

Journée Dépistage Néonatal de la Mucoviscidose 15 novembre 2018

ASPECTS GENETIQUES

- Bases de données des mutations *CFTR*
- Pourquoi tester les parents des enfants atteints ?
- Le conseil génétique à l'ère des modulateurs

Emmanuelle Girodon-Boulandet, MD, généticien moléculaire

Caroline Raynal, PharmD, généticien moléculaire

Marie-Pierre Audrézet, PhD, généticien moléculaire

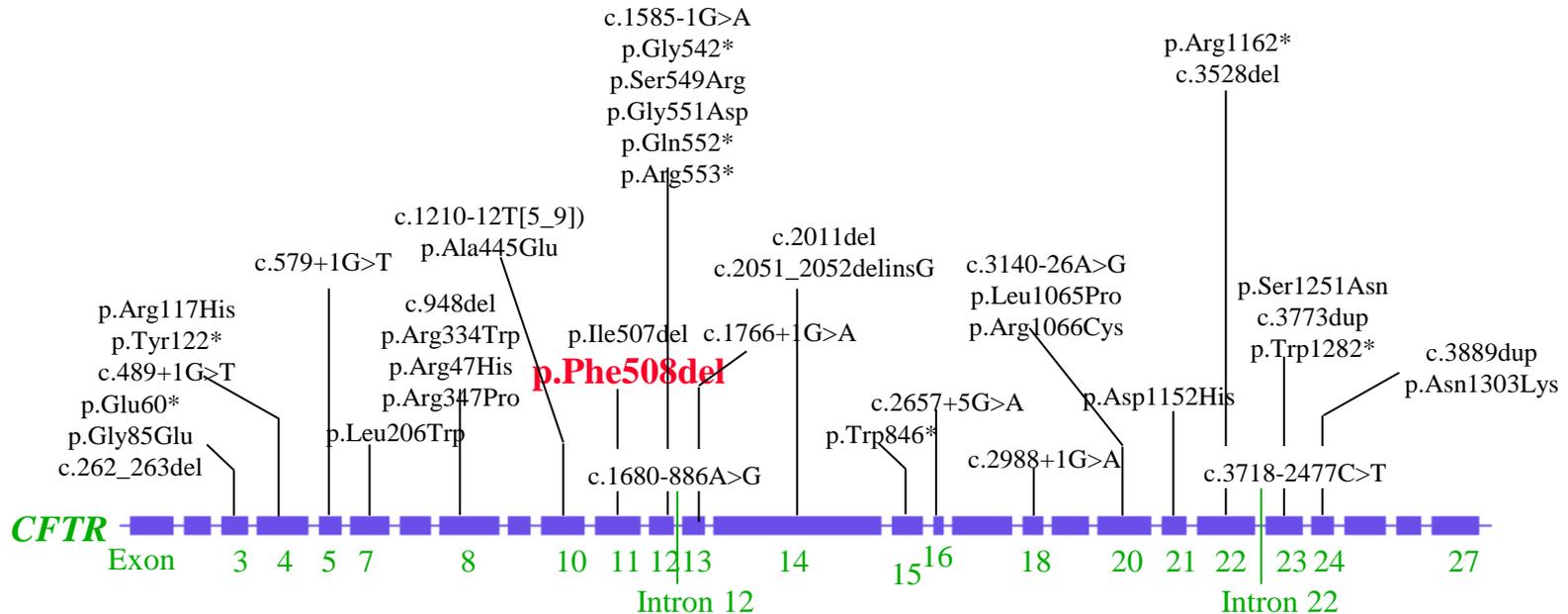


Bases de données des mutations *CFTR*

mutation = variant = variation de séquence = altération

Termes ne préjugent pas du caractère pathogène
→ Toujours qualifier une mutation, un variant,
dans un CR de résultat d'étude génétique

Variants du gène *CFTR*



- > **2000** variations de séquence (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>)
- **Tous types** de variants ; variants **ponctuels ++** dont **faux-sens : 50%**
- 50 délétions / duplications de grande taille
- Distribution et fréquence variables selon les **origines géographiques / ethniques**
- **Impacts variés** sur l'expression du gène et/ou de la protéine CFTR

Corrélations génotype-phénotype

Phénotypes

Pas de symptôme

Pathologie CFTR

Mucoviscidose
« modérée »

Mucoviscidose
« sévère »

Génotypes

CF/neutre

CF/CFTR-RD

CF/CF
CF/Large spectre

CF/CF

Mutations

Neutre

CFTR-RD

Large spectre

CF

↑ Sévérité

! pathogénicité
indéterminée ?



Variants rares

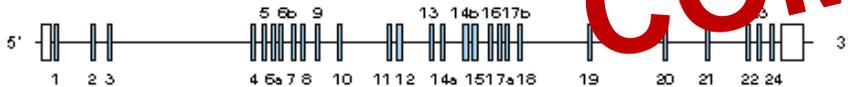
Evaluation du caractère pathogène des variants

Patients



- Observations cliniques
- Bases de données

Gène



COMPLEXE!

- Nature des variants
- Données épidémiologiques

ARN messenger

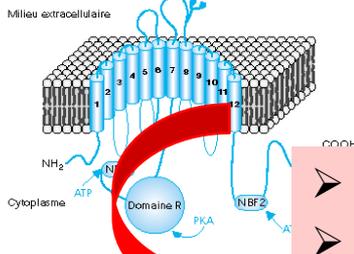


- Mutations

- *In vivo* : ARNm cellules nasales
- *In silico* : outils bioinformatiques
- *In vitro* : mini-gènes



Protéine



Ex vivo : tests électrophysiologiques, organoïdes

- *In silico* : outils bioinformatiques
- *In vitro* : tests fonctionnels

- Mutation CF certaine / possible **A**
- Mutation CFTR-RD **B**
- Mutation (très probablement) non CF **C**
- Mutation de signification incertaine **D**

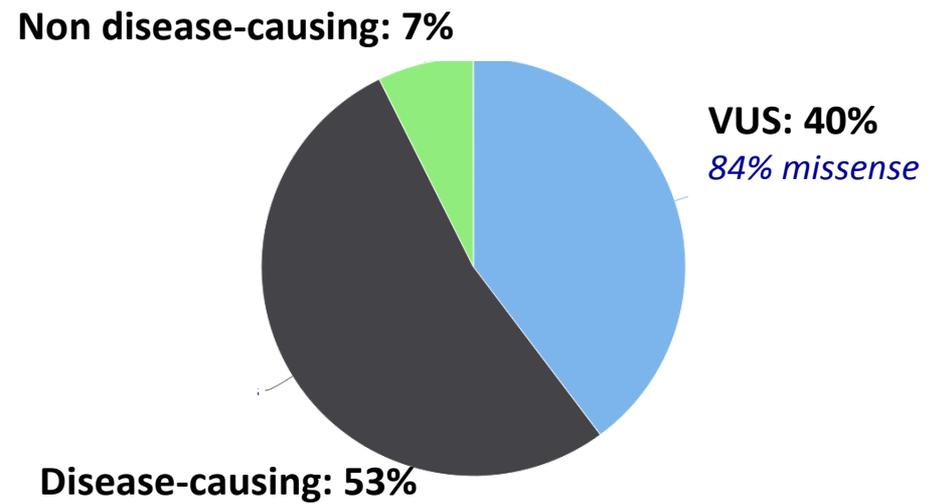
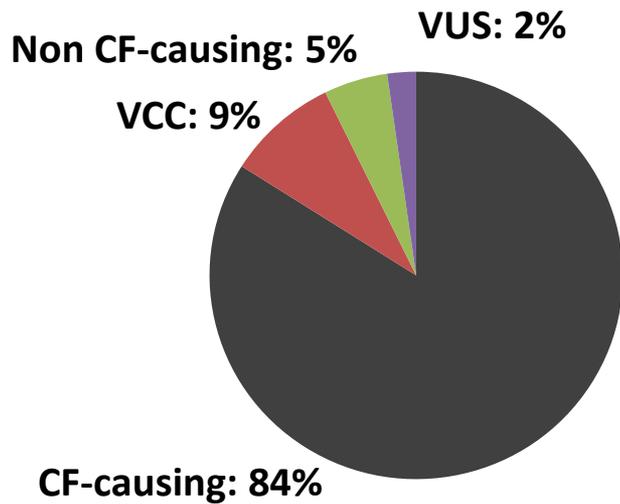
Bases de données des mutations *CFTR*

Nom	Construction	+	-
	Observation initiale	<ul style="list-style-type: none"> - 2031 variants - Tous phénotypes 	<ul style="list-style-type: none"> - Observations uniques ++ - Pas de contrôle des données
	Registres de patients CF	<ul style="list-style-type: none"> - 89 052 patients - Données cliniques complètes - Données épidémiologiques et de la littérature 	<ul style="list-style-type: none"> - >80.000 patients CF - 400 variants « fréquents » annotés - Pas de classe CFTR-RD
CFTR-France 	Laboratoires français de génétique « experts »	<ul style="list-style-type: none"> - 816 variants différents (70% rares $\leq 5x$) - Classe CFTR-RD - Tous phénotypes - Collaboration avec le registre français: vérification, mise à jour des données - Évaluation de l'impact par les outils bioinformatiques 	<ul style="list-style-type: none"> - 5047 individus - Recueil non exhaustif des patients - Données cliniques parfois incomplètes (CFTR-RD)
CFTR3	Registres de patients CF	<ul style="list-style-type: none"> - Variants rares 	<ul style="list-style-type: none"> - A l'état de projet; pas en accès libre

CFTR2

vs

CFTR-France



327 CF-Causing
34 Varying Clin. Consequence (VCC)
39 CFTR-RD

Variant rare non rapporté dans CFTR2 – ex : G1249R

Variant NM_000492.3:c.3745G>A

Variant details:

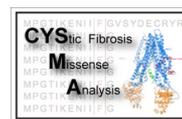
Name	NM_000492.3:c.3745G>A		
Protein name	NP_000483.3:p.(Gly1249Arg)		
Genomic name	chr7:g.117282519G>A	UCSC	gnomAD
#Exon/intron	exon 23		
Legacy Name	G1249R		
Class	disease-causing		
Subclass	CF-causing		
WT sequence	GGGCCTCTTGGGAAGAA		ACTTTGTTATCAGCTTT
Mutant sequence	GGGCCTCTTGGGAAGAACTGGATCA	A	GGAAGAGTACTTTGTTATCAGCTTT

External sources:

 Cystic Fibrosis
Mutation Database

 CFTR
Not found

 dbSNP
rs397508602

 Cystic Fibrosis
Missense
Analysis

CFTR-France

Variant rare non rapporté dans CFTR2 – ex : G1249R

Patients carrying this variant:

TOTAL NUMBER OF PATIENTS	8
CF	7
CFTR-RD	1 • Other 1

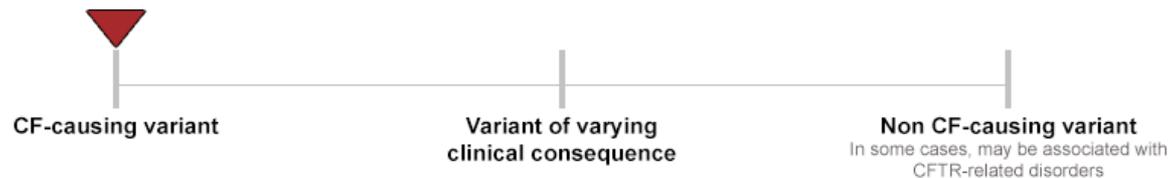
Phenotype	Patient ID	Mutation status	Additional variants
CF	762	heterozygote	CF-causing- Undef
CF	4164	heterozygote	CF-causing - Trans
CF	4165	heterozygote	CF-causing - Trans
CF	4231	heterozygote	CF-causing - Trans
CF	4307	heterozygote	CF-causing - Trans
CF	4817	heterozygote	CF-causing - Trans
CF	1555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

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	103
CF	24
CFTR-RD	58 <ul style="list-style-type: none"> • <i>Bronchiectasis</i> 7 • <i>CBAVD</i> 41 • <i>Other</i> 4 • <i>Pancreatitis</i> 6
Pending	1
Pending (NBS)	18
Pending non-CF	2

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

Pénétrance

Variant CFTR-RD à pénétrance faible - ex : R117H



Clinical and Functional Translation of CFTR

R117H

CF-causing genotype

Genotype of varying clinical consequence

Non CF-causing genotype
In some cases, may be associated with CFTR-related disorders

CFTR-RD

Non CF

R117H



Patients carrying this variant:

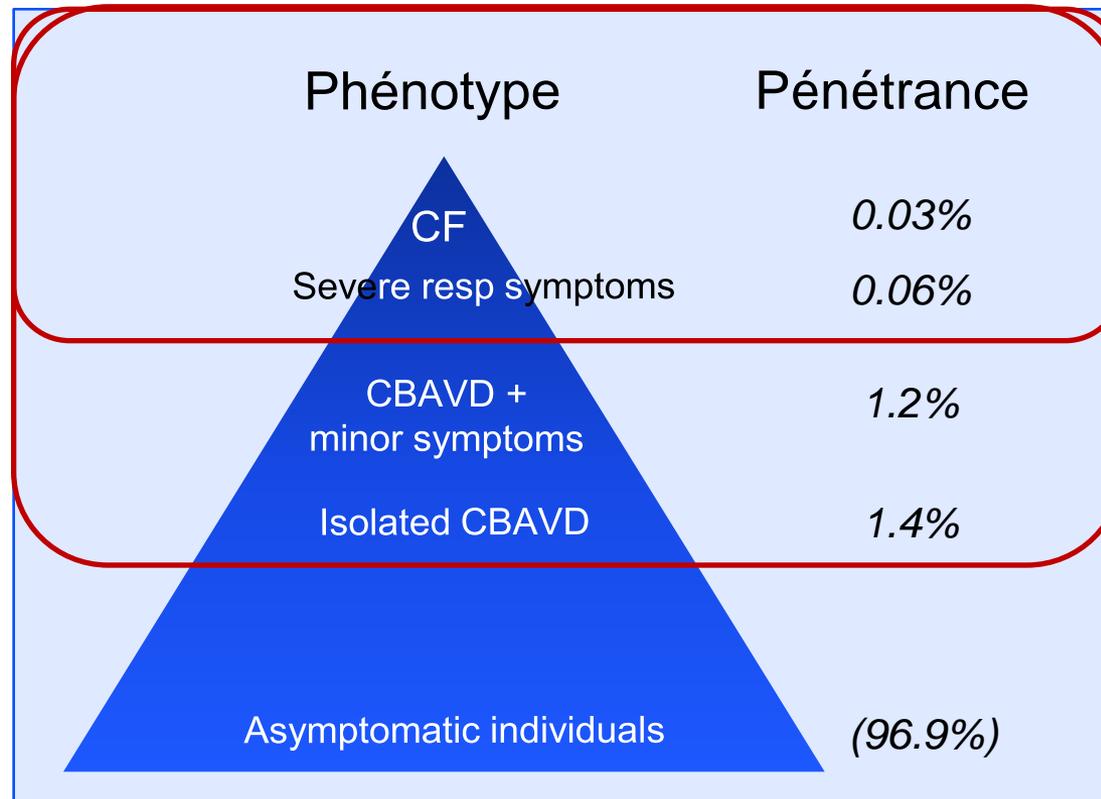
TOTAL NUMBER OF PATIENTS	198
Asymptomatic compound heterozygote	10
CF	4
CFTR-RD	125 <ul style="list-style-type: none"> • Bronchiectasis 8 • CBAVD 90 • CRS-NP 1 • Other 17 • Pancreatitis 9
Fetal bowel anomalies	1
Pending	5
Pending (NBS)	53

Pénétrance vs bases de données

Variant CFTR-RD à pénétrance faible - ex : R117H

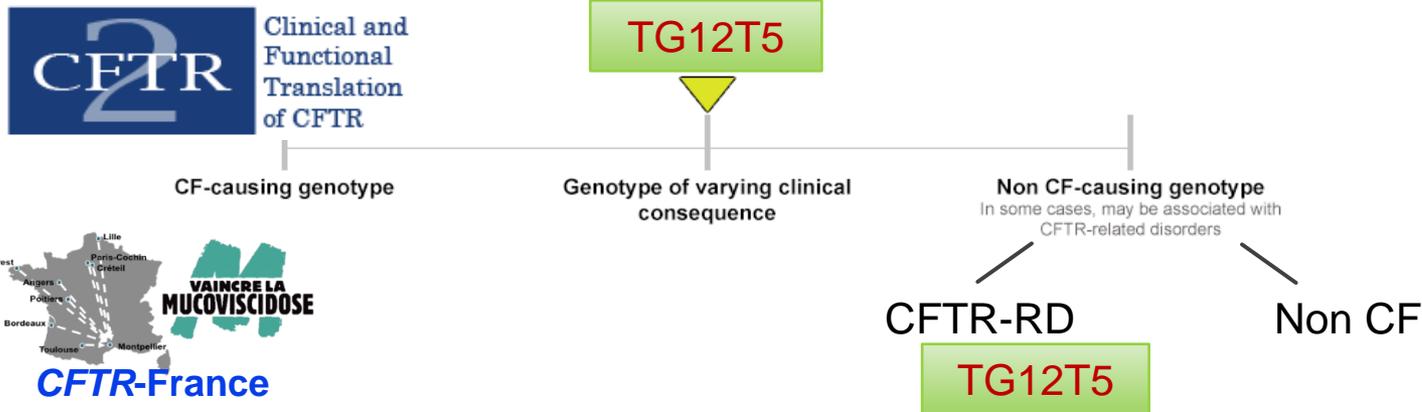
F508del/R117H

Thauvin-Robinet, J Med Genet 2009



Pénétrance

Variant CFTR-RD à pénétrance faible - ex : TG12T5



Patients carrying this variant:

TOTAL NUMBER OF PATIENTS	393
Asymptomatic compound heterozygote	12
CF	18
CFTR-RD	346 <ul style="list-style-type: none"> • Bronchiectasis 26 • CBAVD 258 • CRS-NP 2 • Other 29 • Pancreatitis 31
Fetal bowel anomalies	1
Pending	4
Pending (NBS)	11
Pending non-CF	1

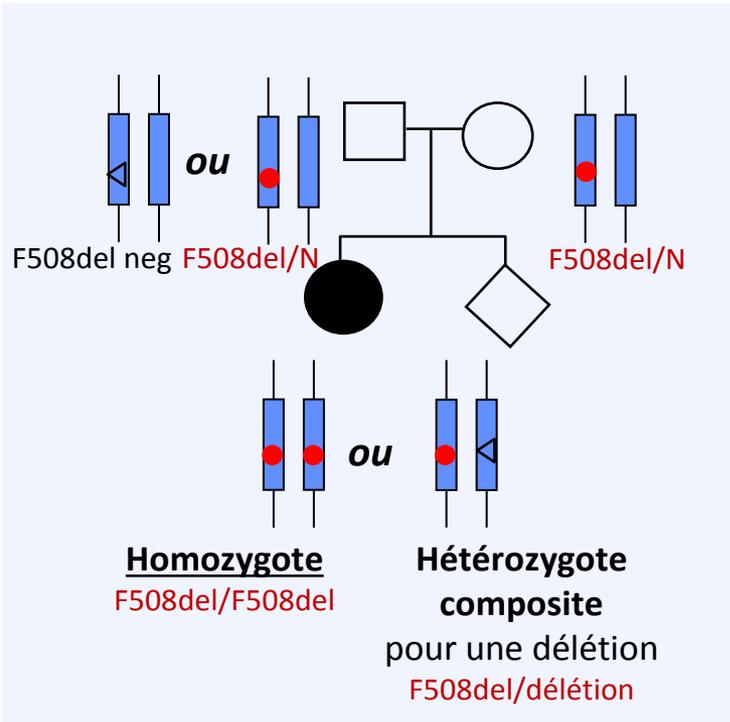
autre variant en *cis* : 8/18 (44,4%)

Variant	Fréq allél. pop générale %	Nb NN hétéroz comp F508del	Pénétrance %
T5	3,92	19	0,173
TG11T5	2,5	2	0,029
TG12T5	1,13	11	0,348
TG13T5	0,13	3	0,825

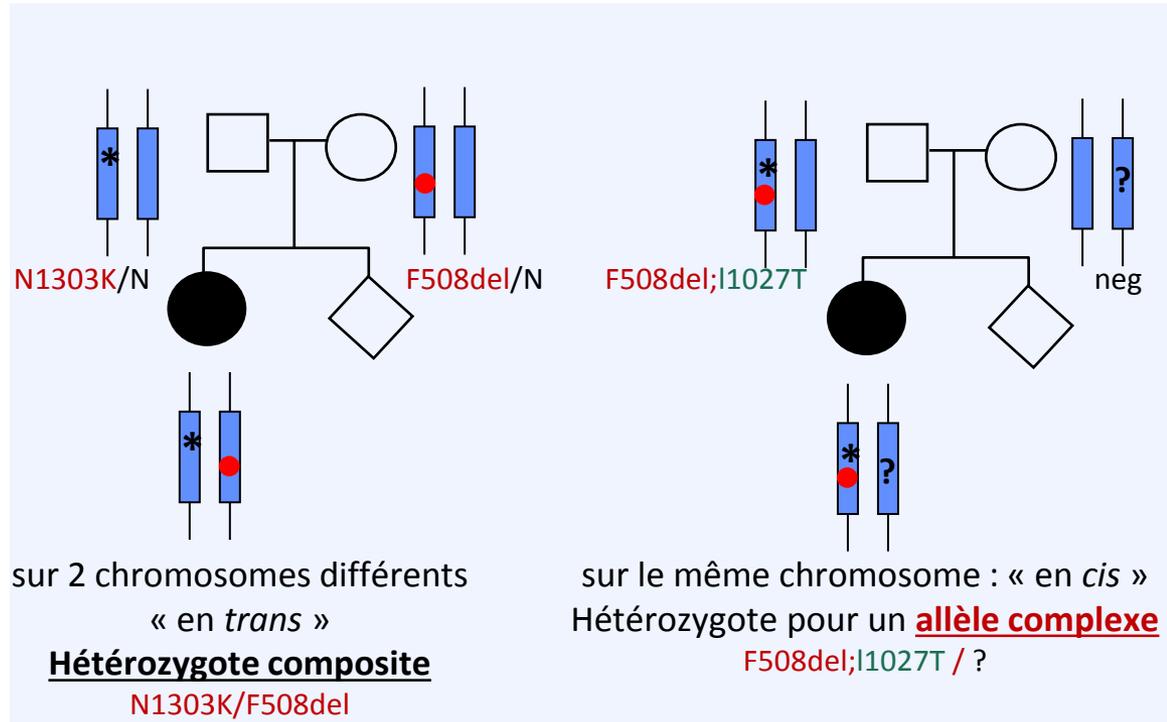
Pourquoi tester les parents des enfants atteints ?

Vérification du génotype

1 mutation homozygote ?



2 mutations

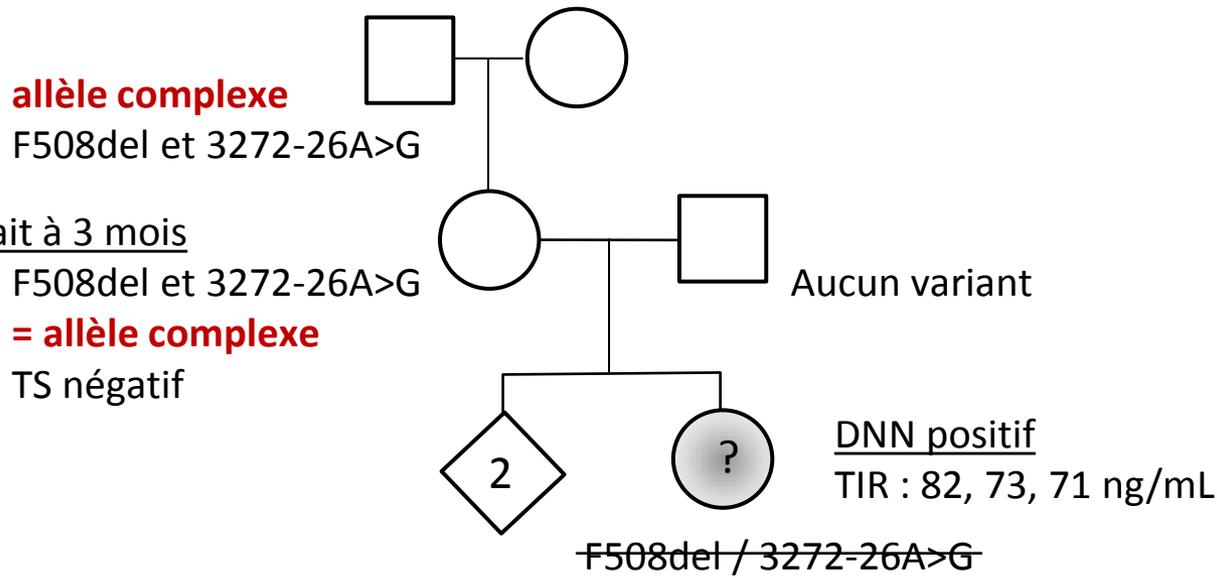


Etude des parents +++

- Conséquences :
- diagnostic chez le patient
 - diagnostic prénatal invasif/non invasif : diagnostic préimplantatoire
 - détection des porteurs sains chez les apparentés

Vérification du génotype

Bergougnoux, J Cyst Fibros 2016



TS non interprétable > **négatif** > **enfant non atteint**

Hétérozygote simple pour un allèle complexe

c.[1521_1523del;3140-26A>G];[=]
(F508del;3272-26A>G/N)

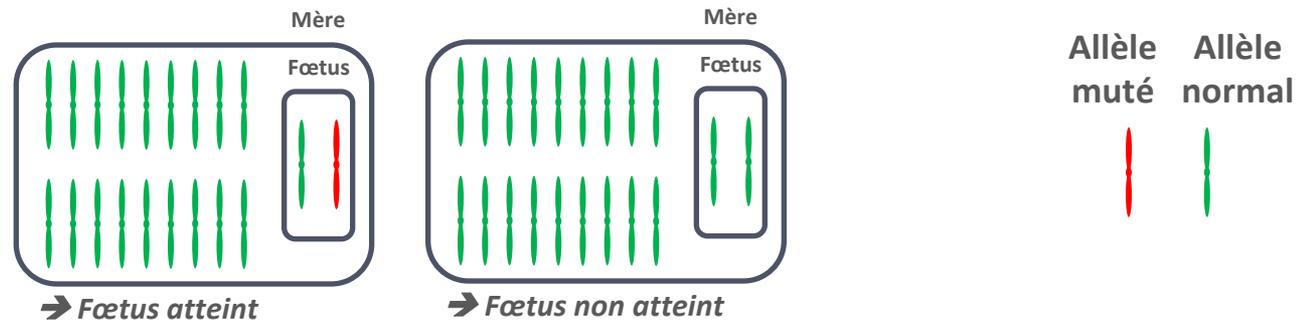
Etude des haplotypes : suggère la survenue *de novo* de la mutation



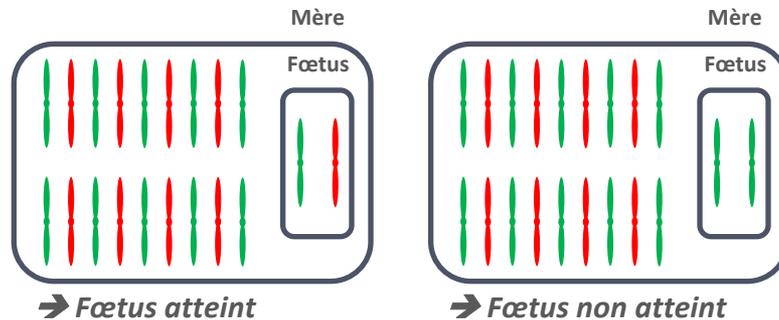
Etude des parents indispensable

Diagnostic prénatal non invasif sur sang maternel

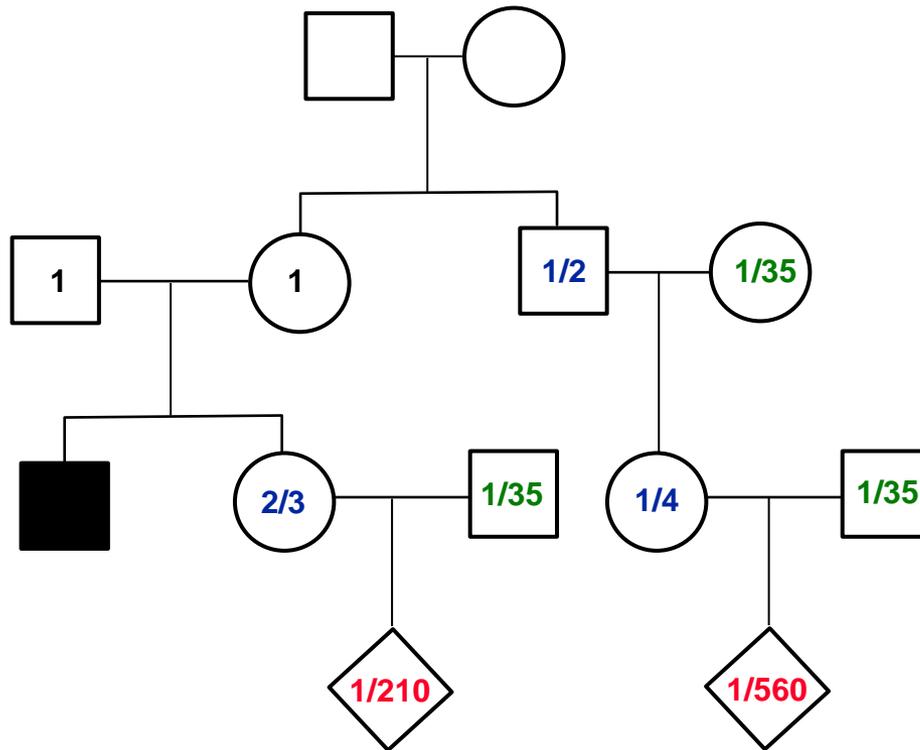
- ❑ Détection **qualitative** de mutations spécifiquement **paternelles**
= **diagnostic « d'exclusion »**



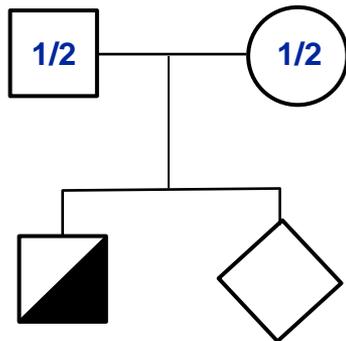
- ❑ Détection **quantitative** de mutations **maternelles**



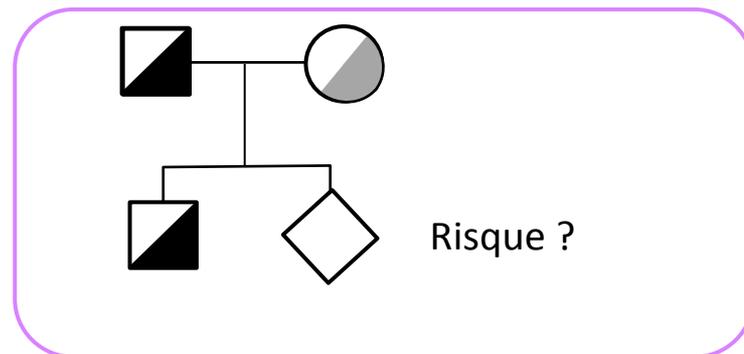
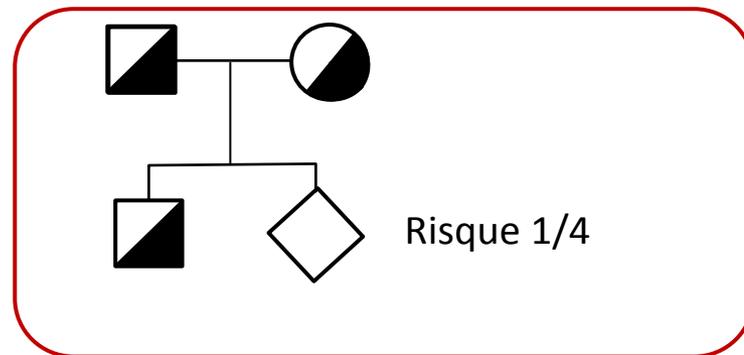
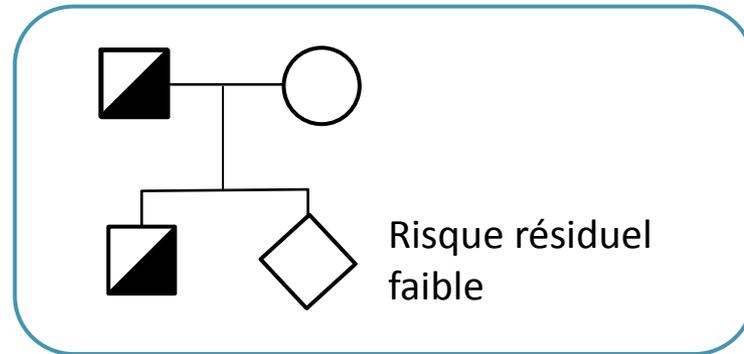
Conseil génétique : parents, apparentés et conjoints



Conseil génétique : parents, apparentés et conjoints

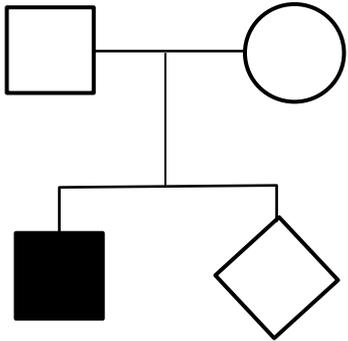


DNN positif
Hétérozygote simple F508del
TS négatif



Le conseil génétique à l'ère des modulateurs

Conseil génétique à l'ère des modulateurs



Potentiateur

Dépistage néonatal en France 2002-2016	
Variant	Fréquence allélique/ 2343 NN
G551D	2,05%
Mutations de portail (10 AMM)	2,47%
+ Autres mutations (33 FDA)	14,8%

- ❖ Changement des demandes des couples pour le DPN ?
 - Pas de modification des données d'après les rapports d'activité de l'Agence de la biomédecine

Conseil génétique à l'ère des modulateurs

Bonjour Emmanuelle,

J'ai vu en consultation pour information sur le DPI, un couple ayant une fille Alma G, a eu un dépistage néonatal positif avec une TIR à 60,5.

Test de la sueur intermédiaire en titrimétrie puis 2 fois négatifs en coulométrie.

Génétique : Mutation **Phe508del** héritée du père / Variant **c.3454G>C(p.Asp1152His)** hérité de la mère

Alma va bien mais est suivie au CRCM et a de la kiné 3 fois par semaine

Le couple demande un diagnostic prénatal ou préimplantatoire.

Ces procédures sont-elles recevables compte tenu du génotype d'Alma ?

Quel est le phénotype en rapport ces mutations en trans ?

Merci pour votre aide,

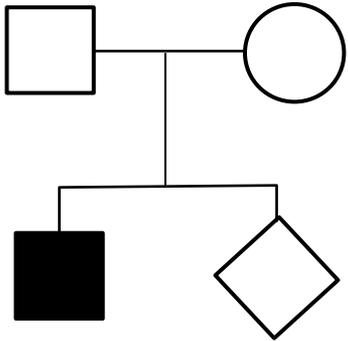
Bien à vous,

Sophie



Variant de la liste FDA éligible à l'Ivacaftor

Conseil génétique à l'ère des modulateurs



Potentiateur

Correcteur
+Potentiateur
+Stabilisateur

Dépistage néonatal en France 2002-2016

Variant	Fréquence / 2343 NN
G551D	2,05%
Mutations de portail (10 AMM)	2,47%
+ Autres mutations (33 FDA)	14,8%
F508del homozygote	40,0%

Journée Dépistage Néonatal de la Mucoviscidose
15 novembre 2018

Merci !

