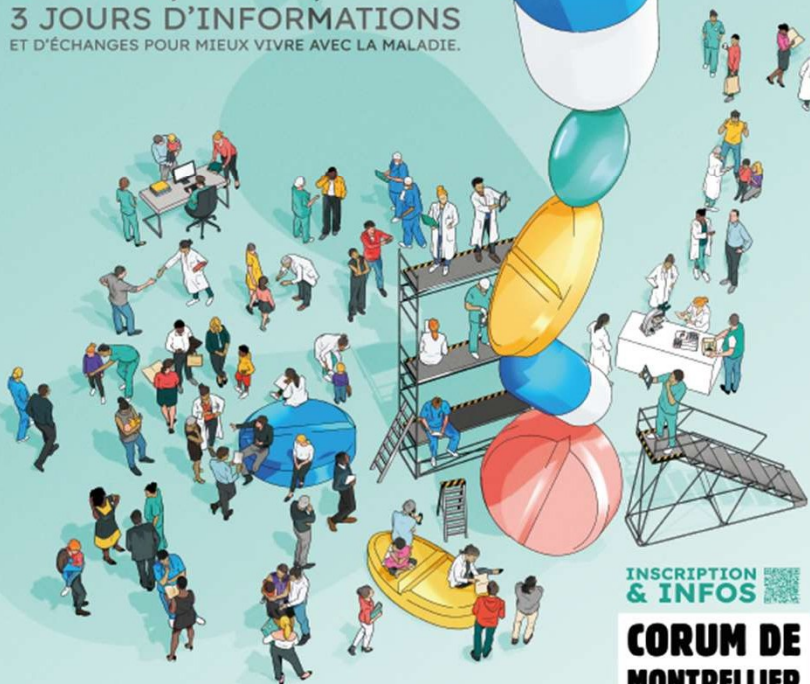


6^{es} JOURNÉES FRANCOPHONES DE LA MUCOVISCIDOSE

SOIGNANTS, PATIENTS, FAMILLES
3 JOURS D'INFORMATIONS
ET D'ÉCHANGES POUR MIEUX VIVRE AVEC LA MALADIE.



INSCRIPTION
& INFOS

**CORUM DE
MONTPELLIER**
26 – 27 – 28
MARS 2026

VAINCRE
LA MUCOVISCIDOSE

**SOCIÉTÉ
FRANÇAISE
MUCOVISCIDOSE**
et des Affections liées à CFTR

Filière
MUCO CFTR

GENETIQUE **Classification des** **variants de CFTR et** **conséquences pour les** **patients et leurs familles**

LES INTERVENANTS

**Marie-Pierre
Audrézet**

Les différentes classifications des variants de CFTR :
Intérêts et limites

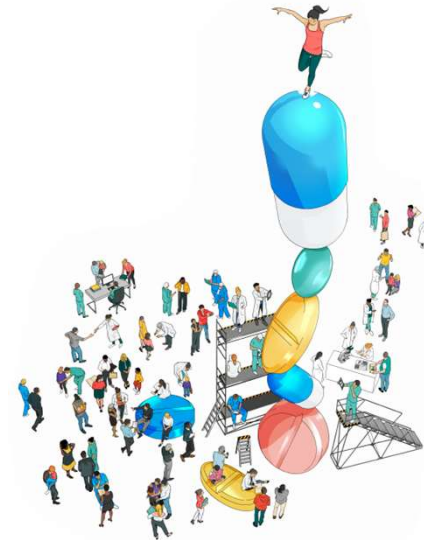
**Emmanuelle
Girodon**

Variants CFTR de classe I : Quels sont-ils et quel impact pour
le traitement par modulateurs ?

**Marie-Pierre
Reboul**

**Souphatta
Sasorith**

Nouvelle classification des variants dans *CFTR*-France



LES INTERVENANTS



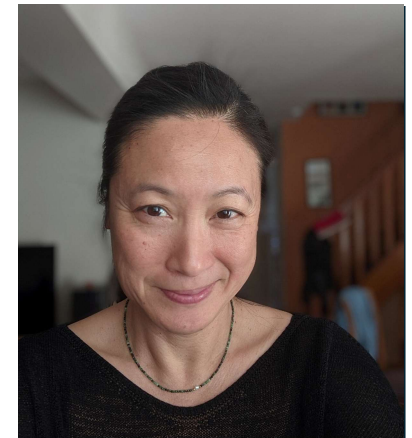
**Marie-Pierre
Audrézet**



**Emmanuelle
Girodon**



**Marie-Pierre
Reboul**



**Souphatta
Sasorith**



Les différentes classifications des variants de *CFTR* : Intérêts et limites



Marie Pierre Audrézet

Laboratoire de Génétique Moléculaire – CHRU Brest

marie-pierre.audrezet@chu-brest.fr



Classer... simple et complexe

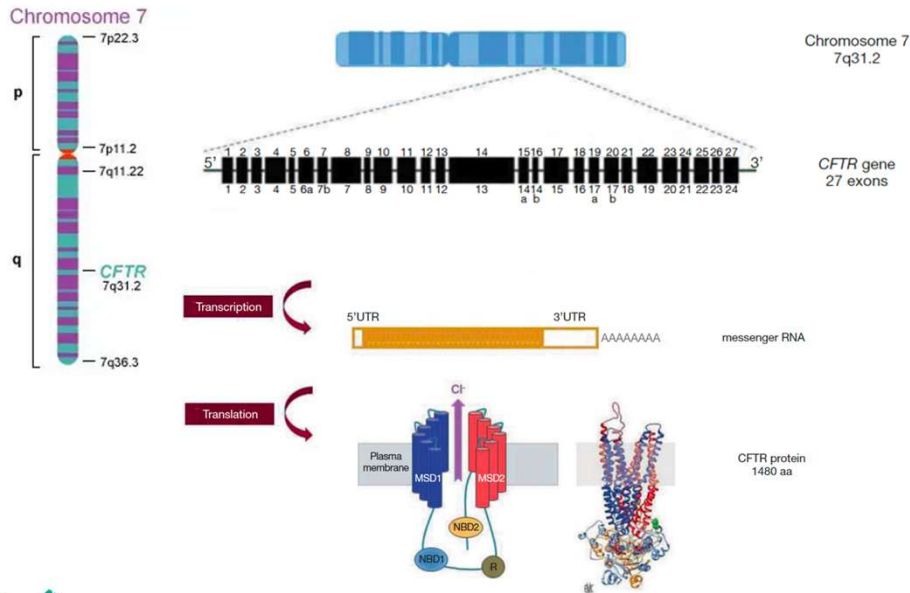


mais ...nécessaire

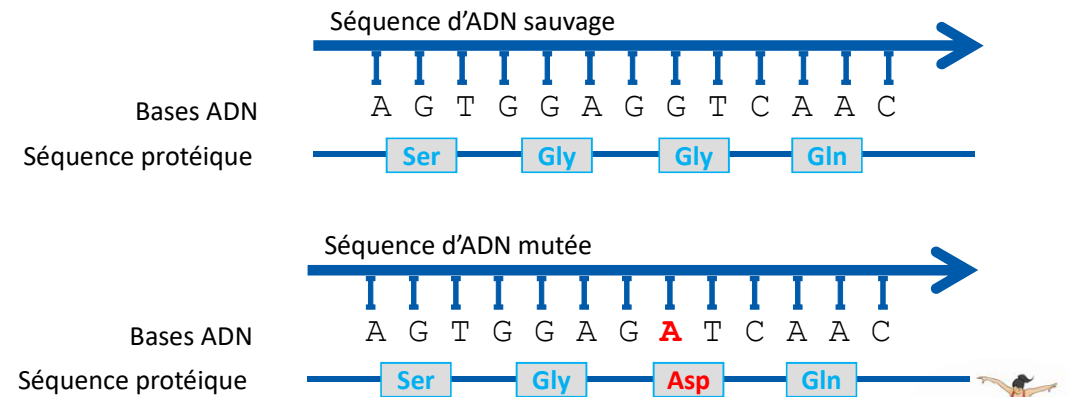


Qu'est ce qu'un variant ?

On appelle variant, tout changement survenant dans une séquence d'ADN sans préjuger de sa pathogénicité à l'échelle du gène



On parle de variant, plus de mutation



Faux sens Ex G551D, p.Gly551Asp,

c.1652G>A ADN : Guanine → Alanine

Remplacement de la Glycine (G, Gly) en position 551 par l'acide aspartique (D, Asp)

Séquence protéique différente

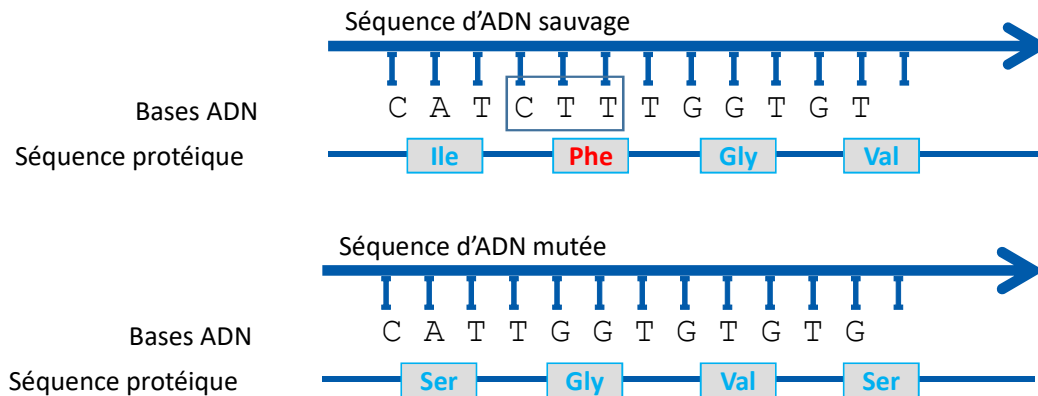


Types et conséquences de variants

Faux sens Ex G551D,
Remplacement de la Glycine (G, Gly)
en position 551 par l'acide aspartique
(D, Asp)

Délétion en phase Ex F508del, c.1521_1523del

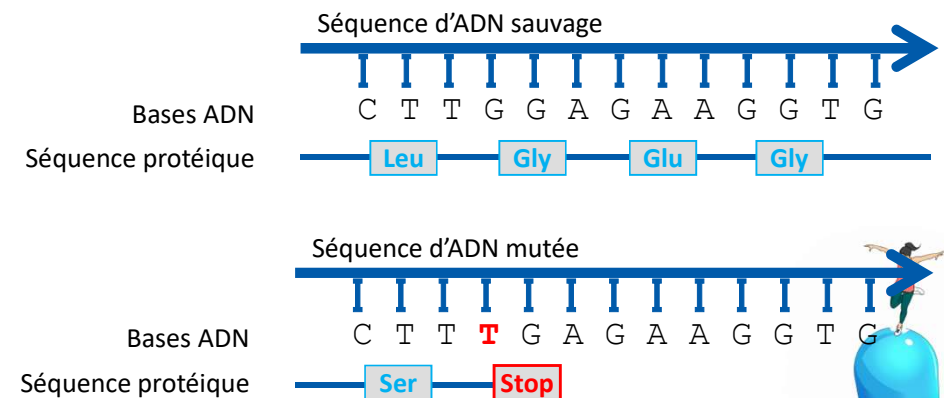
Délétion d'une phénylalanine en position 508



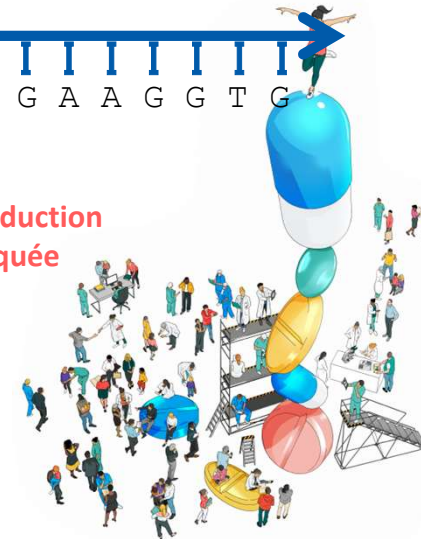
Séquence protéique différente

Non sens Ex G542X, p.Gly542*, c.1624G>T

Remplacement de la Glycine (G, Gly) en position 542 par un codon stop), ADN : Guanine → Thymine

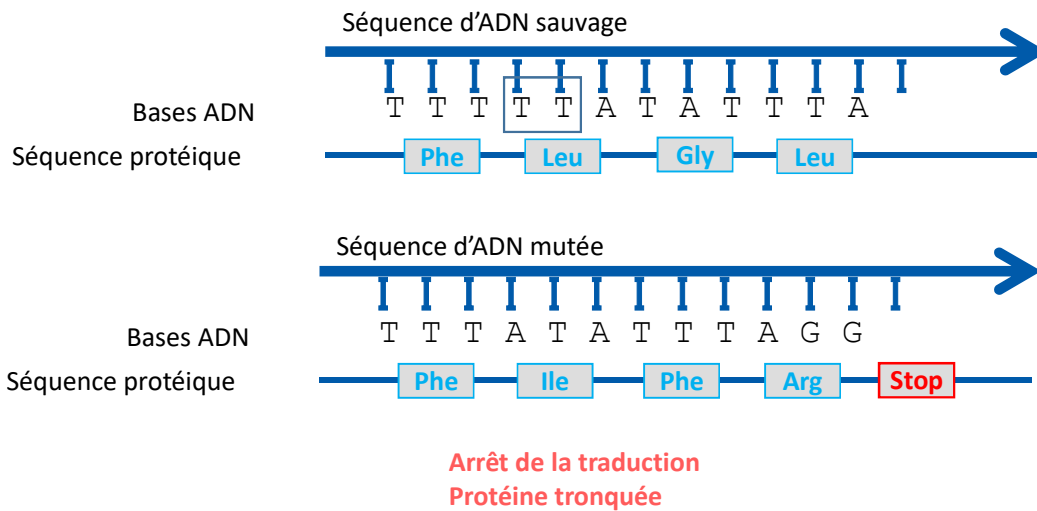


Arrêt de la traduction
Protéine tronquée



Types et conséquences de variants

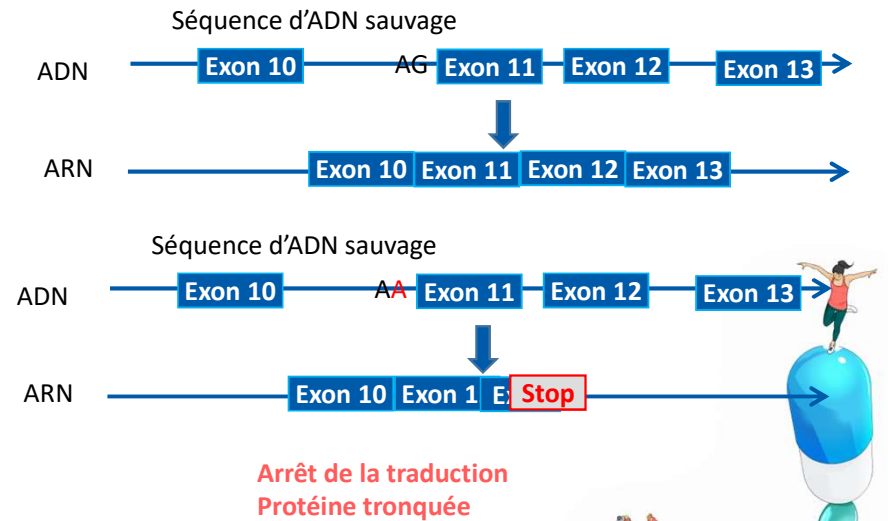
Délétion avec décalage du cadre de lecture (Frameshift) Ex 394delTT



Variants introniques enfouis

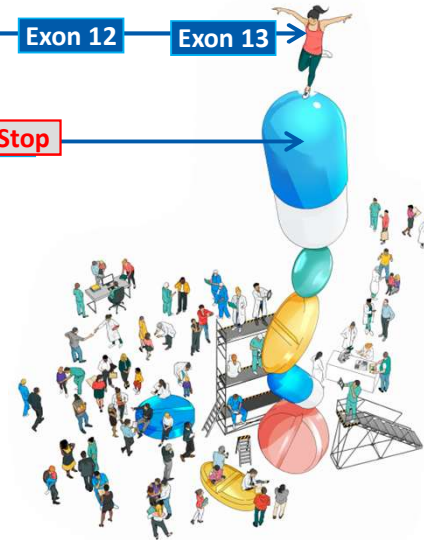
Ex 3849+10kbC>T

Epissage Ex 1717-1G>A



Grands réarrangements

Ex CFTRdele2-3



Pour y voir plus clair... la nomenclature

Human Genome Variation Society (HGVS)

Nomenclature recommandée pour décrire les variations de séquence de l'ADN

- Universelle
- Stable
- Mémorisable
- Sans équivoque



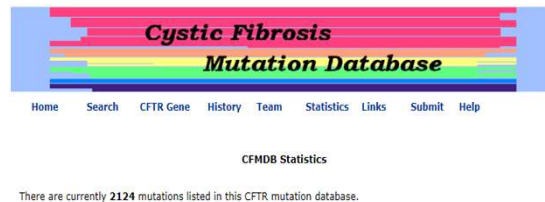
Nomenclature p.

Variant sur la séquence codante qui affecte la protéine

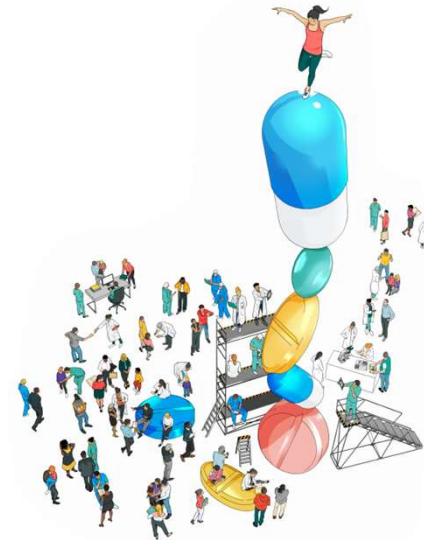
Uniquement c.

Variants d'épissage, ou délétions/insertions

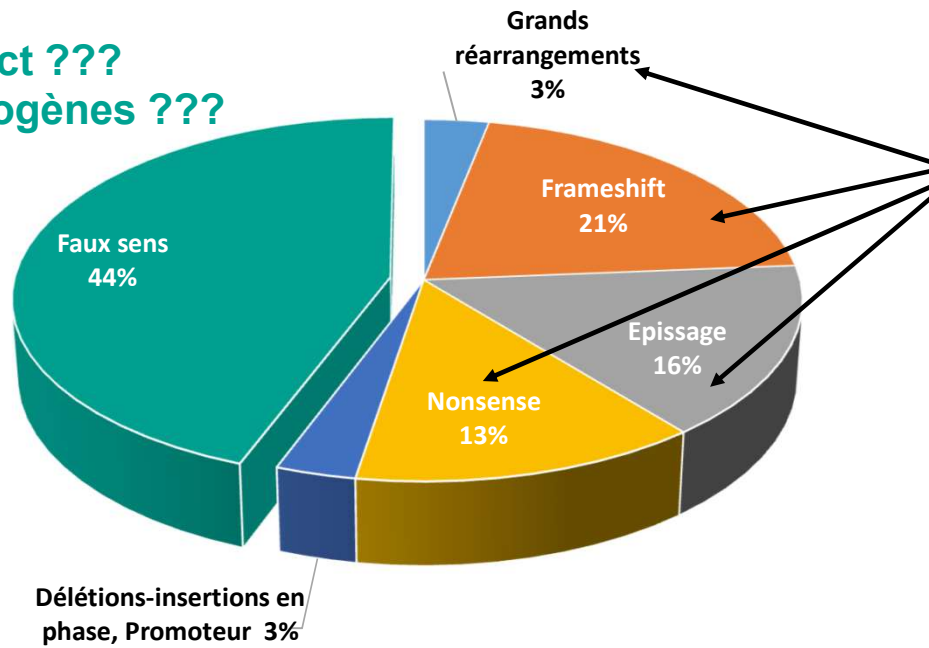
Variants du gène *CFTR* : plusieurs milliers de variants répartis tout au long du gène



Beaucoup de nouveaux variants identifiés tous les mois

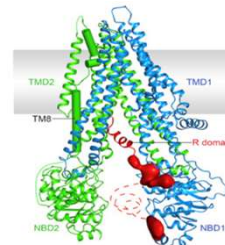


Impact ???
Pathogènes ???



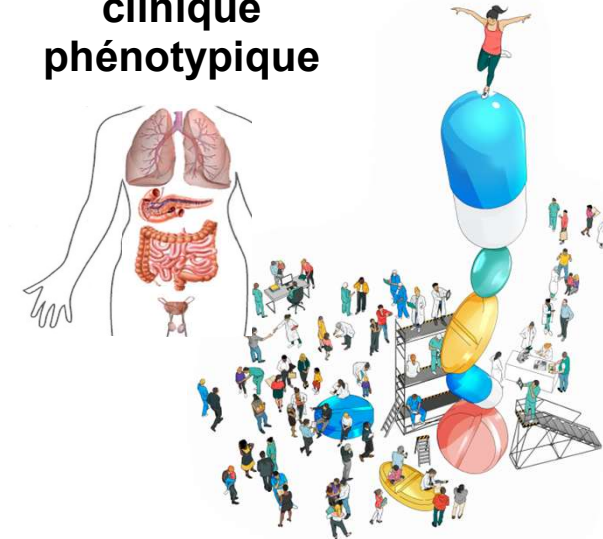
Pathogènes
Impact sévère

Classification
fonctionnelle
Effet sur la protéine



La classification par type
ne suffit pas

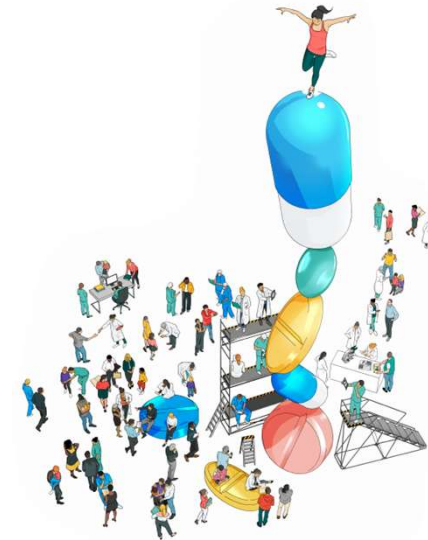
Classification
clinique
phénotypique

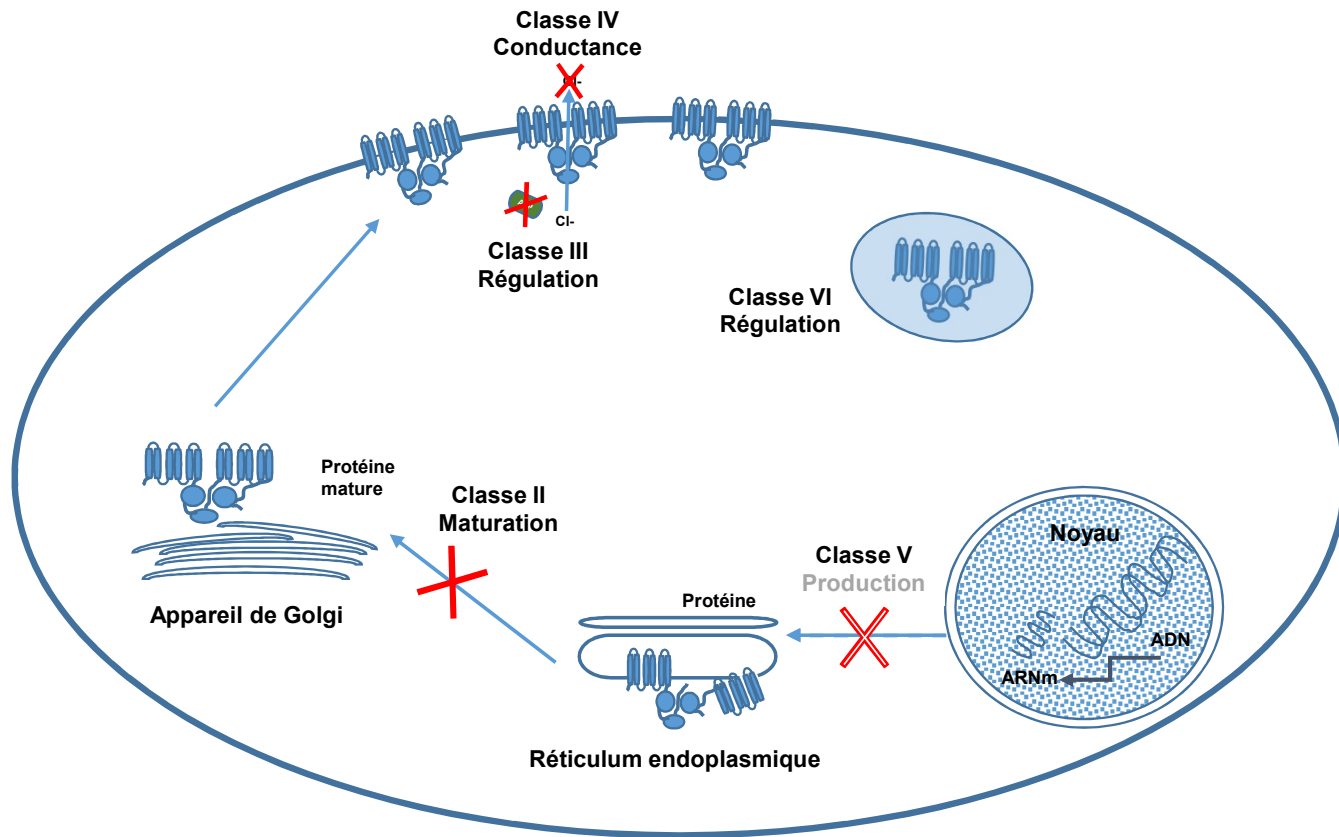


Prise en charge thérapeutique
Conseil génétique

Principales Classifications : Intérêts et limites

Classification fonctionnelle de Welsh & Smith, 1993

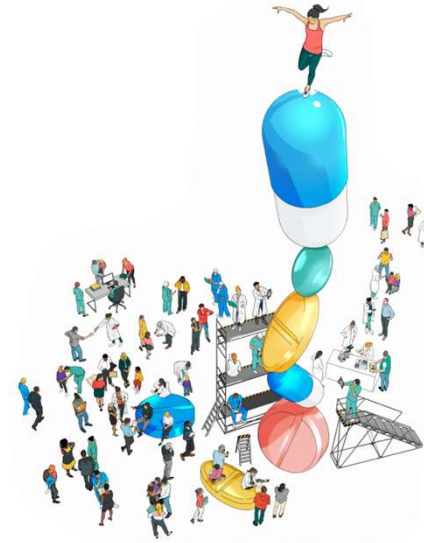




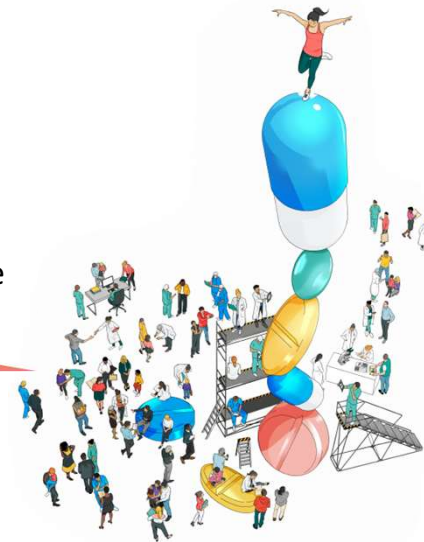
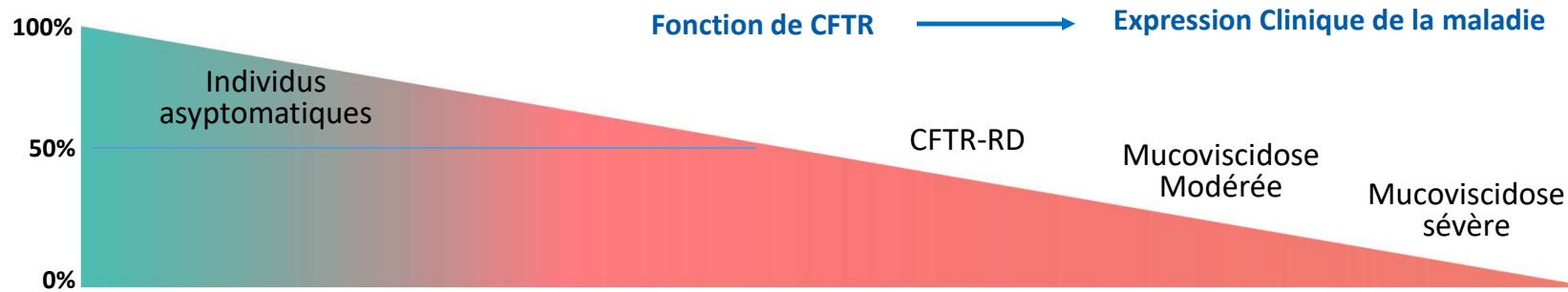
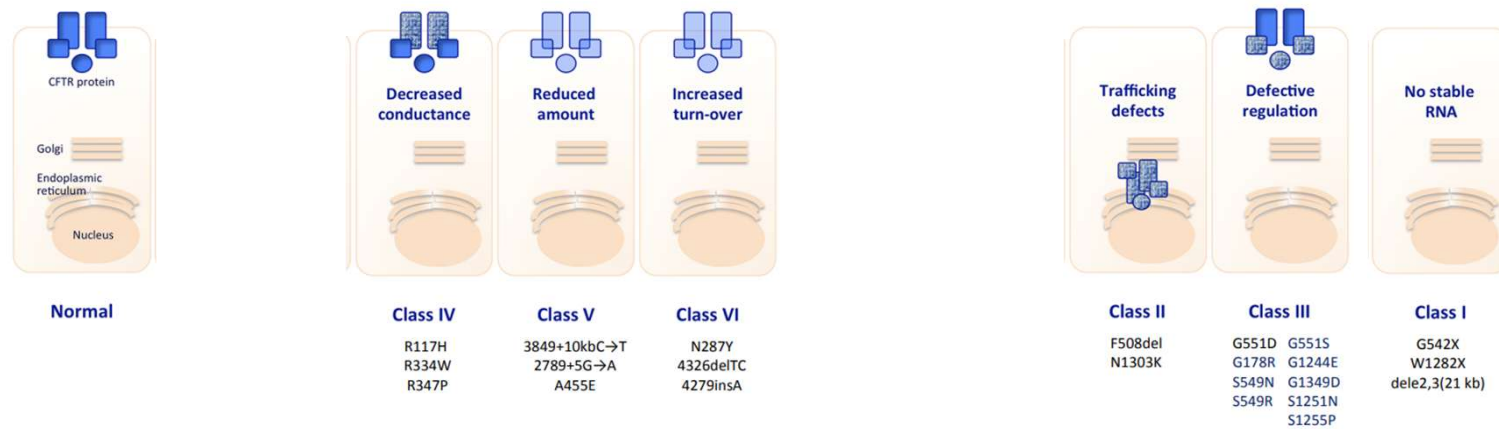
Nécessite de travailler sur l'ARN ou la protéine

- Quantifier l'ARNm
- Visualiser, quantifier la protéine (Western blot, immunolocalisation...)
- Mesurer l'activité du canal (Electrophysiologie, patch clamp...)

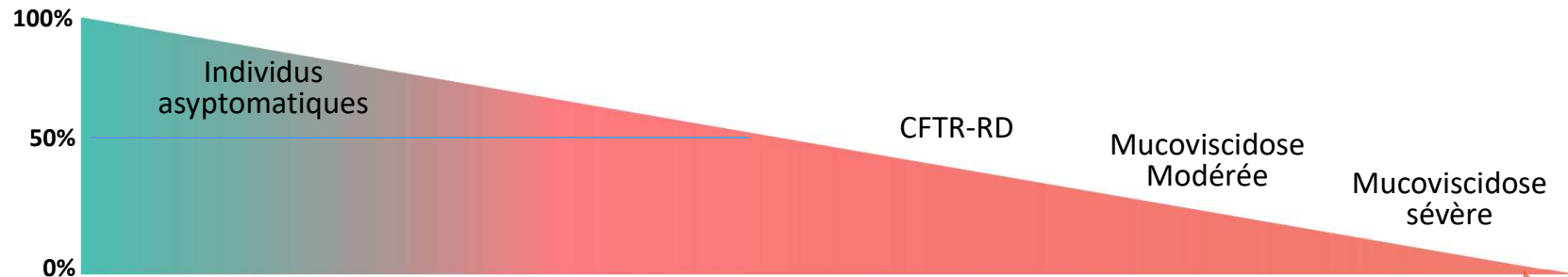
Peu de variants



Niveau de protéine fonctionnelle selon la classe



De la classification fonctionnelle à la classification phénotypique



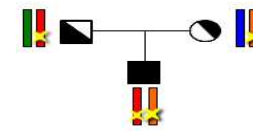
Variants *CFTR*



Transmission **autosomique récessive**

Malade = 2 allèles mutés (variants en *trans*)

↳ **Génotypes *CFTR***



Non pathogène pathogène très modéré pathogène modéré pathogène sévère



Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology

Sue Richards, PhD¹, Nazneen Aziz, PhD^{2,16}, Sherri Bale, PhD³, David Bick, MD⁴, Soma Das, PhD⁵, Julie Gastier-Foster, PhD^{6,7,8}, Wayne W. Grody, MD, PhD^{9,10,11}, Madhuri Hegde, PhD¹², Elaine Lyon, PhD¹³, Elaine Spector, PhD¹⁴, Karl Voelkerding, MD¹³ and Heidi L. Rehm, PhD¹⁵; on behalf of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee

- Classe 1 : Variant bénin
- Classe 2 : Variant probablement bénin
- Classe 3 : Variant de signification inconnue
- Classe 4 : Variant probablement pathogène
- Classe 5 : Variant pathogène

	Benign		Pathogenic			
	Strong	Supporting	Supporting	Moderate	Strong	Very strong
Population data	MAF is too high for disorder BA1/BS1 OR observation in controls inconsistent with disease penetrance BS2			Absent in population databases PM2	Prevalence in affecteds statistically increased over controls PS4	
Computational and predictive data		Multiple lines of computational evidence suggest no impact on gene /gene product BP4 Missense in gene where only truncating cause disease BP1 Silent variant with non predicted splice impact BP7 In-frame indels in repeat w/out known function BP3	Multiple lines of computational evidence support a deleterious effect on the gene /gene product PP3	Novel missense change at an amino acid residue where a different pathogenic missense change has been seen before PM5 Protein length changing variant PM4	Same amino acid change as an established pathogenic variant PS1	Predicted null variant in a gene where LOF is a known mechanism of disease PVS1
Functional data	Well-established functional studies show no deleterious effect BS3		Missense in gene with low rate of benign missense variants and path. missenses common PP2	Mutational hot spot or well-studied functional domain without benign variation PM1	Well-established functional studies show a deleterious effect PS3	
Segregation data	Nonsegregation with disease BS4		Cosegregation with disease in multiple affected family members PP1	Increased segregation data →		
De novo data				De novo (without paternity & maternity confirmed) PM6	De novo (paternity and maternity confirmed) PS2	
Allelic data		Observed in <i>trans</i> with a dominant variant BP2 Observed in <i>cis</i> with a pathogenic variant BP2		For recessive disorders, detected in <i>trans</i> with a pathogenic variant PM3		
Other database		Reputable source w/out shared data = benign BP6	Reputable source = pathogenic PP5			
Other data		Found in case with an alternate cause BP5	Patient's phenotype or FH highly specific for gene PP4			

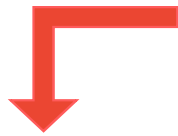


Pathogène très modéré / modéré / sévère ?

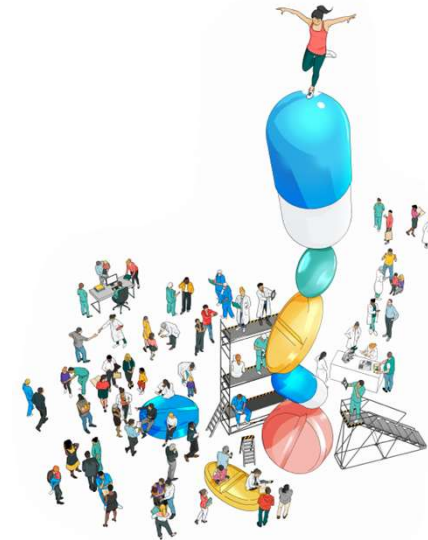
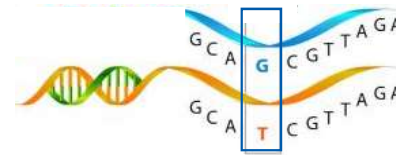


Dans la pratique quotidienne

**Un variant
du gène CFTR**



**Variant responsable de
mucoviscidose (CF) s'il est
identifié en trans de
variants CF chez des
patients qui présentent un
diagnostic de
mucoviscidose**



Critères cliniques : Diagnostic de mucoviscidose


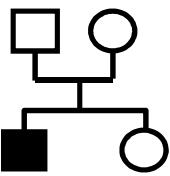
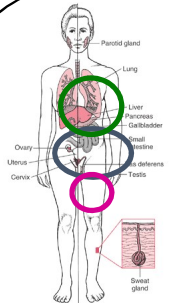
Atteinte clinique :
un ou plusieurs symptômes

ou

Mucoviscidose dans la **fratrie**

ou

Dépistage néonatal :
trypsine immunoréactive > seuil



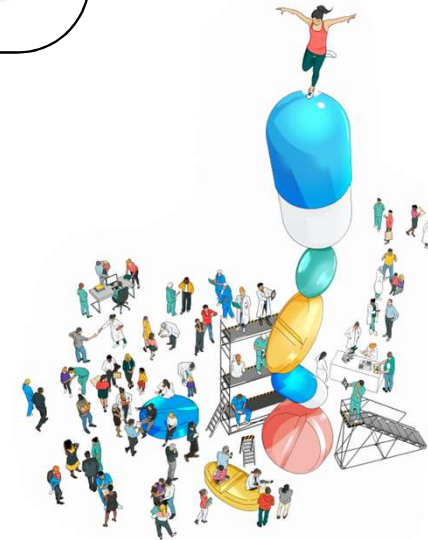
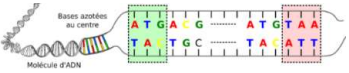

ET

Test de la sueur positif
 $Cl^- \geq 60 \text{ mmol/L}$

ou

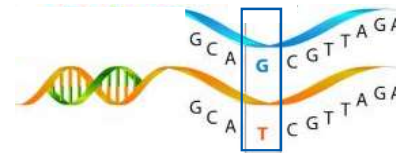
2 variants du gène CFTR impliqués dans la mucoviscidose

Variants CF
Responsables de mucoviscidose



Dans la pratique quotidienne

Un variant du gène CFTR

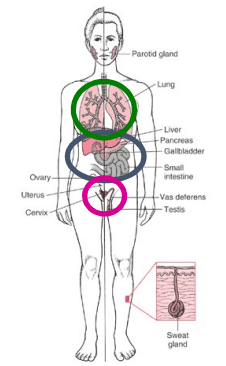


Variant responsable de mucoviscidose (CF) s'il est identifié en trans de variants CF chez des patients qui présentent un diagnostic de mucoviscidose

Variant à conséquence clinique variable (VCC) ou CFTR-RD s'il est identifié en trans de variant CF chez des patients qui ne présentent pas les critères diagnostic strictes de mucoviscidose, mais d'affections liées à CFTR



Critères cliniques : Diagnostic des affections liées à CFTR



**Atteinte clinique :
un ou plusieurs symptômes**


ET

Dysfonction de CFTR en excluant le diagnostic de mucoviscidose

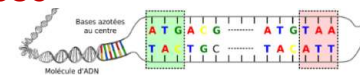
Test de la sueur :
Cl⁻ < 60 mmol/L

et

Au plus 1 variant impliqué dans la mucoviscidose

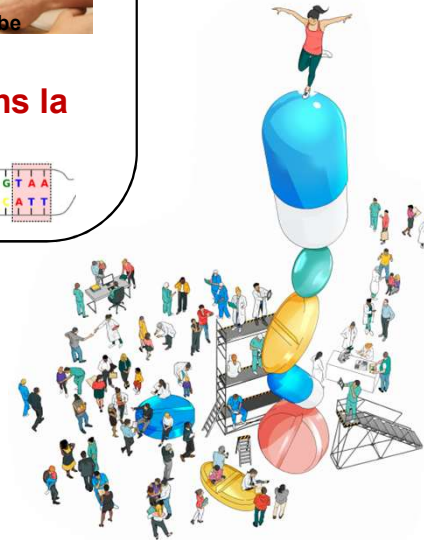


www.muco.be



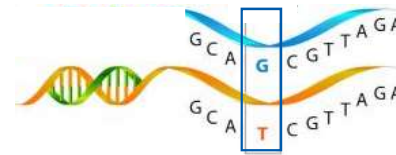
**Variants CFTR-RD ou VCC
NON Responsables de mucoviscidose**

*Castellani, J Cyst Fibros 2022
Sermet, J Cyst Fibros 2022
PNDS Affections liées à CFTR 2021*



Dans la pratique quotidienne

Un variant du gène CFTR



Variant responsable de mucoviscidose (CF) s'il est identifié en trans de variants CF chez des patients qui présentent un diagnostic de mucoviscidose

Variant à conséquence clinique variable (VCC) ou CFTR-RD s'il est identifié en trans de variant CF chez des patients qui ne présentent pas les critères diagnostic strictes de mucoviscidose, mais d'affections liées à CFTR

Variant Neutre (non responsable de mucoviscidose) s'il est identifié en trans de variant CF chez des individus asymptomatiques



Bases de données : CFTR-France, CFTR2

CFTR-France

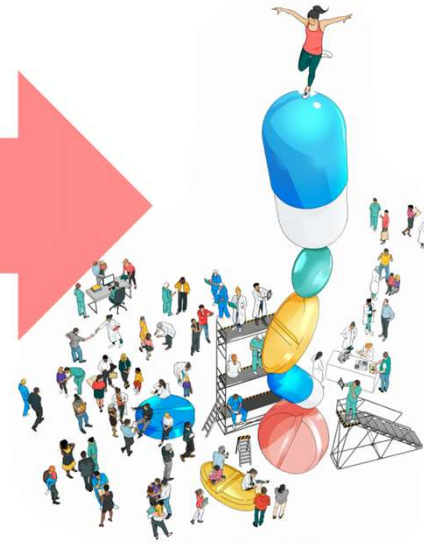


CFTR-France : variants rares avec données cliniques, patients CF, CFTR-RD...

CFTR2



CFTR2 : données de registres de patients CF, pas de CFTR-RD



Intérêt : Dépistage néonatal

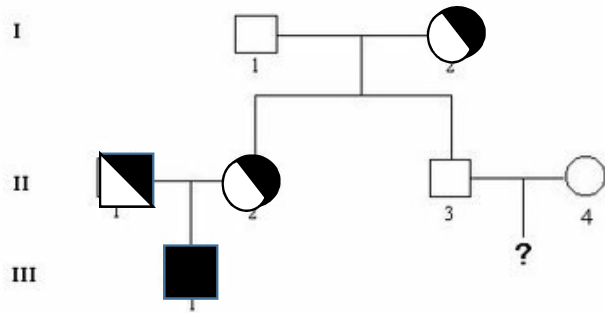


- Diagnostic de mucoviscidose chez les nouveau nés dépistés qui présentent
 - Soit un TS positif
 - Soit 2 variants responsables de mucoviscidose
- Diagnostic non conclus chez les nouveau nés dépistés
 - TS intermédiaires et au plus un variant responsable de mucoviscidose
 - TS négatif et deux variants dont un est de signification indéterminée
- Diagnostic de mucoviscidose écarté
 - TS négatif et 1 seul variant ou un génotype associant un variant responsable de mucoviscidose ou un variant VCC et un variant CFTR-RD



- Prise en charge thérapeutique
- Conseil génétique

Etudes familiales



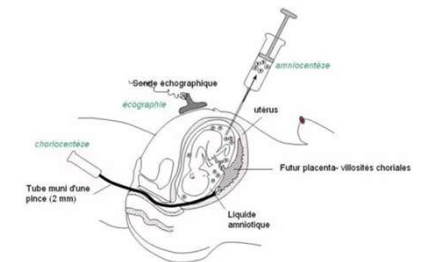
CF
 VCC
 CFTR-RD



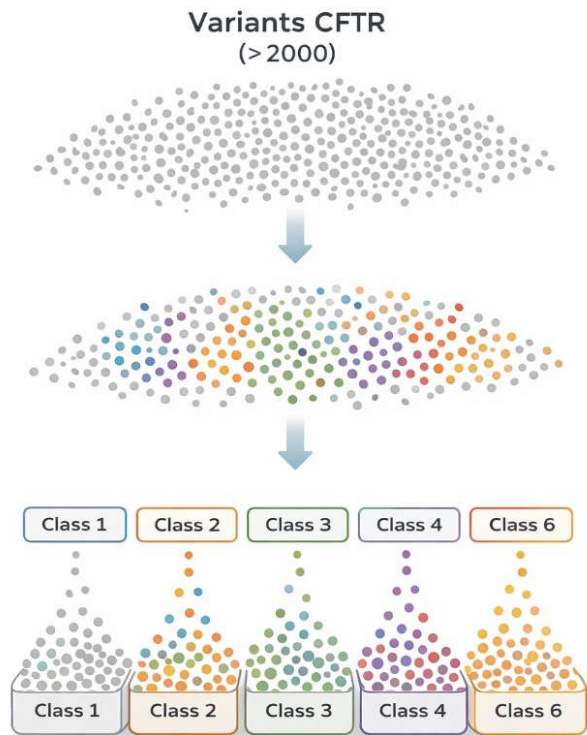
DISCUSS



Recours au diagnostic prénatal



Classifications multiples



Classification par type

Classification ACMG

Classification fonctionnelle
Effet sur la protéine

Classification clinique
phénotypique

VUS : variants de signification indéterminée

MERCI !