



## Journées scientifiques de la mucoviscidose

1-2 avril 2021



# Classification des variants *CFTR* au regard de la pénétrance

Journal of  
Cystic Fibrosis

The Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society

Boussaroque A, Audrézet MP, Raynal C, Sermet-Gaudelus I, Bienvenu T, Férec C, Bergougnoux A, Lopez M, Scotet V, Munck A, **Girodon E.**

*J Cyst Fibros.* 2020;S1569-1993(20)30098-9. doi:10.1016/j.jcf.2020.03.019



# Introduction : Interprétation des variants

## ➤ Observations cliniques

→ Littérature

→ Bases de données locus-spécifiques : CFMDB, CFTR2, CFTR-France

## ➤ Prédictions bioinformatiques

## ➤ Tests fonctionnels (in vivo, ex vivo, in vitro)

## ➤ Données épidémiologiques : peu prises en compte

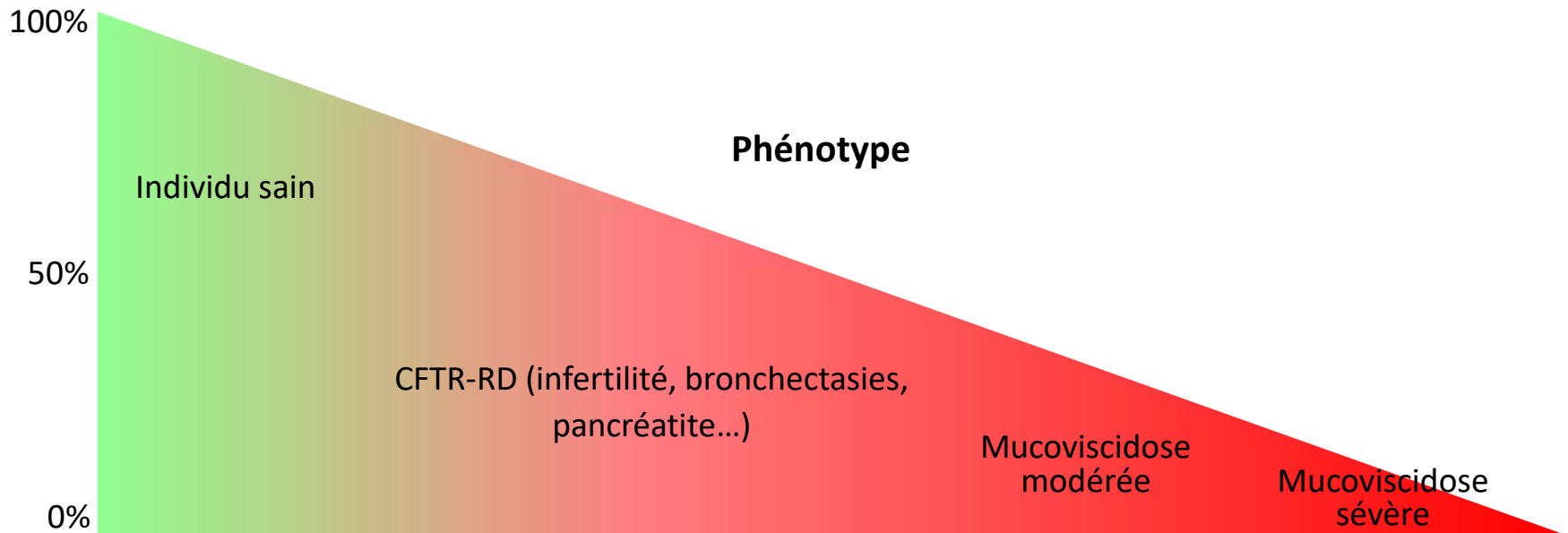
→ Fréquence des variants : en population générale, chez les patients

→ Pénétrance de la mucoviscidose

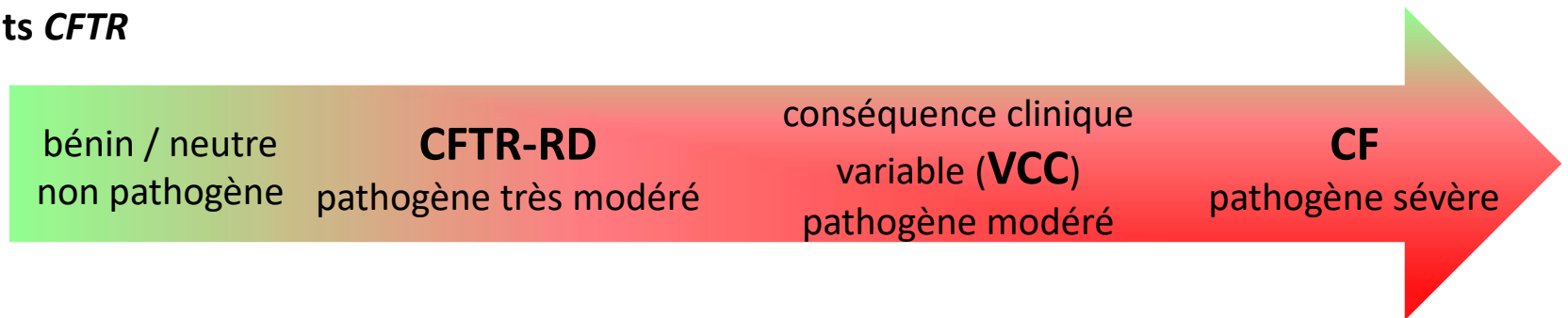
→ Risque pour un NN porteur d'un génotype donné de développer une mucoviscidose clinique

# Introduction : Interprétation des variants

## Fonction de CFTR



## Variants *CFTR*



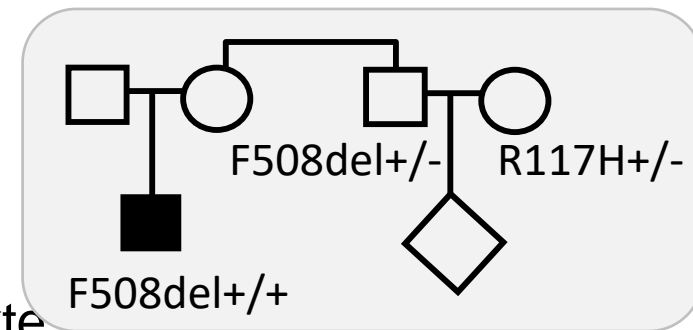
# Introduction : Différents contextes cliniques

❑ Patients avec **symptômes**: CF, CFTR-RD

❑ **Dépistage néonatal** de la mucoviscidose

❑ **Individus asymptomatiques**

- Apparentés de porteurs hétérozygotes
- Individus de la population générale
  - conjoints
  - patients étudiés dans un autre contexte clinique (données non sollicitées)

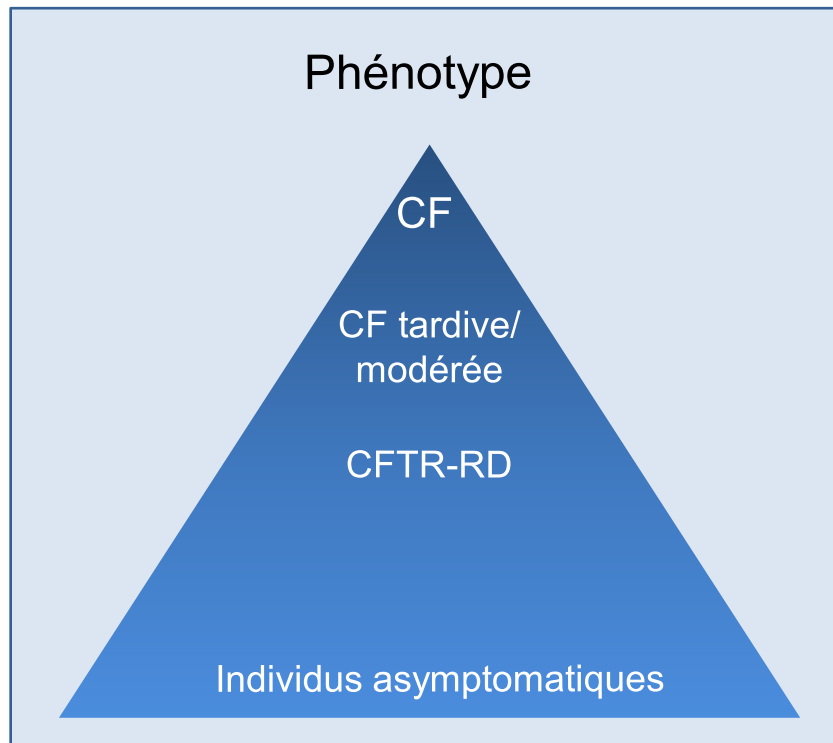


➔ La notion de **pénétrance** est essentielle à prendre en compte dans le contexte des études chez des individus asymptomatiques.

# Introduction : Pénétrance

## Pénétrance

$$\frac{\text{Nb de patients porteurs d'un génotype exprimant un certain phénotype}}{\text{Nb total de patients porteurs du même génotype}}$$

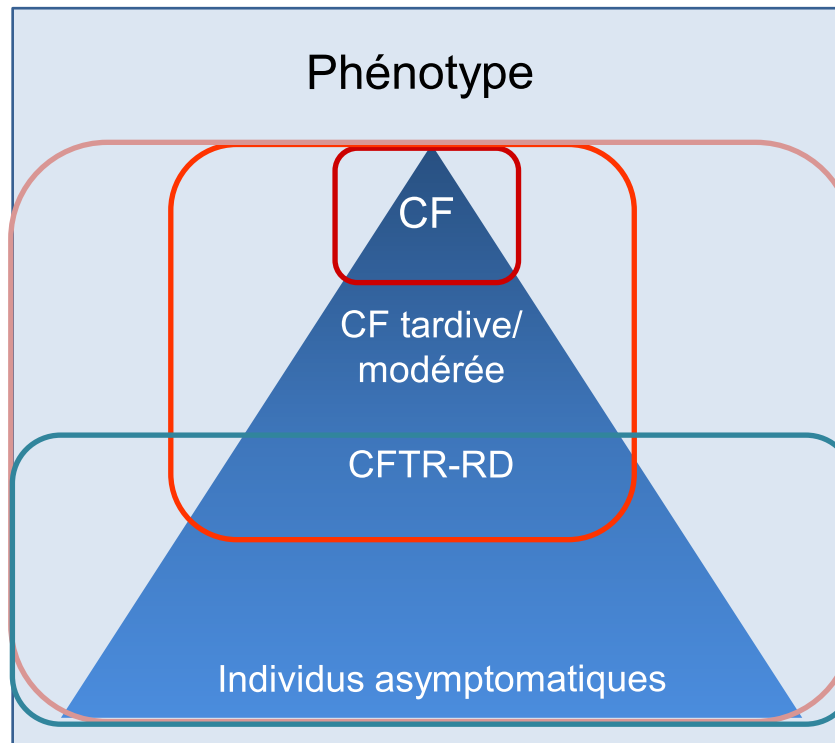


→ La pénétrance varie selon le phénotype

# Introduction : Pénétrance

## Pénétrance

$$\frac{\text{Nb de patients porteurs d'un génotype exprimant un certain phénotype}}{\text{Nb total de patients porteurs du même génotype}}$$



**CF: 100%**

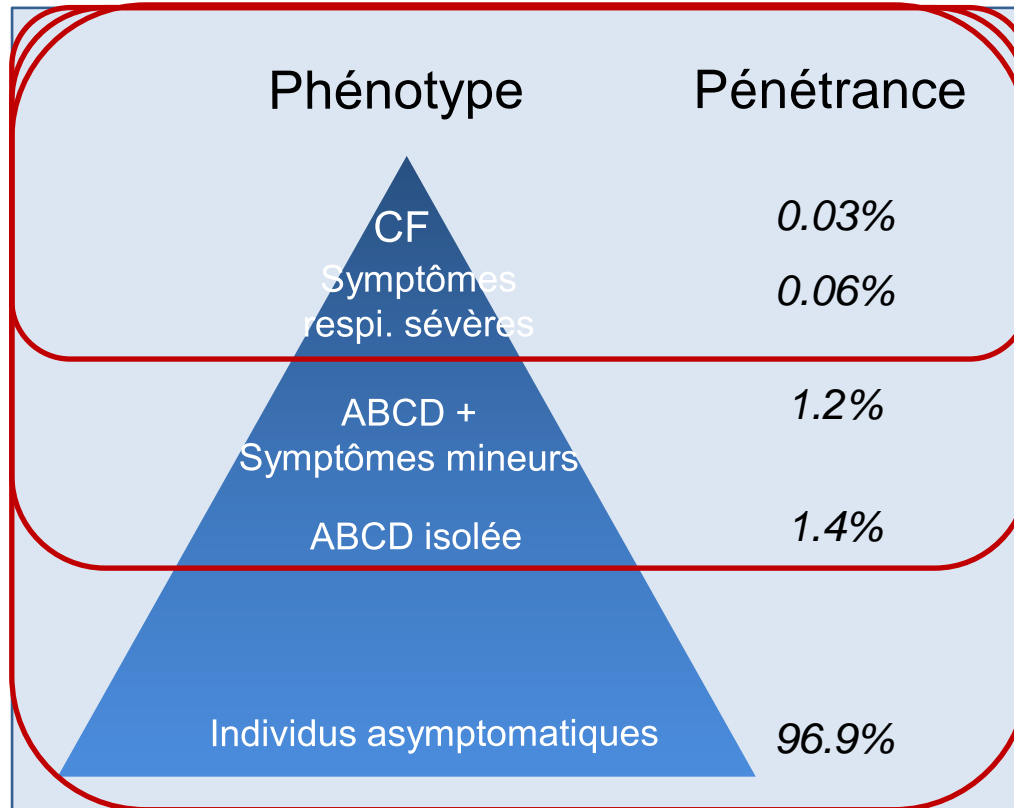
**CF: incomplète**  
**CF/CFTR-RD: 100%**  
**(variants VCC)**

CF/CFTR-RD : très faible

**CF: 0**

**CFTR-RD: faible/très faible**

# Introduction : Pénétrance



R117H;T7 / F508del

*Thauvin-Robinet.  
J Med Genet 2009*

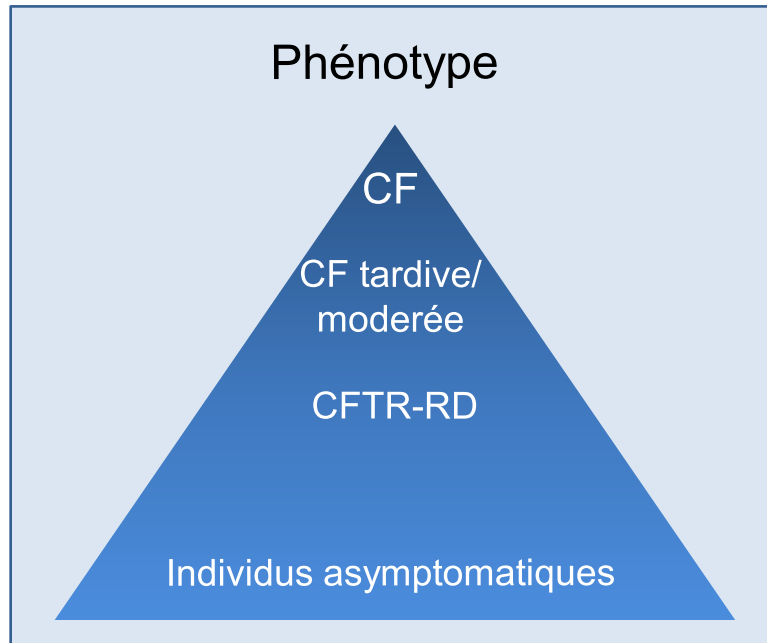


**R117H;T7 reclassé comme variant CFTR-RD avec pénétrance faible**  
Implication pour le conseil génétique (DPN, détection des porteurs)

# Concept de l'étude

## Pénétrance:

$$\frac{\text{Nb de patients porteurs d'un génotype donné atteints de mucoviscidose}}{\text{Nb total de patients porteurs du même génotype}}$$



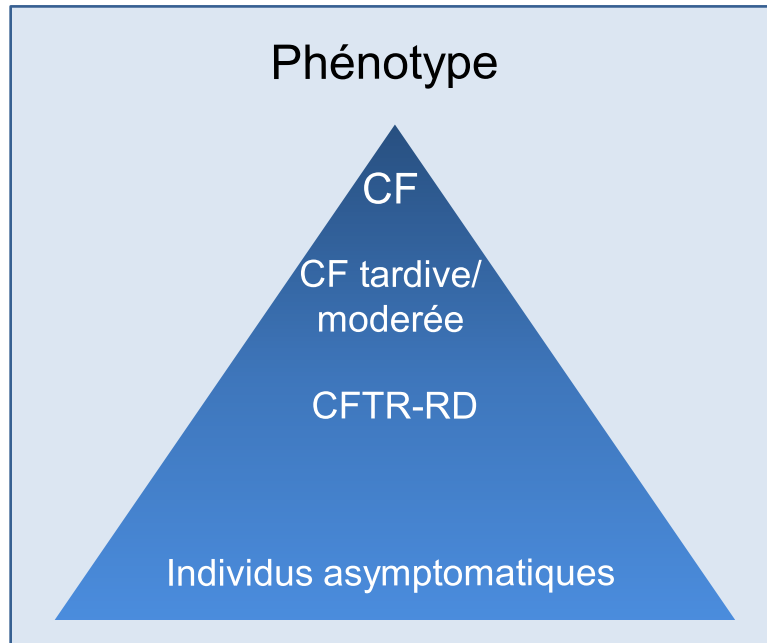
**Données cliniques**  
**Registre de la**  
**mucoviscidose**  
*(projet en cours)*



# Concept de l'étude

## Pénétrance:

$$\frac{\text{Nb de patients porteurs d'un génotype donné atteints de mucoviscidose}}{\text{Nb total de patients porteurs du même génotype}}$$



**Données  
épidémiologiques**  
Fréquences des variants  
dans la population générale

- **gnomAD (Genome Aggregation Database)**
- **Données de la population française**

# Objectif de l'étude

**Approche de la pénétrance de la mucoviscidose associée à des variants « modérés » identifiés dans les cas non conclus du dépistage néonatal**



**Prendre en compte les données épidémiologiques**



**Evaluer la probabilité de détection au dépistage néonatal**

# Méthodes

## ❑ 15 variants *CFTR* :

- 5 fréquents CF
- 10 classés VCC ou *CFTR*-RD dans *CFTR*2 ou *CFTR*-France

## ❑ Comparaison des fréquences alléliques dans *CFTR*2 et la population générale



- gnomAD
- données de la population française



- Les variants plus fréquents dans la population générale que chez les patients CF sont considérés non CF.

## ❑ Estimation de la probabilité de détection au DNN

données 2002-2017



Nb de NN **défectés au DNN** porteurs d'un génotype donné

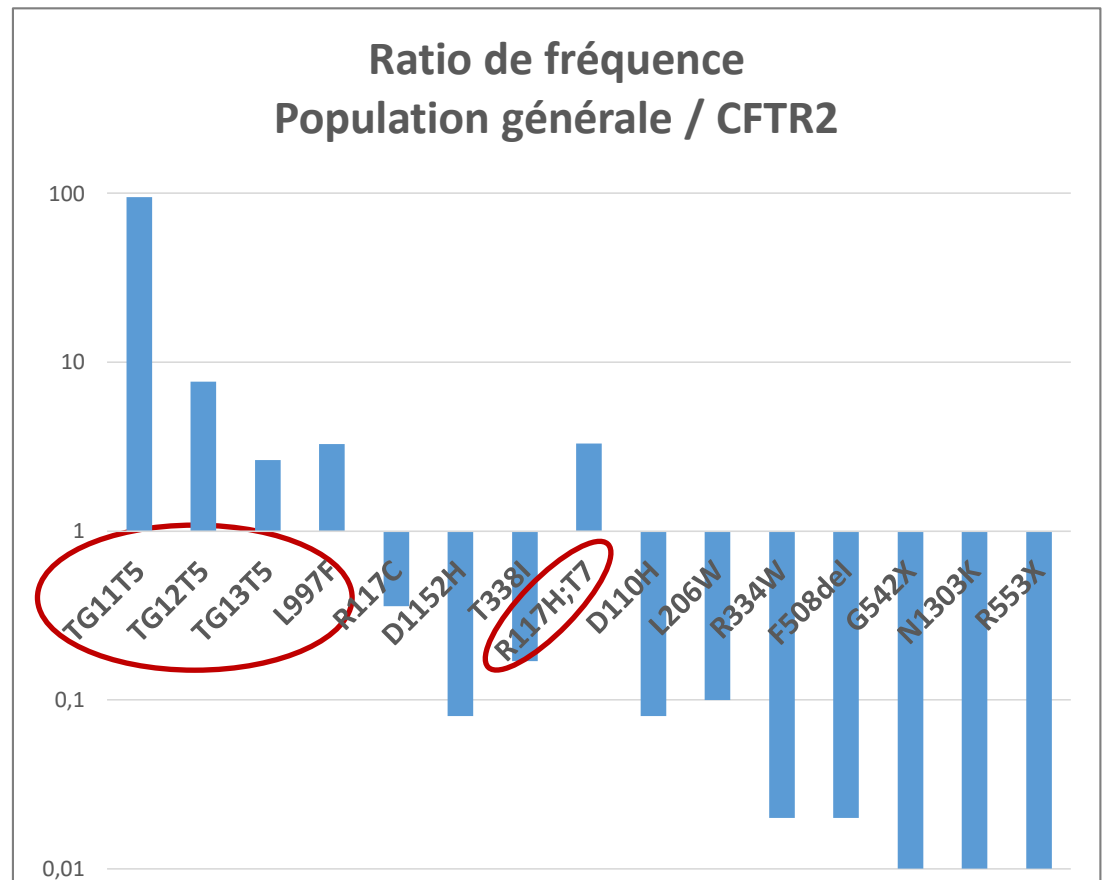
=

Nb de NN **attendus** porteurs du même génotype

↳  $2 \times \text{fréquence allélique variant} \times \text{fréquence allélique F508del} \times \text{Nb NN}$

# Résultats (1) : Comparaison des fréquences alléliques

Variant (legacy)	CFTR2	CFTR-France
TG11T5	VCC	CFTR-RD
TG12T5	VCC	CFTR-RD
TG13T5	VCC	VCC
L997F	Non CF	CFTR-RD
R117C	CF	VCC
D1152H	VCC	VCC
T338I	CF	CFTR-RD
R117H;T7	VCC	CFTR-RD
D110H	CF	VCC
L206W	CF	VCC
R334W	CF	CF
F508del	CF	CF
G542X	CF	CF
N1303K	CF	CF
R553X	CF	CF

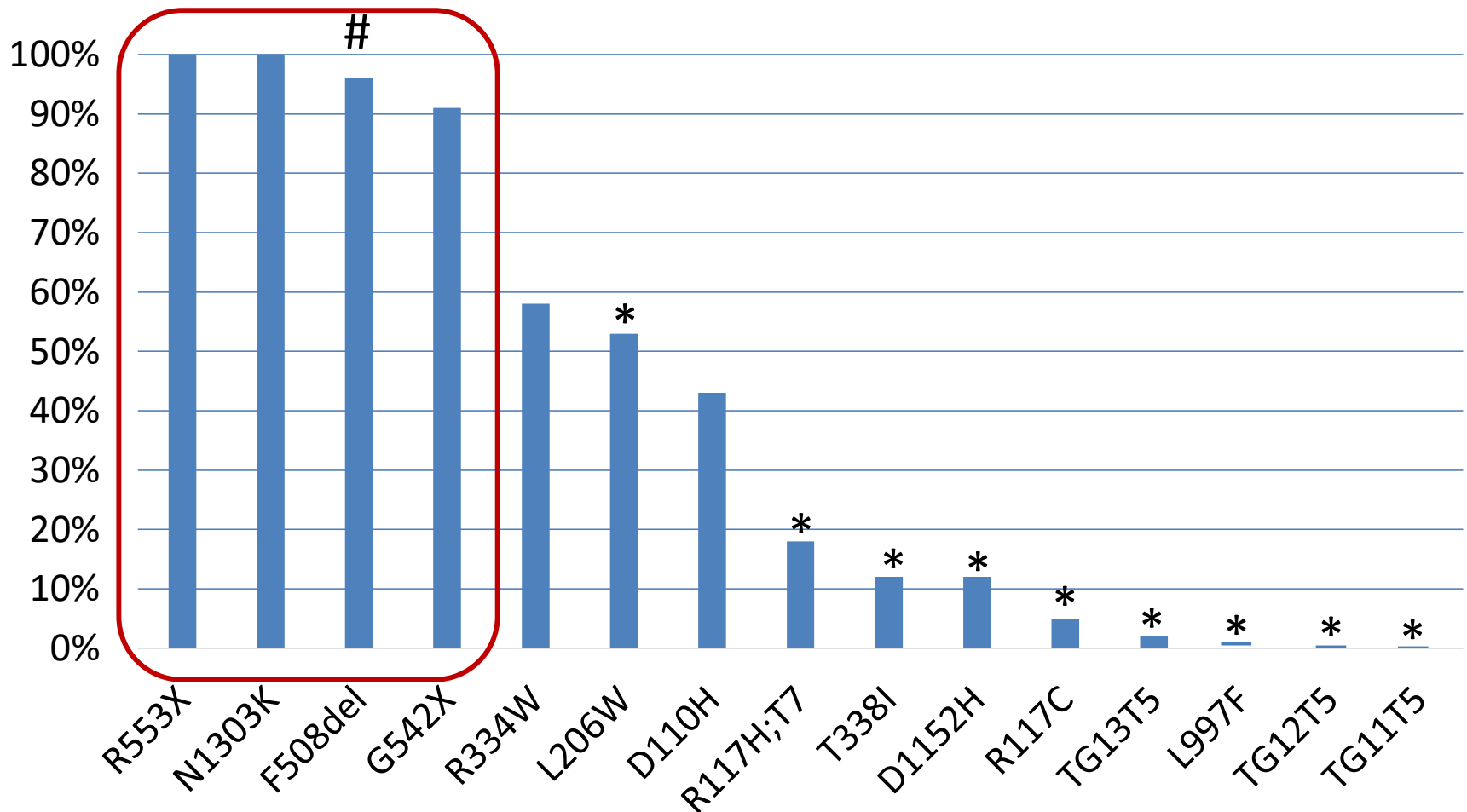


# Résultats (2) : probabilité de détection au DNN

- 12,320,023 NN entre 2002 et 2017
- 2,441 NN reconnus CF ou avec un diagnostic non conclu (CRMS/CFSPID)
- 987 homozygotes F508del and 357 hétérozygotes composites avec F508del

# Résultats (2) : probabilité de détection au DNN

Likelihood of a positive NBS test

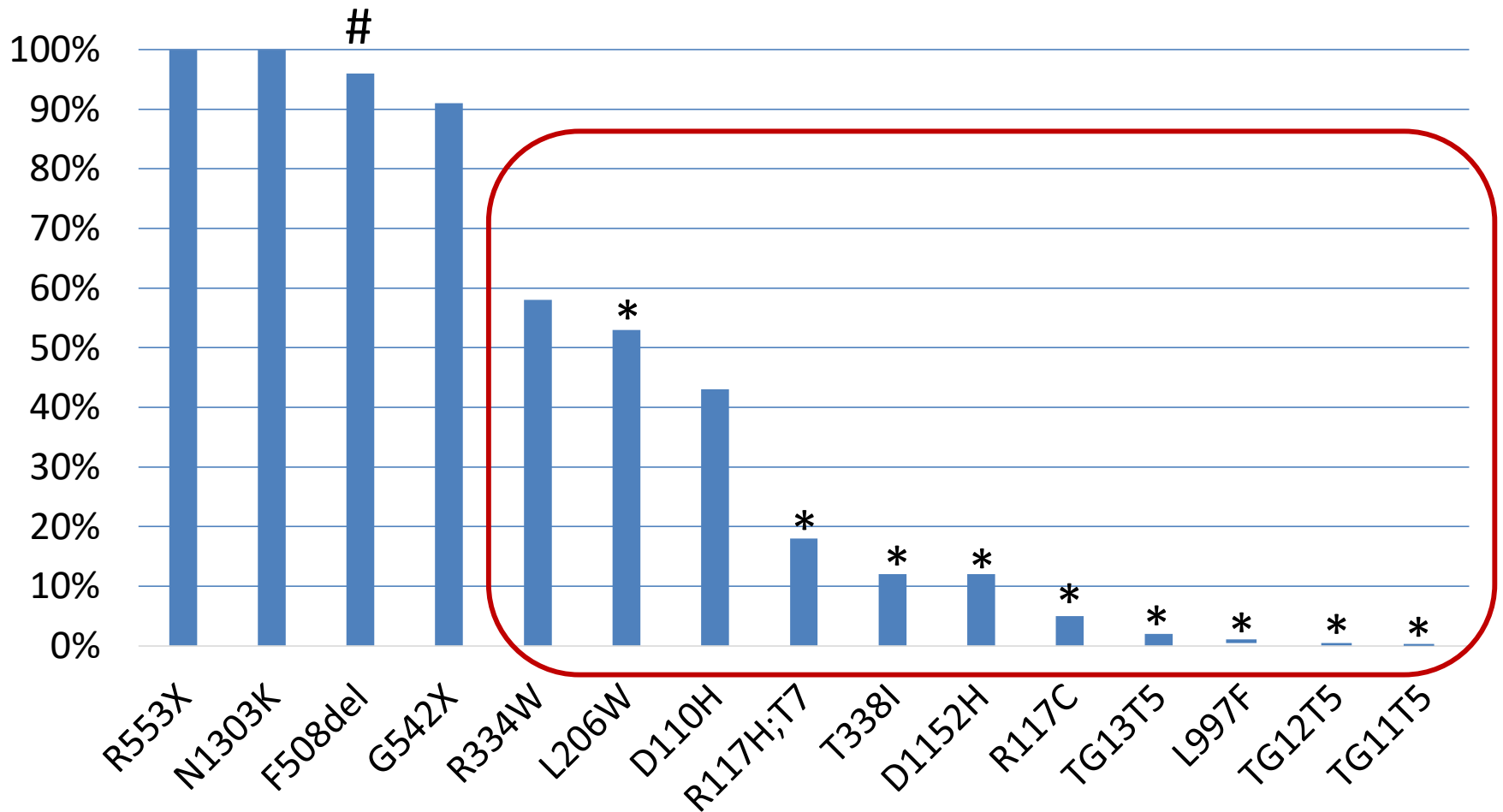


\* Différence statistiquement significative

# Ratio corrigé à 95,59% en prenant en compte les IMG après diagnostic prénatal

# Résultats (2) : probabilité de détection au DNN

## Probabilité de detection au DNN



\* Différence statistiquement significative

# Ratio corrigé à 95,59% en prenant en compte les IMG après diagnostic prénatal

# Reclassification des variants

Variant (legacy)	CFTR2	CFTR-France	Ratio general population/CFTR2 frequency	Likelihood of a NBS test	Reclassification
TG11T5	VCC	CFTR-RD	<b>94.96</b>	<b>0.03%</b>	Bénin: ni CF ni CFTR-RD
TG12T5	VCC	CFTR-RD	<b>7.65</b>	<b>0.35%</b>	CFTR-RD, faible pénétrance
TG13T5	VCC	VCC	<b>2.64</b>	<b>1.91%</b>	VCC, faible pénétrance
L997F	Non CF	CFTR-RD	<b>3.28</b>	<b>0.60%</b>	Bénin: ni CF ni CFTR-RD
R117C	CF	VCC	0.36	<b>5.14%</b>	VCC, faible pénétrance
D1152H	VCC	VCC	0.08	<b>11.74%</b>	VCC, faible pénétrance
T338I	CF	CFTR-RD	0.17	<b>12.35%</b>	VCC, faible pénétrance
R117H;T7	VCC	CFTR-RD	<b>3.30</b>	<b>17.81%</b>	CFTR-RD, faible pénétrance
D110H	CF	VCC	0.08	<b>43.48%</b>	VCC, pénétrance incomplète
L206W	CF	VCC	0.10	<b>52.64%</b>	VCC, pénétrance incomplète
R334W	CF	CF	0.02	<b>57.61%</b>	CF, pénétrance incomplète
F508del	CF	CF	0.02	71.30%	CF
G542X	CF	CF	0.01	91.13%	CF
N1303K	CF	CF	0.01	100%	CF
R553X	CF	CF	0.01	100%	CF

→ Notion de **pénétrance incomplète/faible** à intégrer, selon les recommandations ACMG/AMP



# Conclusion / Perspectives

- Certains variants identifiés dans les formes non conclues au DNN sont associés à une **probabilité de detection au DNN faible voire très faible**.
- **La détection au DNN n'implique pas que les NN développeront une mucoviscidose clinique**  
ex : F508del/R117H (*Thauvin-Robinet. J Med Genet 2009*)
- Le risque d'évolution vers une mucoviscidose clinique ou une affection liée à CFTR reste cependant à évaluer.
- La prise en compte des **données épidémiologiques et de la pénétrance** est essentielle pour évaluer l'impact des variants.  
**Particulièrement dans le contexte des tests génétiques en population générale :**
  - Tests préconceptionnels pour la mucoviscidose → **surestimation des porteurs**
  - DNN simultané de plusieurs maladies par des analyses pangénomiques



Questions ?

