



## **Commission Technique**

A Brest, le 25 juillet 2018

Aux laboratoires de Biologie Moléculaire du dépistage néonatal

Vous avez été informés dans le courant du mois de juin d'un problème rencontré par les laboratoires de Paris et Montpellier concernant la détection de la mutation 711+1G>T par le lot 203122 du kit Elucigene CF30.

Une déclaration de réactovigilance a été transmise à l'ANSM

La Société Elucigene a pris le problème très au sérieux, et après de nombreux tests, il apparaît que ce problème concerne principalement la détection de la mutation 711+1G>T, (et dans une moindre mesure, les mutations 2789+5G>A et 3120+1G>A, bandes faibles observées), et qu'il serait lié, non pas à une dégradation du réactif, mais dépendrait de la qualité et de la quantité d'ADN, dont nous savons tous qu'elles sont très variables et aléatoires lorsqu'il s'agit d'ADNs extraits de Guthrie.

Un autre lot de kit (203501) a été produit et validé par les laboratoires de Brest, Lyon et Montpellier, mais les réactifs du tube D sont identiques à ceux du lot 203122.

Un autre lot du tube D va très rapidement être mis en synthèse puis en production après validation, pour être disponible dans un délai de 6 à 8 semaines.

Pendant ces prochaines semaines, si l'on considère 135 000 naissances, une incidence de la mucoviscidose de 1/4500, on s'attend à dépister 30 nouveau-nés, et statistiquement 1 au maximum porteur d'un allèle 711+1G>T (0.69% des allèles), mais la présence d'une autre mutation lui fera bénéficier d'un test de la sueur et il sera dépisté.

Le risque de faux négatif est donc extrêmement faible.

Dans l'intervalle, considérant que :

1. Il ne peut y avoir aucune interruption dans le dépistage néonatal de la mucoviscidose et nous n'avons pas d'autre alternative
2. La mutation 711+1G>T ne représente que 0.69% des allèles CFTR mutés chez les nouveau-nés dépistés sur la période 2002-2009 (10 ans)



**ASSOCIATION FRANÇAISE POUR LE DÉPISTAGE  
ET LA PRÉVENTION DES HANDICAPS DE L'ENFANT**

3. Sur cette même période, aucun enfant atteint de mucoviscidose n'avait un génotype mutation 711+1G>T / mutation « hors kit »
4. La mutation 711+1G>T peut être ou ne pas être détectée en fonction de la quantité ou de qualité de l'ADN

*Reste le problème des homozygotes 711+1G>T qui étaient au nombre de 3 sur la période avec des taux de TIR de 98 à 109, mais pour lesquels on peut s'attendre, à ce que la détection de la mutation soit moins problématique, l'allèle muté étant en quantité plus importante.*

après consultation de l'ANSM, et dans l'attente du retour des membres du Comité de Pilotage, il est proposé

1. de continuer le dépistage en utilisant les seuls lots de kits disponibles, dans l'attente qu'un nouveau lot soit validé
2. De faire figurer sur les comptes-rendus une note informant de cette possible non détection de la mutation 711+1G>T

Dans l'intervalle, nous vous demandons de mettre un témoin porteur de la mutation 711+1G>T dans vos séries hebdomadaire, et bien sûr d'être encore plus vigilants lors de la lecture des gels.

Un avis de sécurité sera émis par Elucigene.

Restant à votre disposition pour tous renseignements complémentaires,

Bien cordialement,

Marie Pierre Audrézet et David Cheillan pour la Commission Technique de l'AFDPHE.

**Urgent – AVIS DE SECURITE  
Elucigene® CF30v2**

26-Jul-2018

Cher(e) professionnel(le) de santé,

Elucigene Diagnostics vous informe, par la présente, que des problèmes de performance concernant la détection des mutations de mucoviscidose suivantes 711+1G>T, 2789+5G>A et 3120+1G>A ont été soulevés. Le problème se manifeste uniquement dans le Mix D des lots de CF30v2 suivants :

Produit	Code Catalogue	Numéro de Lot	Numéro de Lot Mix D
Elucigene® CF30v2	CF030B1	203122	203103
Elucigene® CF30v2	CF030B1	203501	203505

En utilisant les kits listés ci-dessus, il peut être impossible de détecter la mutation 711+1G>T et dans une moindre mesure les mutations 2789+5G>A et 3120+1G>A. Ceci est rencontré plus particulièrement lorsque l'ADN testé est de mauvaise qualité ou lorsque la concentration d'ADN est en-dessous du seuil recommandé (2ng/μL). En outre, l'utilisation de méthodes non-préconisées dans notre manuel d'instruction peut également contribuer à l'obtention de résultats sous-optimaux.

La sécurité du patient est avant tout notre priorité. C'est pourquoi nous recommandons fortement à nos clients de procéder avec les instructions suivantes (comme convenu par l'A.F.D.P.H.E) :

- Lorsque les lots ci-dessus sont utilisés, continuer votre programme régional de diagnostic de mucoviscidose, avec pour avertissement le fait que votre institut est dans l'impossibilité de détecter la mutation 711+1G>T.
- Veuillez être vigilants lors de l'interprétation de résultats indiquant la présence des mutations 2789+5G>A et 3120+1G>A.
- Veuillez remplir le formulaire ci-joint déclarant que vous avez lu et compris le contenu de cette notification et renvoyer à Elucigene Diagnostics par fax/email dès que possible.

Nous tenons à présenter nos excuses pour les désagréments causés. Soyez assuré que ce problème a fait l'objet d'enquêtes approfondies afin d'identifier les causes profondes. Elucigene Diagnostics s'engage à améliorer sans attente ces procédés afin de prévenir toute récurrence de ce phénomène ou de situations similaires.

Les autorités nationales compétentes Françaises et Britanniques ; ANSM et MHRA, utilisateurs des lots concernés, professionnels de santé et hôpitaux seront tous informés de ce plan d'action.

Si vous souhaitez des compléments d'information sur l'utilisation du kit Elucigene CF30v2 ou si vous avez des questions supplémentaires ou inquiétudes, veuillez-vous référer à notre support technique, [techsupport@elucigene.com](mailto:techsupport@elucigene.com).

Nous vous remercions pour le temps et les efforts que vous avez consacré à cette notice et la résolution de ce problème.

Sincères Salutations,



Greg Fitzgibbon  
(Directeur des Opérations)



Stephen Quinn  
(Responsable des Affaires Réglementaires)

**Elucigene Diagnostics**  
Citylabs, Nelson Street  
Manchester M13 9NQ, UK

DDI: +44 (0)161 669 8122  
Email: [enquiries@elucigene.com](mailto:enquiries@elucigene.com)  
Web: [www.elucigene.com](http://www.elucigene.com)

**Urgent AVIS DE SECURITE**

Veuillez remplir et retourner par fax/email

Elucigene Diagnostics Réclamation Client n° : CC229

Code Produit : Elucigene® CF30v2

Fabricant : Elucigene Diagnostics Ltd.

Problème : Problème de performance spécifique à plusieurs lots, en relation à la détection des mutations génétiques de mucoviscidose suivantes ; 711+1G>T, 2789+5G>A et 3120+1G>A.

**Formulaire d'Accusé de Réception**

Veuillez retourner ce formulaire d'accusé de réception à Elucigene Diagnostics Ltd.

Via email : [techsupport@elucigene.com](mailto:techsupport@elucigene.com)

Via fax : +44 (0)161 669 8129

Via courrier: Regulatory Affairs Department  
Elucigene Diagnostics Ltd.  
Citylabs  
Nelson Street  
Manchester  
M13 9NQ  
United Kingdom

Je confirme avoir reçu, lu et compris les information dispensées dans cet avis de sécurité du Juillet 2018 pour le dispositif médical listé ci-dessus. Je confirme entreprendre les actions recommandées.

Formulaire rempli et retourné par :

Nom (LETTRES MAJUSCULES):	
Qualité du signataire :	
Institut :	
Numéro de Téléphone :	
E-mail :	
Adresse :	
Date (dd-mmm-yyyy) :	

\_\_\_\_\_  
Signature