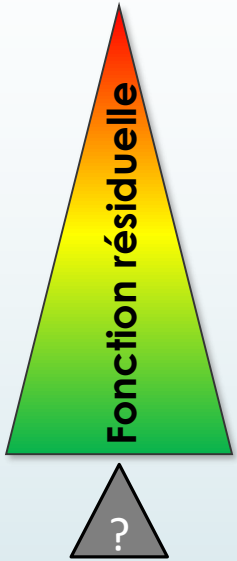




# Reclassification de variants *CFTR* au regard des données épidémiologiques

*Adrien PAGIN – CHU Lille*

# Contexte : les (principales) classes de variant CFTR



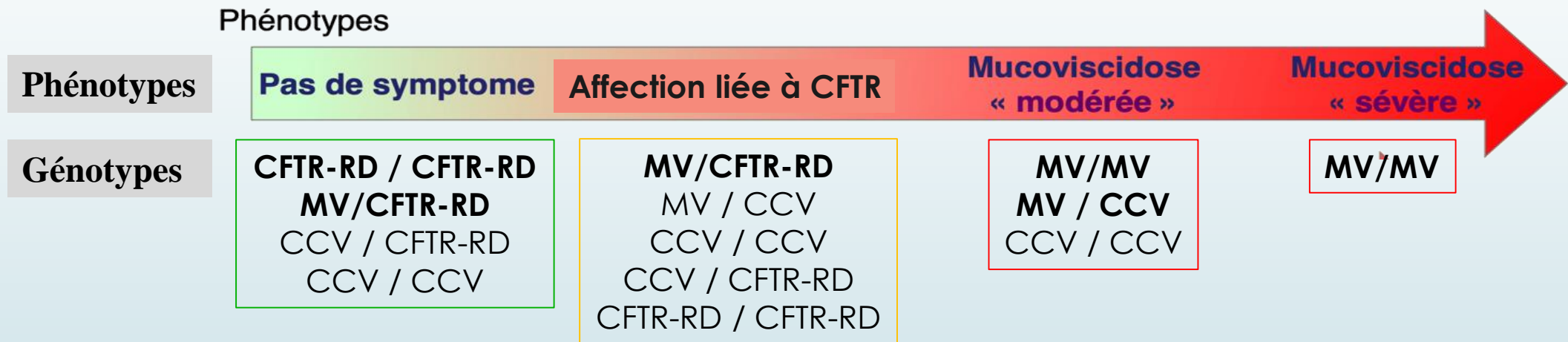
- **MV = variant associé à la mucoviscidose**
  - F508del, G551D, G542X, N1303K...
- **CCV (C<sub>onséquences</sub> C<sub>liniques</sub> V<sub>ariables</sub>) = pouvant être associé à la mucoviscidose ou aux AL-CFTR**
  - 3849+10KbC>T, L206W, D1152H...
- **CFTR-RD = variant non associé à la mucoviscidose et pouvant être associé aux AL-CFTR**
  - R117H, TG12T5...
- **NDC = Non disease causing = variant neutre**
- **VSCI = V<sub>ariant de</sub> S<sub>ignification</sub> C<sub>linique</sub> I<sub>ncertaine</sub>**

## ➤ La classe du variant correspond au phénotype attendu si association avec un variant un MV:

- F508del + MV = mucoviscidose
- F508del + CCV = mucoviscidose ou AL-CFTR
- F508del + CFTR-RD = AL-CFTR
- F508del + VSCI = ???
- F508del + NDC = absence de symptômes

# Contexte : comment sont classés les variants *CFTR*?

- Principalement sur la base des observations chez des patients porteurs d'une autre variation dont la pathogénicité est connue



- **Variant X + MV** chez un ABCD → X = CFTR-RD (éventuellement CCV mais pas MV)

- **Variant Y + R117H** chez un ABCD → Y = MV, CCV ou CFTR-RD (cas peu informatif)

# Mais...

- De nombreux variants, y compris fréquents, restent de classification incertaine (=VSCI )
  - ➔ incertitudes au niveau diagnostic, pronostic (DNN, SAE...) et conseil génétique
- Etat des lieux (fin 2023) : parmi les 35 variants exoniques les plus fréquents 13 sont classés VSCI dans *CFTR*-France
- Données contradictoires entre les différentes databases (*CFTR*-France, *CFTR2*, ClinVar..) y compris pour les variants les plus fréquents
- Importance de garantir un rendu homogène au sein des laboratoires du réseau GENMUCOFrance et en dehors (contexte des études pangénomiques et pré-conceptionnelles)

# Travail collectif de reclassification :






## ► Objectif : Proposer une interprétation concertée des 4 LBMR CFTR

(LBMR = Laboratoire de Biologie Médicale de Référence)

- **Pour les 50 variants CFTR les plus fréquents d'après les données CFTR-France** (*hors variants MV ou CCV car leur interprétation est bien établie*)
- **En se focalisant sur les patients les plus informatifs** (*ABCD en association avec variant MV ou CCV*)
- **En prenant en compte la fréquence en population générale**
  - *Fréquence GnomADv2.1 ≈ 130 000 allèles pour population européenne (= NFE : Non Finnish Europeans)*
  - *Données internes Exomes Lille ≈ 20 000 allèles (allèles complexes + données FR)*
- **En prenant en compte les possibilités d'allèles complexes fréquents**
  - *Interpréter les variants seuls et en combinaison*

# Exemple P750L

 = patient informatif (AL-CFTR également porteur d'un variant MV ou CCV)

Phenotype	Patient ID	Variant status	Additional variants
Asymptomatic compound heterozygote	FR001-10144-03621	heterozygote	c.2173G>A - p.(Glu725Lys) - Trans
 CBAVD	FR001-5827-1878	heterozygote	c.1521_1523del - p.(Phe508del) - Trans
 CBAVD	FR003-7907-3416	heterozygote	c.1657C>T - p.(Arg553*) - Undef
CBAVD	FR004-2119MU001091-CF12871	heterozygote	c.1210-34_1210-6TG[12]T[5] - Undef
 CBAVD	FR004-2120MU001021-CF13753	heterozygote	c.1399C>T - p.(Leu467Phe) - Trans c.1521_1523del - p.(Phe508del) - Trans c.3473G>T - p.(Arg1158Leu) - Trans
 CBAVD	FR007-14236-868A	heterozygote	c.1521_1523del - p.(Phe508del) - Undef
 Bronchiectasis	FR004-18MU01179-CF12022	heterozygote	c.1521_1523del - p.(Phe508del) - Undef
Pancreatitis	FR005-2962A-646	heterozygote	
Pending (NBS)	FR010-7720643-7720643X	heterozygote	c.1521_1523del - p.(Phe508del) - Undef

**9 patients au total**  
**5 AL-CFTR avec variant MV**  
**dont 4 ABCD**

→ 56% de patients  
« informatifs » avec  
une AL-CFTR

Fonction canal Cl<sup>-</sup> = 48,6%  
(CFBE)

**Profil en faveur d'un  
variant associé aux  
AL-CFTR = CFTR-RD**

# Exemple R1162L

Phenotype	Patient ID	Variant status	Additional variants
Pending	FR001-1862-423	heterozygote	
CBAVD	FR001-7920-2705	heterozygote	c.1210-34_1210-6TG[12]T[5] - Undef
Asymptomatic compound heterozygote	FR005-9228B-AG144	heterozygote	c.1521_1523del - p.(Phe508del) - Trans
Asymptomatic compound heterozygote	FR005-2397A-593	heterozygote	c.3705T>G - p.(Ser1235Arg) - Trans
Asymptomatic compound heterozygote	FR004-2181A-2181	heterozygote	c.1521_1523del - p.(Phe508del) - Undef
Asymptomatic compound heterozygote	FR003-681-732	heterozygote	
Pancreatitis	FR007-12794-781B	heterozygote	
Pancreatitis	FR004-4739-5851	heterozygote	c.1210-34_1210-6TG[11]T[5] - Undef
Bronchiectasis	FR004-5268-6241	heterozygote	c.1521_1523del - p.(Phe508del) - Undef
Bronchiectasis	FR004-5217-6197	heterozygote	c.1210-34_1210-6TG[12]T[5] - Undef
Other	FR005-364C-146	heterozygote	c.1521_1523del - p.(Phe508del) - Trans
Other	FR004-5385-6334	heterozygote	c.1521_1523del - p.(Phe508del) - Undef
Pending (NBS)	FR004-6117-6900	heterozygote	c.1521_1523del - p.(Phe508del) - Undef
Pending (NBS)	FR010-8268149-8268149X	heterozygote	c.1521_1523del - p.(Phe508del) - Undef

**14 patients au total**  
**1 AL-CFTR avec var. MV**  
**Pas ABCD**  
**2 asymptomatiques**

➔ 8% de patients « informatifs »  
 présentant une AL-CFTR

Fonction canal Cl<sup>-</sup> = 130.2%  
 (FRT)

**Variant reclassé comme NDC  
 (=neutre)**

# Variants fréquents classés CFTR-RD (nov 2023)

Fréquence en pop. g<sup>ale</sup>

CFTR-France

CFTR2

	NFE%	WES Lille	n <sup>total</sup>	ABCD informatifs	DDB informatifs	PANC informatifs	% Patients informatifs	Fonction Cl-
TG12T5	0,72	1,0	444	228	9	8	57%	-
L997F	0,25	0,63	110	22	3	13	35%	22,4 (FRT)
R117H	0,25	0,13	216	70	5	6	NA*	35 (FRT)
F508C	0,18	0,14	37	20	0	2	59%	114 (CFBE)
R1162L	0,13	0,14	13	0	1	0	8%	130,2 (FRT)
F1052V	0,091	0,14	10	0	0	0	0%	87 (FRT)
P750L	0,058	0,02	9	4	1	0	56%	48,6 (CFBE)
R170H	0,033	0,04	11	8	0	0	73%	150,4 (CFBE)

\* Ratio non exploitable en raison du grand nombre de « pending NBS »

\*\* Calcul sur données ABCD et fréquences labo Lille



# Variants fréquents classés CFTR-RD (nov 2023)

Fréquence en pop. g<sup>ale</sup>

CFTR-France

CFTR2

	NFE%	WES Lille	n <sup>total</sup>	ABCD informatifs	DDB informatifs	PANC informatifs	% Patients informatifs	Fonction Cl-
TG12T5	0,72	<b>1,0</b>	444	<b>228</b>	9	8	57%	-
L997F	0,25	<b>0,63</b>	110	<b>22</b>	3	13	35%	22,4 (FRT)
R117H	0,25	<b>0,13</b>	216	<b>70</b>	5	6	NA*	35 (FRT)
F508C	0,18	<b>0,14</b>	37	<b>20</b>	0	2	59%	114 (CFBE)
R1162L	0,13	<b>0,14</b>	13	<b>0</b>	1	0	8%	130,2 (FRT)
F1052V	0,091	<b>0,14</b>	10	<b>0</b>	0	0	0%	87 (FRT)
P750L	0,058	<b>0,02</b>	9	<b>4</b>	1	0	56%	48,6 (CFBE)
R170H	0,033	<b>0,04</b>	11	<b>8</b>	0	0	73%	150,4 (CFBE)

NDC

Pattern des variants CFTR-RD :

- **ABCD >> DDB et PANC**
- ≈ 50% de patients AL-CFTR informatifs

\* Ratio non exploitable en raison du grand nombre de « pending NBS »

\*\* Calcul sur données ABCD et fréquences labo Lille

➔ **Reclassement des variants R1162L et F1052V en « Non Disease Causing »**

# Exemple M952T

	NFE%	WES Lille	n <sup>total</sup>	ABCD informatifs	DDB informatifs	PANC informatifs	% Patients informatifs	Fonction Cl-
M952T	0,050	0,025	4	0	1	0	25%	25,9 (CFBE)
M952I	0,011	0,005	11	<b>7</b>	0	0	64%	-

Phenotype	Patient ID	Variant status	Additional variants
Bronchiectasis	FR002-192408-17036	heterozygote	c.1521_1523del - p.(Phe508del) - Trans c.54-589A>G - p.(=) - Undefined
Pending (NBS)	<a href="#">FR003-8521-3752</a>	heterozygote	c.1521_1523del - 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

Showing 1 to 4 of 4 entries

- Patient DDB diagnostiqué à 37 ans, TS = 19
- « pending NBS » : TS values updated = 52 – 13 – 30 ; no follow-up in CRCM since 2008
- 1 patient hors CFTR-France : Azoospermie, mais pas d'ABCD à l'écho, biochimie en faveur d'un profil obstructif
- Profil ne correspond ni aux variants CFTR-RD, ni aux variants neutres **→ VSCI non CF**

# Notion de VSCI non CF

- 2 sous classes de « Variant de Signification Clinique Incertaine »



- Pour certains variants la fréquence permet d'écarter une association avec la mucoviscidose (si pas ou très peu de cas déclarés dans CFTR2 ou CFTR-France) mais pas avec les AL-CFTR (car pas de recueil exhaustif et souvent pénétrance incomplète)

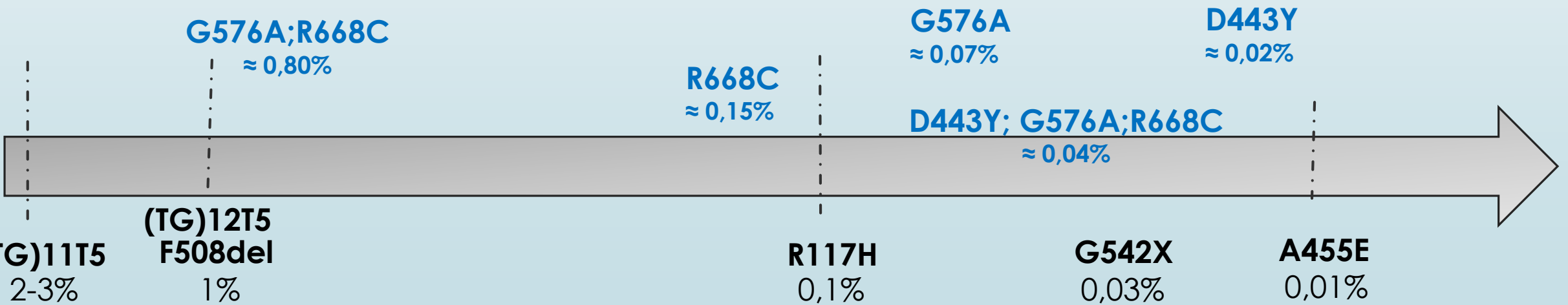
	GnomAD2.1 NFE	Patients CFTR2	CF dans CFTR-fr
<b>M952T</b>	<b>0,050</b>	<b>12*</b>	<b>0</b>
G551D	0,040	3736	95
G542X	0,035	5496	166
394delTT	0,030	465	26

\*Moyenne TS = 58 mEq/L

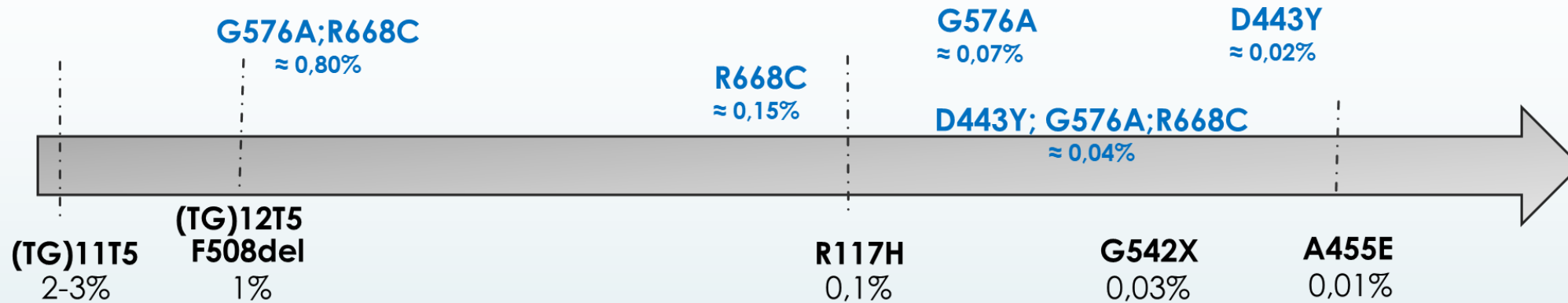
- Importance +++ pour le conseil génétique

# Allèle complexe D443Y / G576A / R668C

	GnomAD NFE >120 000 all.	WES Lille ≈20 000 all.	
D443Y	0,0485	0,020	GnomAD: Pas de distinction entre variant seul et allèles complexes
G576A	0,7785	0,070	
R668C	0,9428	0,12	Données internes : Distinction possible entre les haplotypes
G576A;R668C	?	0,80	
D443Y;G576A;R668C	?	0,040	



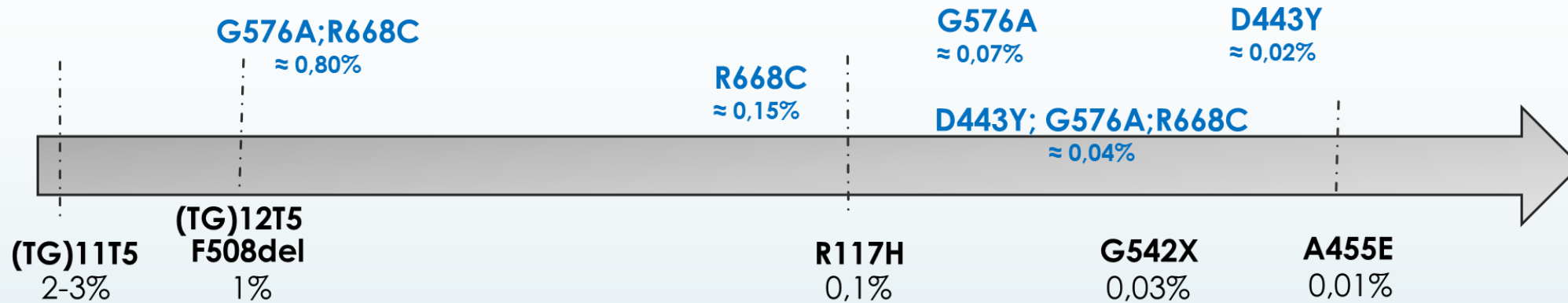
# Allèle complexe D443Y / G576A / R668C



	n <sup>total</sup>	ABCD informatifs	DDB informatifs	PANC informatifs	% Patients informatifs	Fonction Cl-
D443Y	0	-	-	-	-	53% (CFBE)
G576A	0	-	-	-	-	147% (FRT)
R668C	3	1	0	0	33%	58% (FRT)
G576A;R668C	42	<b>3</b>	2	2	<b>17%</b>	-
D443Y;G576A;R668C	73	46	0	0	63%	-

Vérification des dossiers → 1 patient avec D443Y et 2 patients avec infertilité sans ABCD documentée

# Allèle complexe D443Y / G576A / R668C



	n <sup>total</sup>	ABCD informatifs	DDB informatif s	PANC informatifs	% Patients informatifs	Fonction Cl <sup>-</sup>	
D443Y	0	-	-	-	-	53% (CFBE)	Neutre probable
G576A	0	-	-	-	-	147% (FRT)	Neutre
R668C	3	1	0	0	33%	58% (FRT)	Neutre
G576A;R668C	42	0	2	2	9%	-	Neutre
D443Y;G576A;R668C	73	46	0	0	63%	-	CFTR-RD

# Intégration des données sur les allèles complexes dans CFTR-France

Variant NM_000492.4:c.2002C>T									
Variant details:									
Name	NM_000492.4:c.2002C>T								
Protein name	NP_000483.3:p.(Arg668Cys)								
Genomic name (hg19)	chr7:g.117232223C>T UCSC								
#Exon/intron	exon 14								
Legacy Name	R668C								
Class	non disease-causing								
<p><b>Interprétation variant seul</b> →</p> <p><b>complex allele</b> in 66.67% of patients associated with</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>c.1727G&gt;C - p.(Gly576Ala) : 98.91%</li> <li>c.1327G&gt;T - p.(Asp443Tyr) : 57.61%</li> </ul>									
WT sequence	TTCAATCCTAACTGAGACCTTACAC C GTTTCTCATTAGAAGGAGATGCTCC								
Mutant sequence	TTCAATCCTAACTGAGACCTTACAC T GTTTCTCATTAGAAGGAGATGCTCC								
<p><b>Interprétations des variants fréquemment associés et combinaisons d'allèles complexes</b></p>	<p><b>Effects of associated complex alleles:</b></p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>G576A</td> <td>non disease-causing</td> </tr> <tr> <td>D443Y</td> <td>likely benign</td> </tr> <tr> <td>G576A ; R668C</td> <td>non disease-causing</td> </tr> <tr> <td>D443Y ; G576A ; R668C</td> <td>disease-causing - CFTR-RD-causing</td> </tr> </tbody> </table>	G576A	non disease-causing	D443Y	likely benign	G576A ; R668C	non disease-causing	D443Y ; G576A ; R668C	disease-causing - CFTR-RD-causing
	G576A	non disease-causing							
	D443Y	likely benign							
	G576A ; R668C	non disease-causing							
	D443Y ; G576A ; R668C	disease-causing - CFTR-RD-causing							

# Récapitulatif des (re)classifications

(par fréquence décroissante en population générale)



Variant	Classification	Variant	Classification	Variant	Classification
TG11T5	CFTR-RD*	R668C (seul)	NDC	D1152H	CCV**
R75Q	NDC	R74W;D1270N	NDC	V201M (seul)	Neutre probable
F508del	MV	I148T (seul)	NDC	M952T	VSCI non CF
TG12T5	CFTR-RD	D1445N	VSCI non CF	S912L	NDC
G576A;R668C	NDC	TG13T5	CCV**	R74W (seul)	NDC
S1235R (seul)	NDC	I556V	NDC	P750L	CFTR-RD
L997F	CFTR-RD*	406-6T>C	NDC	Q1352H(G>C)	CFTR-RD
T351S	NDC	G576A (seul)	NDC	R74Q;R297Q	NDC
V754M (seul)	NDC	D836Y	NDC	D443Y (seul)	Neutre probable
V562I;TG11T5	CFTR-RD*	R297Q (seul)	NDC	R74W;V201M;D1270N	CFTR-RD
L967S	NDC	I506V	NDC	R117C	CCV**
R1162L	NDC	G542X	MV	D1270N (seul)	NDC
F1052V	NDC	E217G	NDC	I807M;Q1352H(G>T)	CFTR-RD
F508C (seul)	CFTR-RD	I807M (seul)	NDC	G551D	MV
R31C (seul)	NDC	R170H	CFTR-RD	R74Q (seul)	NDC
R117H	CFTR-RD	D443Y;G576A;R668C	CFTR-RD	Q1352H(G>T)	CFTR-RD

\* CFTR-RD à faible pénétrance \*\* CCV à faible pénétrance pour CF



# Attention aux données contradictoires

► Parmi les variants fréquents (ré)interprétés « **Non Disease Causing** » :

<u>R75Q</u>	<u>G576A;R668C</u>	S1235R	T351S	<u>V754M</u>	<u>L967S</u>	<u>R1162L</u>	<u>F1052V</u>
R31C	<u>R668C</u>	<u>R74W;D1270N</u>	<u>I148T</u>	I556V	406-6T>C	<u>G576A</u>	<u>D836Y</u>
R297Q	I506V	<u>E217G</u>	<u>I807M</u>	<u>S912L</u>	<u>R74W</u>	<u>R74Q;R297Q</u>	

- Certains sont considérés CCV dans CFTR2
- Certains figurent sur la liste FDA des variants sensibles au KAFTRIO
- Certains sont signalés (likely) Pathogenic dans ClinVar

# Remerciements

## L'équipe CFTR-France

Souphatta Sasorith  
Caroline Raynal  
Corinne Bareil  
Anne Bergougoux  
Mireille Claustres

## CFTR-France consortium

Marie- Pierre Audrézet  
Alix de Becdelièvre  
Thierry Bienvenu  
Eric Bieth  
David Cheillan  
Fabienne Dufernez  
Emmanuelle Girodon  
Marie-Pierre Reboul  
Céline Renoux

