpital Mère-Enfant
59 boulevard Pinel
69677 Bron Cedex
04 27 85 50 43

Vaincre La Mucoviscidose (VLM)

181 rue de Tolbiac
75013 Paris
01 40 78 91 91

Annexe 2 : Classification des variants du gène *CFTR* : définitions et exemples

Classes de variants	Définition	Conséquences pour le conseil génétique	Exemples
A. Associés à la MV (« CF » en anglais)	Variants dont l'effet délétère est démontré ou supposé et qui, à l'état hétérozygote composite avec un autre variant MV, sont observés chez des patients atteints de MV.	A considérer pour le DPN/DPI* ou le test chez des apparentés majeurs asymptomatiques.	- microdélétion c.1521_1523del (F508del) - non-sens (stop) c.3846G>A (W1282X) - épissage (site invariant) c.1585-1G>A (1717-1G>A) - décalant le cadre de lecture c.2051_2052delinsG (2183AA>G) - grande délétion c.54-5940_273+10250del (CFTRdele2.3(21kb)).
B. Associés aux affections liées à CFTR ou « CFTR-RD »	Variants dont l'effet délétère est supposé modéré ou mineur et qui, sans autre mutation en <i>cis</i> , et à l'état hétérozygote composite avec un variant MV, n'ont pas été identifiés chez des patients atteints de MV.	Ne pas considérer pour le DPN/DPI* ou le test chez des apparentés majeurs asymptomatiques.	- variant d'épissage c.1210-12T[5] (variant T5 de l'intron 8) - faux-sens c.350G>A (R117H), c.2991G>C (L997F) - certains allèles complexes faux-sens c.[220C>T;601G>A ;3808G>A] ([R74W;V201M ;D1270N]), c.[1327G>T;1727G>C;2002C>T] ([D443Y ; G576A;R668C;])
A/B. Associés à un large spectre phénotypique ou CCV (conséquences cliniques variables, « VCC en anglais)	Variants retrouvés, à l'état hétérozygote composite avec un variant MV, à la fois chez des patients atteints de MV présentant une atteinte clinique modérée (voire très modérée), avec conservation de la fonction pancréatique et des patients adultes atteints de formes mono-symptomatiques.	La discussion d'un DPN/DPI* ou d'un test chez les apparentés majeurs asymptomatiques doit tenir compte du caractère modéré des phénotypes associés.	- faux-sens : c.617T>G (L206W), c.3454G>C (D1152H) - épissage : c.3874-4522A>G
C. Neutres	Variations de séquence sans effet pathogène supposé d'après plusieurs arguments, notamment la présence en <i>trans</i> d'une mutation MV chez un individu asymptomatique.	Pas de conséquence pour le conseil génétique	c.224G>A (R75Q), c.743+40A>G (875+40A/G), c.1408G>A (M470V), c.1584G>A (E528E), c.2562T>G (T854T), c.3870A>G (P1290P)
D. De signification clinique incertaine ou inconnue ou VSCI (« VUS » en anglais)	Variations exoniques ou introniques potentiellement pathogènes, nouvelles ou connues mais dont la description antérieure apporte peu d'éléments en faveur ou défaveur d'un caractère délétère.	L'incertitude doit être expliquée en conseil génétique. Un DPN/DPI ainsi que la recherche chez les apparentés majeurs asymptomatiques sont à discuter au cas par cas.	Nombreuses mutations faux-sens ou d'épissage

*DPN/DPI : diagnostic prénatal/diagnostic préimplantatoire Les variants sont cités selon les recommandations internationales (nomenclature HGVS), les noms traditionnels étant indiqués entre parenthèses.

Annexe 3 : Démarche diagnostique générale

Devant une AL-CFTR il est recommandé de réaliser une étude génétique de CFTR, un TS et de rechercher des manifestations infracliniques de la maladie. Il n'est pas rare à ce stade de découvrir d'autres symptômes cliniques nécessitant une prise en charge thérapeutique possiblement en lien avec la dysfonction de CFTR (ORL ou pancréatiques, pulmonaires, ABCD), ce qui peut conduire le clinicien à requalifier le diagnostic en MV suffisante pancréatique.

En cas de mise en évidence d'au moins 1 variant du gène *CFTR* et/ou d'une anomalie clinique, le TS est réalisé.

- 1) Le diagnostic de MV est confirmé, si le TS est \geq à 60 mmol/L quel que soit le résultat de l'étude génétique et/ou si l'on retrouve 2 variants MV, un sur chaque allèle.
- 2) Le diagnostic de MV est écarté si le TS est $<$ à 30 mmol/L sauf si on détecte un variant associé à un TS négatif (voir page 15)
- 3) Si le TS est $<$ 60 mmol/L l'étude génétique peut retrouver plusieurs cas :
 - un variant MV à TS négatif en *trans* d'un variant MV permet de poser le diagnostic de MV
 - un variant CCV en *trans* d'un variant MV ou CCV permet de poser le diagnostic d'AL-CFTR avec une possible évolution vers la MV
 - un variant CFTR-RD en *trans* d'un variant MV ou CCV permet de poser le diagnostic d'AL-CFTR avec une très faible probabilité d'évolution vers une MV
 - 2 variants dont au moins un variant de signification clinique inconnue (VSCI). L'algorithme vise à déterminer le caractère pathogène de ce variant. Dans ce cadre, on peut proposer, si c'est possible, la pratique de tests fonctionnels épithéliaux visant à explorer le transport ionique trans-épithélial (en particulier DDP nasale, CCC sur biopsie rectale). Si les tests sont normaux, le variant est considéré non pathogène et le diagnostic est écarté. Si les tests montrent l'absence d'activité de CFTR ($<$ 5% de la normale), le variant VSCI est reclassé comme MV et le patient est diagnostiqué atteint de MV ; si les tests montrent une activité résiduelle mais $<$ 50% de la normale, le variant VSCI est considéré comme pathogène non MV (CCV ou CFTR-RD), ce qui permet de poser le diagnostic d'AL-CFTR. Ces tests ne sont proposés que dans des centres ultraspecialisés et restent difficiles d'accès. Si le diagnostic n'est pas clarifié, soit parce que les tests n'ont pas pu être réalisés, soit parce qu'ils ne sont pas concluants, le suivi en CRCM reste recommandé.