



**TOUS SOLIDAIRES
POUR VAINCRE !**

LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

**3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE**

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



La base CFTR-France en accès public : quelles informations par rapport à CFTR2 ?

<https://cftr.iurc.montp.inserm.fr/cftr/>

Caroline RAYNAL

Laboratoire de Génétique Moléculaire
CHU de Montpellier





LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

vaincrelamuco.org

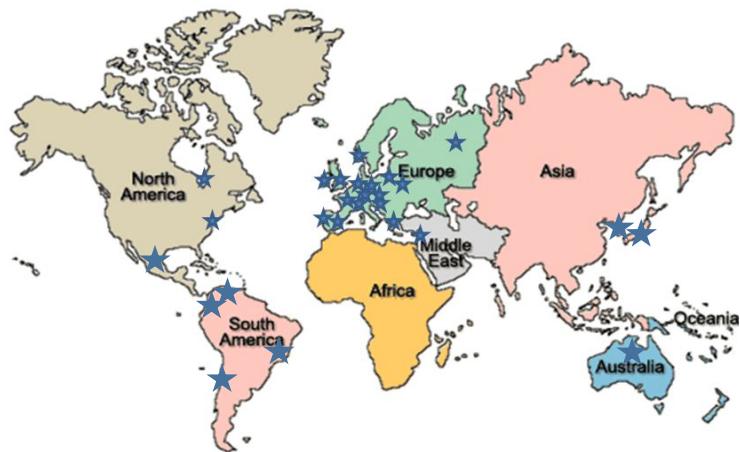
federation-crcm.org



Quelles sources de données?



Clinical and Functional Translation of CFTR



Patients CF de Registres nationaux
322 variants les plus fréquents

D'après Cutting GR, CFTR2 Project

CFTR-France



Registre National



Individus analysés dans 9 laboratoires de génétique spécialisés en France
772 variants (>70% variants rares)



LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

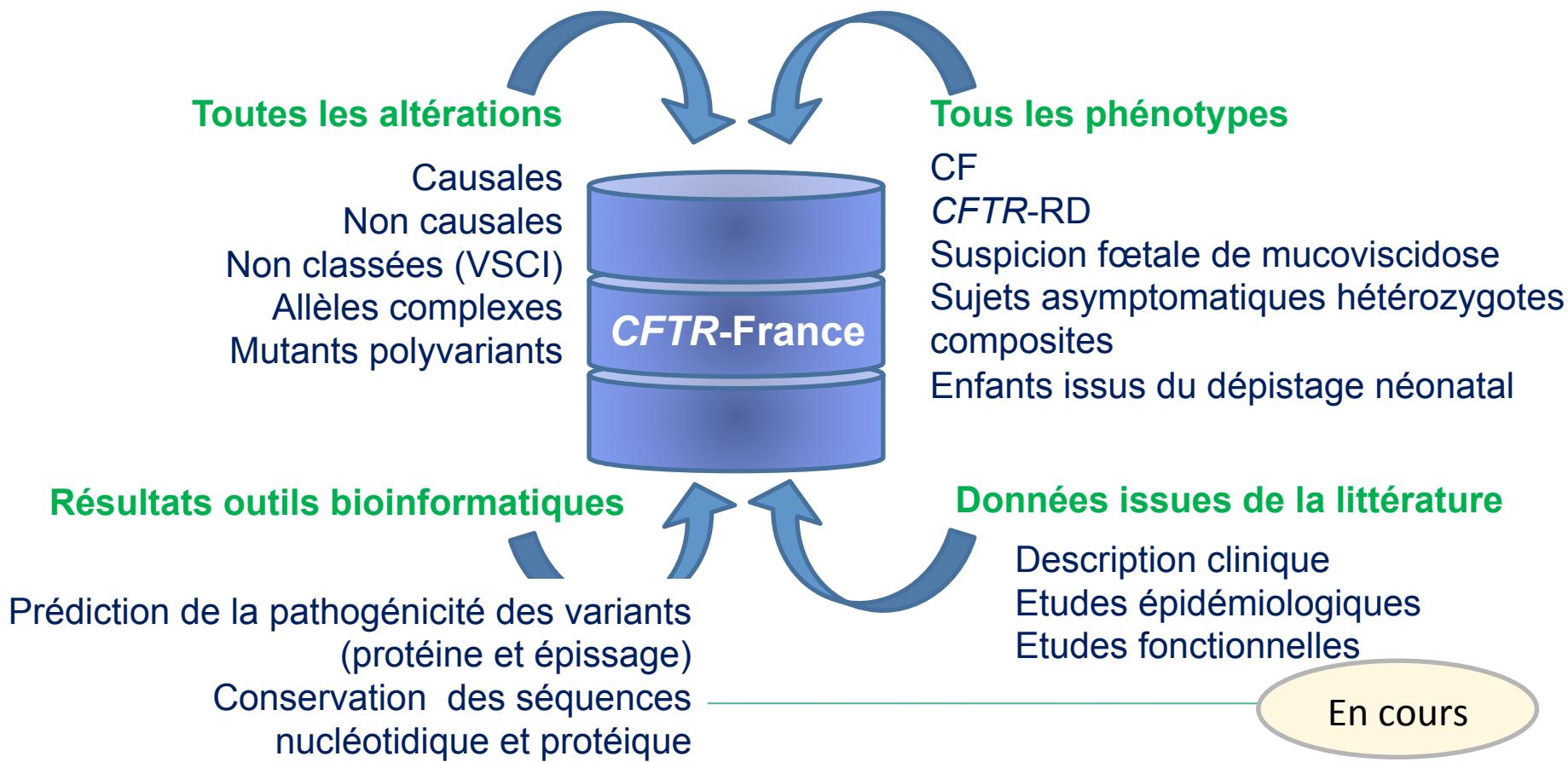
3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Quelles informations disponibles dans CFTR-France





LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

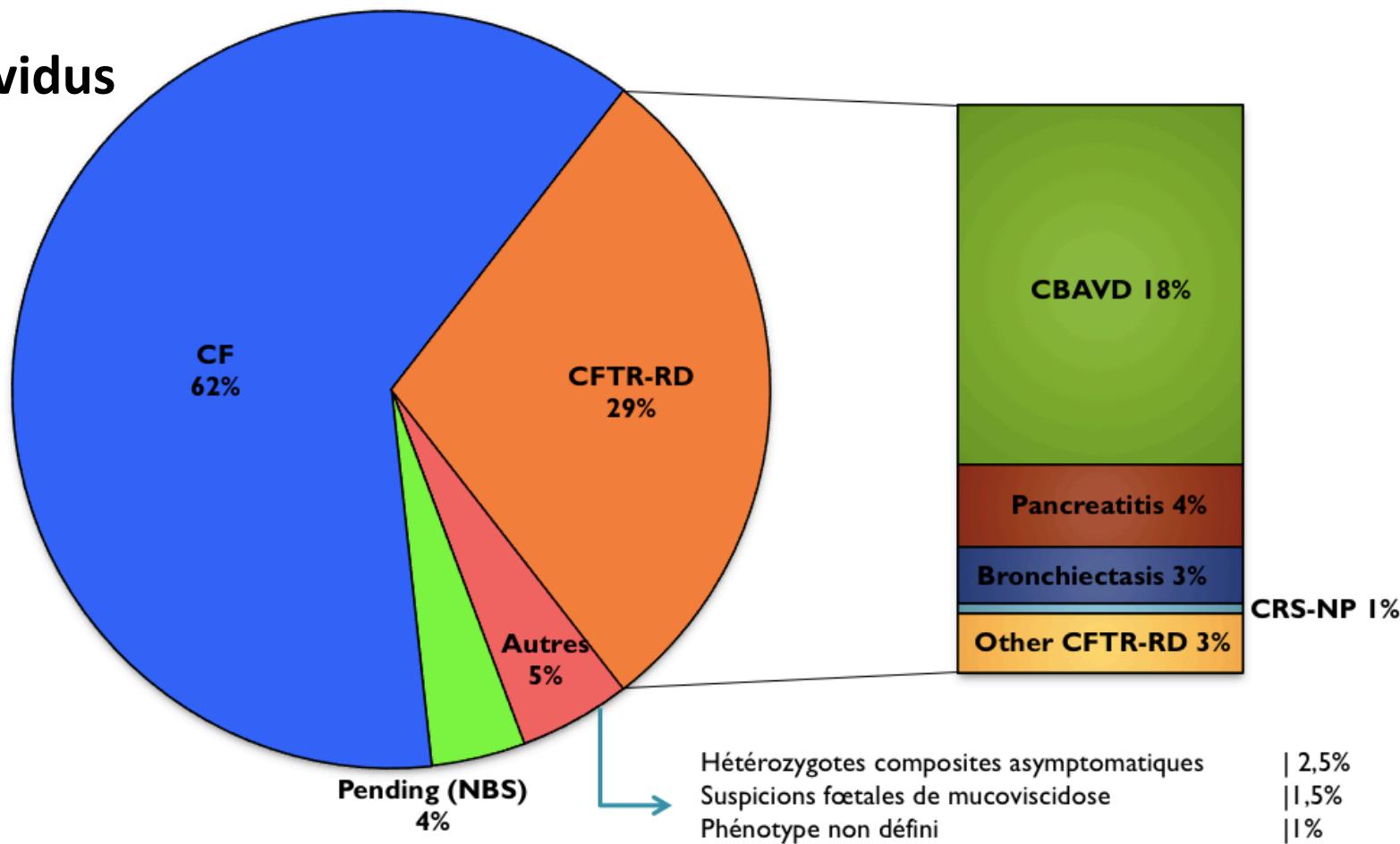
vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Les données collectées dans CFTR-France

4.828 individus





TOUS SOLIDAIRES
POUR VAINCRE !

LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

vaincrelamuco.org

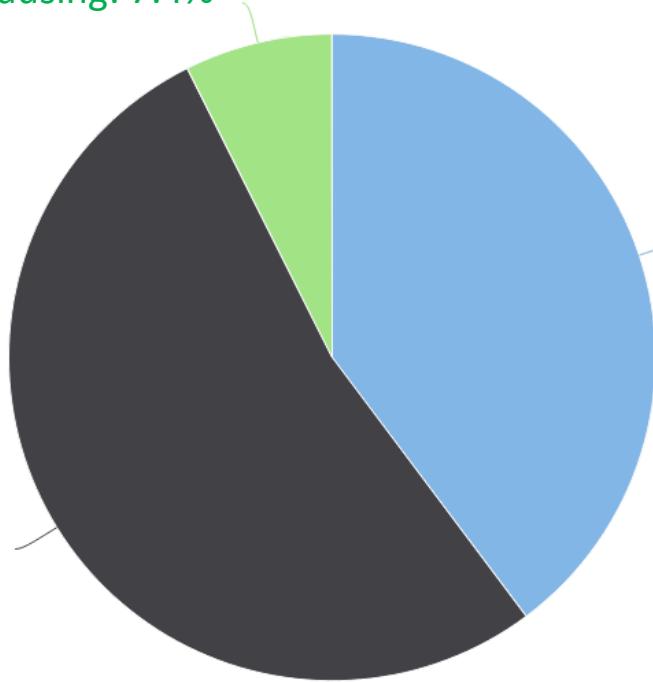
federation-crcm.org



Les données collectées dans CFTR-France

Variants-classification
2018-04-04

Non disease-causing: 7.4%



772 variants différents

Unclassified: 39.8%

Disease-causing:
52.8%

**>70% de variants rares
(rapportés 5 fois ou moins)**



LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

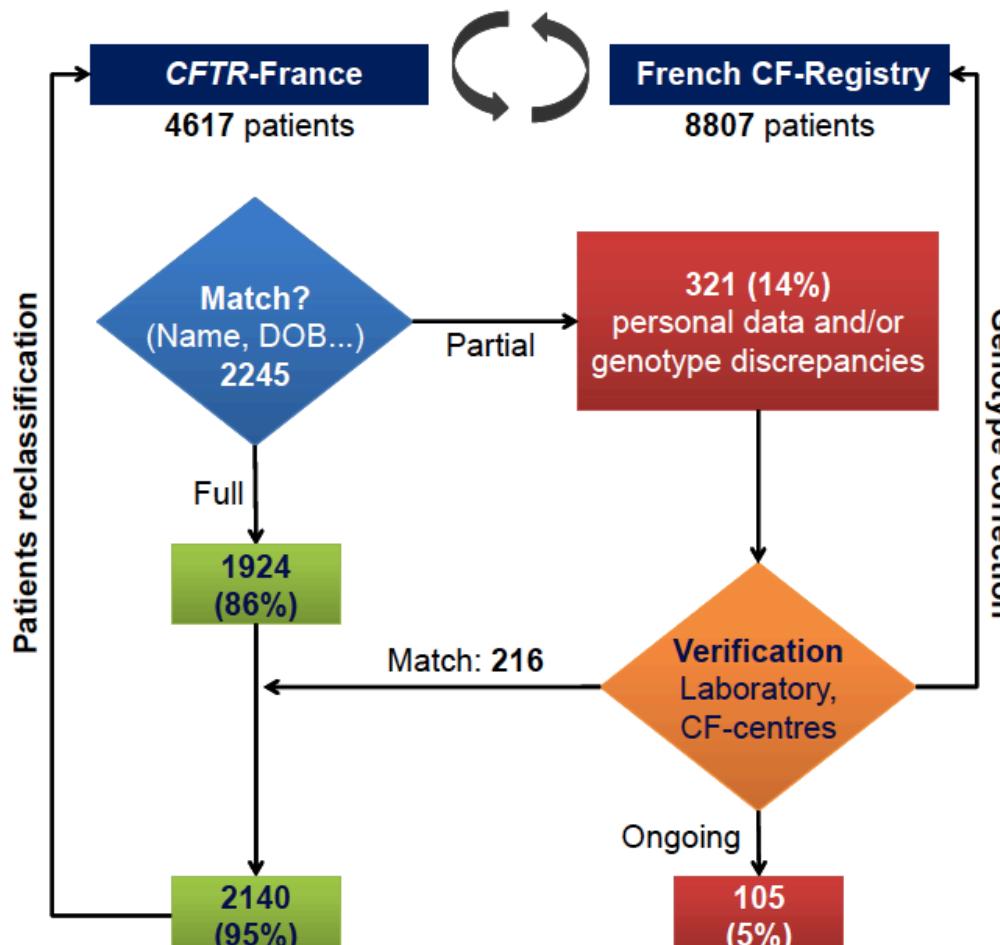
vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Qualité des données : Collaboration avec le Registre National*

Méthodologie :





LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

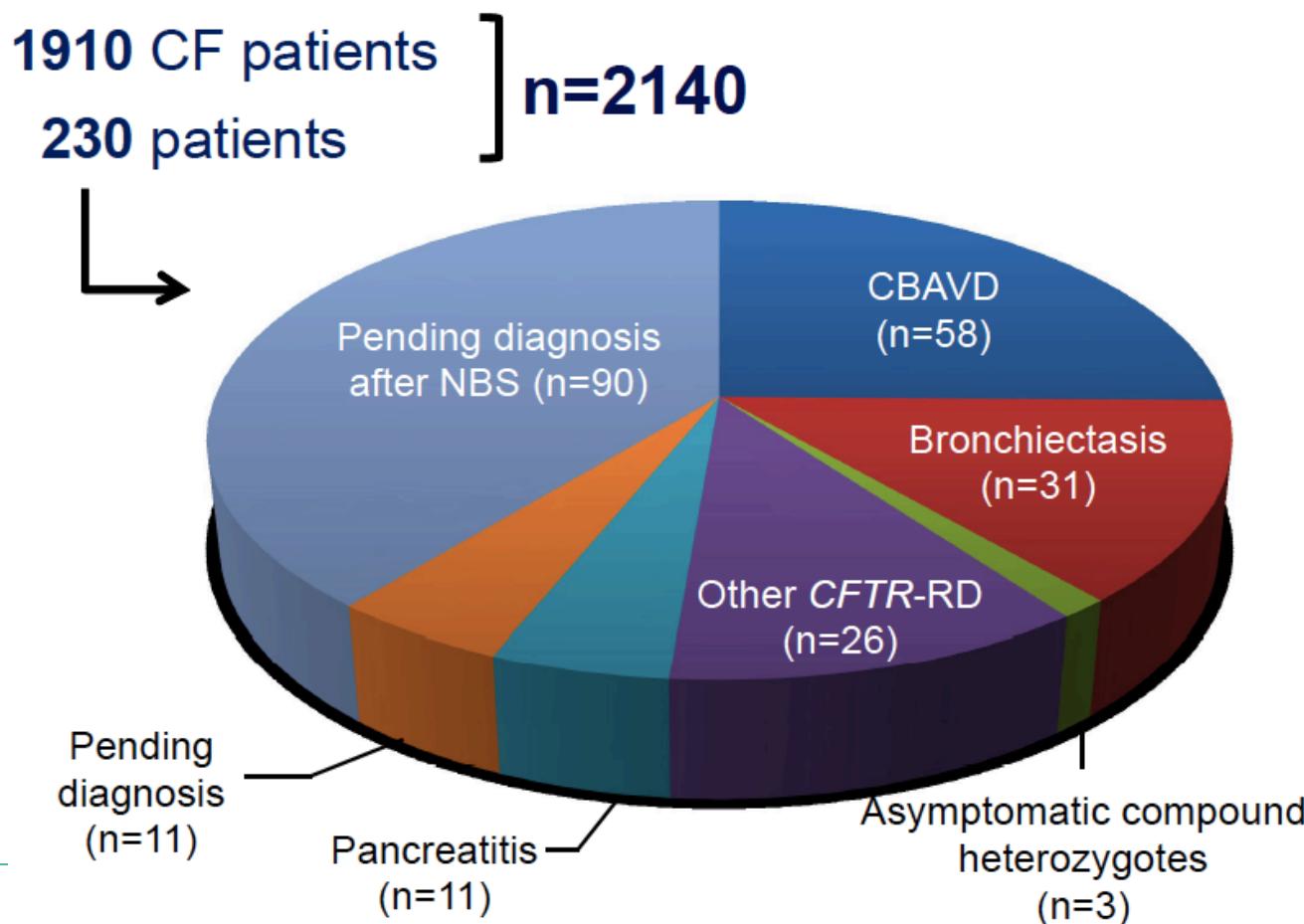
3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Qualité des données : Collaboration avec le Registre National*





LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

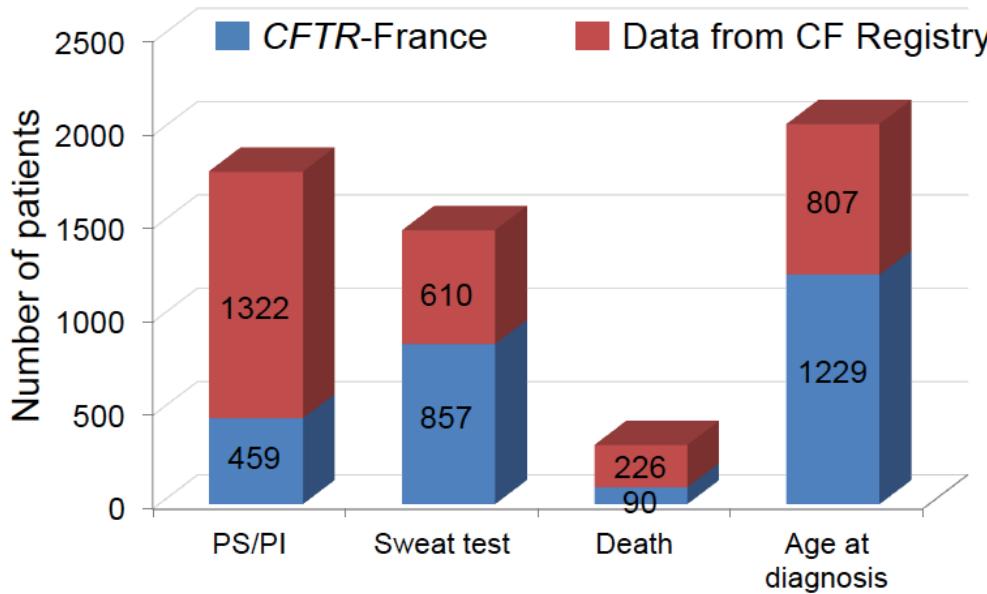
3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Qualité des données : Collaboration avec le Registre National*



- **10/11** patients de phénotype non défini → CF ou CFTR-RD
- **45/90** enfants « CFSPID » → CF ou CFTR-RD
- **20/126** CFTR-RD → CF



LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

vaincrelamuco.org

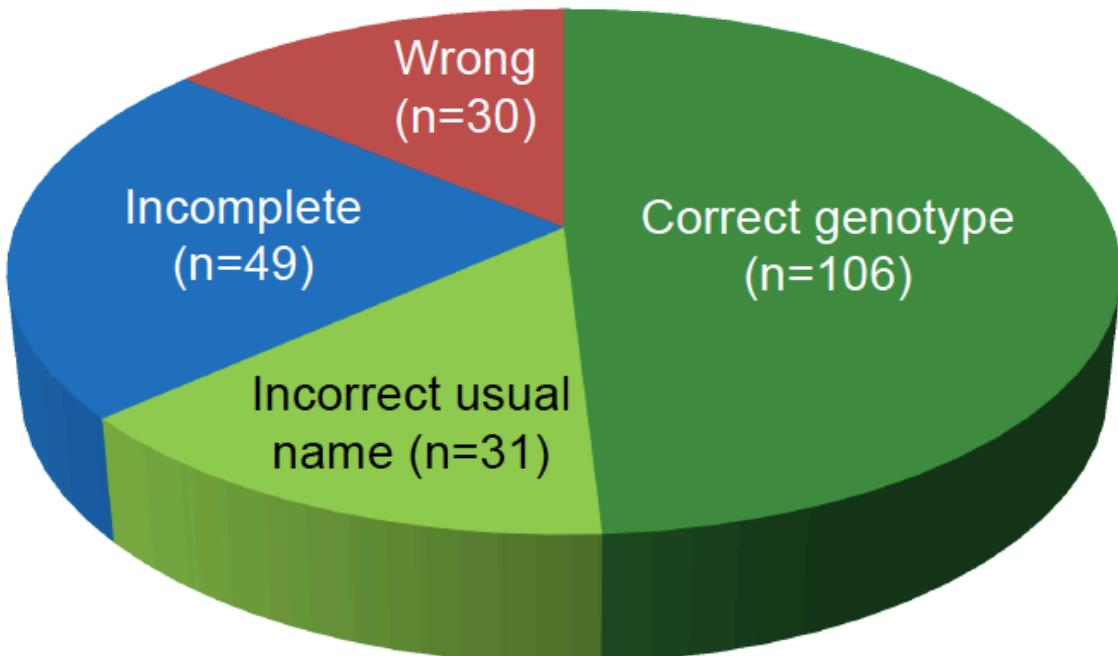
federation-crcm.org



Qualité des données : Collaboration avec le Registre National*



216 discordances cross-match « données génétiques »





**TOUS SOLIDAIRE
POUR VAINCRE !**

LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

**3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE**

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



En pratique...



LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Comment utiliser CFTR-France?

<https://cftr.iurc.montp.inserm.fr/cftr/>



**TOUS SOLIDAIRES
POUR VAINCRE!**

LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

**3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE**

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



CFTR variant [x](https://cftr.iirc.montp.inserm.fr/cftr/) [+](https://cftr.iirc.montp.inserm.fr/cftr/)

https://cftr.iirc.montp.inserm.fr/cftr/

Portail famille [Outlook](#) [CFTR variant](#) [Armure](#) [Linguee | Dictionnaire](#) [Service d'authentification](#) [Info trafic & Horaire](#) [Cuisine](#) [Mail](#) DIY : BLOOMER PO...

Home DNA Protein Statistics About Contact Contributors

Welcome to the **CFTR-France Database** which records

18347 variants (772 different) and 4828 individuals

Variants are gathered from 9 laboratories from all over FRANCE with a particular focus on phenotypes. More details [here](#).

Support

VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE

Search for variants or patients

Search!

Search for variants or patients

Search!



**TOUS SOLIDAIRES
POUR VAINCRE !**

LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

**3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE**

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Variant rare non rapporté dans CFTR2 - ex: G1249R

Variant NM_000492.3:c.3745G>A

Variant details:

Name	NM_000492.3:c.3745G>A
Protein name	NP_000483.3:p.(Gly1249Arg)
Genomic name	chr7:g.117282519G>A UCSC gnomAD
#Exon/intron	exon 23
Legacy Name	G1249R
Class	disease-causing
WT sequence	GGGCCTTTGGGAAGAACTGGATCA G GGAAGAGTACTTGTTATCAGCTTT
Mutant sequence	GGGCCTTTGGGAAGAACTGGATCA A GGAAGAGTACTTGTTATCAGCTTT

External sources:

Cystic Fibrosis
Mutation Database

CFTR
Not found

dbSNP
rs397508602



**TOUS SOLIDAIRES
POUR VAINCRE !**

LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

**3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE**

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Variant rare non rapporté dans CFTR2 - ex: G1249R

Pathogenicity predictions:			
AGVGD	MAPP	SIFT	PPH2
C65	0.00001	0.00	1.000
VUS5	VUS5	VUS5	VUS5

Color code: non disease-causing < VUS1 < VUS2 < VUS3 < VUS4 < VUS5 < disease-causing

Patients carrying this variant:	
TOTAL NUMBER OF PATIENTS	8
CF	7
CFTR-RD	1 • Other 1



TOUS SOLIDAIRES
POUR VAINCRE!

LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

3^{es} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Variant rare non rapporté dans CFTR2 - ex: G1249R

Pathogenicity predictions:			
AGVGD	MAPP	SIFT	PPH2
C65	0.00001	0.00	1.000
VUS5	VUS5	VUS5	VUS5
Color code: non disease-causing < VUS1 < VUS2 < VUS3 < VUS4 < VUS5 < disease-causing			
Patients carrying this variant:			
	TOTAL NUMBER OF PATIENTS	8	

Phenotype	Patient ID	Mutation status	Additional variants
CF	762	heterozygote	CF-causing- Undef
CF	4164	heterozygote	CF-causing - Trans
CF	4165	heterozygote	CF-causing - Trans
CF	4231	heterozygote	CF-causing - Trans
CF	4307	heterozygote	CF-causing - Trans
CF	4817	heterozygote	CF-causing - Trans
CF	1555	homozygote	c.3745G>A - p.(Gly1249Arg) - Trans
Other	4262	heterozygote	CFTR-RD-causing - Trans CFTR-RD-causing - Trans



LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

**3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE**

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org

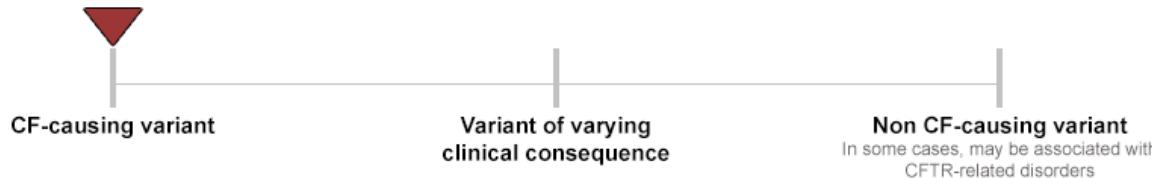


Variant à large spectre phénotypique - ex: L206W

= variant qui **en trans d'une mutation CF-causing**, peut causer un phénotype CF ou CFTR-RD



Clinical and Functional Translation of CFTR



Patients carrying this variant:

TOTAL NUMBER OF PATIENTS	98
CF	23
CFTR-RD	<p>54</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bronchiectasis 7 • CBAVD 37 • Other 4 • Pancreatitis 6
Pending	1
Pending (NBS)	18
Pending non-CF	2

34 avec mutation CF-causing
Majorité de patients ≥30 ans



**TOUS SOLIDAIRES
POUR VAINCRE!**

LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

**3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE**

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Allèle complexe et corrélation génotype/phénotype ex : G576A

Dear Drs. Bareil and Sasorith,

I was asked to consult on a male patient with CF that carries the W1282X/3849+10kbc->T genotype that his wife had CFTR sequencing and was found to carry the variant **1727G->C.** **G576A**

I noticed that in your database there is a report on 95 individuals that carry this change.

I will be grateful if you could help me understand the significance of this change. Do those with CF causing mutation on the other allele develop CF? If not what is their clinical presentation?

Best regards



**TOUS SOLIDAIRES
POUR VAINCRE !**

LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

**3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE**

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Allèle complexe et corrélation génotype/phénotype

Variant NM_000492.3:c.1727G>C

Variant details:

Name

NM_000492.3:c.1727G>C

Protein name

NP_000483.3:p.(Gly576Ala)

Genomic name

chr7:g.117230454G>C UCSC gnomAD

#Exon/intron

exon 13

Legacy Name

G576A

Class

disease-causing

complex allele in 90.53% of patients associated with

- c.1327G>T - p.(Asp443Tyr) : 58.14%
- c.2002C>T - p.(Arg668Cys) : 98.84%

WT sequence

TTGTATTTATTAGACTCTCCTTTG G ATACCTAGATTTAACAGAAAAAA

Mutant sequence

TTGTATTTATTAGACTCTCCTTTG C ATACCTAGATTTAACAGAAAAAA



**TOUS SOLIDAIRES
POUR VAINCRE!**

LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

**3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE**

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Allèle complexe et corrélation génotype/phénotype



Clinical and
Functional
Translation
of CFTR

CF-causing variant

Variant of varying
clinical consequence

Non CF-causing variant

In some cases, may be associated with
CFTR-related disorders



Patients carrying this variant:

TOTAL NUMBER OF PATIENTS	95
Asymptomatic compound heterozygote	9
CF	4
CFTR-RD	73 <ul style="list-style-type: none"> • Bronchiectasis 4 • CBAVD 48 • CRS-NP 2 • Other 10 • Pancreatitis 9
Fetal bowel anomalies	1
Pending	5
Pending (NBS)	2
Pending non-CF	1

Additional variants

c.2002C>T - p.(Arg668Cys) - Cis
c.1521_1523delCTT - p.(Phe508del) - Undef
c.445G>A - p.(Gly149Arg) - Undef

c.1555A>G - p.(Ser519Gly) - Undef
c.2002C>T - p.(Arg668Cys) - Undef

c.2002C>T - p.(Arg668Cys) - Cis
c.445G>A - p.(Gly149Arg) - Cis
c.3140-26A>G - p.(=) - Trans

c.1521_1523delCTT - p.(Phe508del) - Undef
c.2002C>T - p.(Arg668Cys) - Undef
c.445G>A - p.(Gly149Arg) - Undef



**TOUS SOLIDAIRES
POUR VAINCRE !**

LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

**3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE**

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Conclusion : Avantages et limites



Clinical and
Functional
Translation
of CFTR

88.000 patients
Données cliniques complètes
Analyses fonctionnelles spécifiques



Variants rares
Tous phénotypes dont individus asympto.
Données génétiques complètes
Données épidémiologiques et littérature

Patients CF uniquement (évaluation
variabilité phénotypique?)
Variants les plus fréquents



Données cliniques parfois incomplètes
(surtout CFTR-RD)
Nombre de patients << CFTR2

LYON

5-7 AVRIL 2018

CENTRE DES CONGRÈS

**3^{ES} JOURNÉES
FRANCOPHONES DE
LA MUCOVISCIDOSE**



vaincrelamuco.org
federation-crcm.org



**Equipe CFTR-France : Pr Claustres,
Dr C. Bareil et S. Sasorith**

Laboratoires collaborateurs

**Merci pour
votre
attention !**