

# Notice destinée au médecin : test de 139 variants de la fibrose kystique

DESTINÉ AU DIAGNOSTIC IN VITRO UNIQUEMENT

## Tests génétiques et fibrose kystique

La fibrose kystique (FK) est une maladie chronique qui touche plusieurs structures d'organes, en particulier les appareils respiratoire et digestif. Il s'agit de la maladie autosomique récessive la plus courante aux États-Unis et elle résulte de l'héritage d'une copie défectueuse du gène régulateur de perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (*CFTR*) de chaque parent qui contient des mutations génétiques<sup>1,2</sup>. En général, les personnes atteintes de fibrose kystique sont diagnostiquées dans le cadre de programmes de dépistage des nouveau-nés et confirmées par un test de détection du chlorure dans la sueur avant l'âge de deux ans<sup>3</sup>. À ce jour, plus de 1 900 variants du gène *CFTR* ont été identifiés; cependant, seul un sous-ensemble relativement petit de ces variants ont été vérifiés sur les plans clinique et fonctionnel et déterminés comme étant à l'origine de la fibrose kystique<sup>4</sup>. Un variant (parfois appelé « mutation » lorsqu'il provoque une maladie) est un changement génétique déterminé comme différent de la séquence de référence normale (ou « de type sauvage ») à laquelle il est comparé. Les variants du *CFTR* peuvent être déterminés comme provoquant la maladie, comme ayant des conséquences cliniques variables, comme étant bénins ou comme étant d'importance inconnue. Ceux qui ont des conséquences cliniques variables peuvent provoquer la fibrose kystique uniquement dans certaines circonstances ou être associés à des affections liées à la fibrose kystique.

## Espérance de vie des patients atteints de fibrose kystique aux États-Unis

La durée et la qualité de vie d'une personne ayant la fibrose kystique dépendent fortement de nombreux facteurs différents, notamment de la gravité de la maladie et du moment où le traitement est mis en place. Il est important de noter que toutes les mutations du *CFTR* n'entraînent pas une maladie grave. De nombreuses personnes présentent des cas légers de fibrose kystique, tandis que d'autres peuvent présenter des cas modérés ou graves. Les données du registre des patients de la Cystic Fibrosis Foundation (fondation de la fibrose kystique), qui suit les statistiques de santé des patients traités dans les centres de soins accrédités par cette fondation, montrent que plus de 47 % des personnes atteintes de fibrose kystique aux États-Unis ont 18 ans ou plus et que l'espérance de vie médiane globale actuelle est de 38,3 ans<sup>5</sup>.

## Épidémiologie de la fibrose kystique

La fibrose kystique est l'une des maladies génétiques récessives autosomiques les plus courantes<sup>6,7</sup>. Les estimations de l'incidence et de la prévalence de la fibrose kystique sont respectivement d'une naissance sur 2 000 à 4 000 et d'environ 30 000 individus aux États-Unis<sup>8</sup>. Différentes ethnies sont touchées, à des fréquences variables : un Caucasien sur 3 000; un Hispano-Américain sur 9 200; un Amérindien sur 10 900; un Afro-Américain sur 15 000 et un Asio-Américain sur 31 000<sup>8,9</sup>.

## Tests génétiques et dépistage de porteur de la fibrose kystique

Le test de porteur peut être utilisé pour déterminer si une personne a un variant génétique dans son gène *CFTR*. Les tests sont limités aux variants connus comme provoquant la maladie. Si les deux parents ont un variant provoquant la maladie, l'enfant a une chance sur quatre d'hériter des deux gènes et donc de développer la maladie. Les taux de détection des porteurs dépendent de la race et de l'origine ethnique de l'individu, car de nombreuses mutations ne sont observées que chez certains groupes ethniques. Plus de 10 millions d'Américains sont porteurs d'une mutation du gène de la fibrose kystique. Les estimations actuelles de la

fréquence des porteurs de mutation du gène *CFTR* par groupe ethnique aux États-Unis, basées sur une cohorte de 364 890 individus faisant l'objet d'un test de dépistage et sans antécédents familiaux de fibrose kystique sont fournies dans le [Tableau 1](#).

Tableau 1 Fréquence générale des porteurs de mutation du gène de la fibrose kystique selon les différents groupes ethniques aux États-Unis<sup>10</sup>

Groupe ethnique	Fréquence des porteurs observée
Afro-Américains	1 sur 84
Juifs ashkénazes	1 sur 29
Asiatiques	1 sur 242
Caucasiens	1 sur 28
Hispaniques	1 sur 59
Juifs	1 sur 32
Moyen-Orientaux	1 sur 91
Amérindiens	1 sur 70
Sud-Asiatiques	1 sur 118
Autre groupe ethnique	1 sur 111
Autre groupe ethnique : > groupe ethnique 1	1 sur 34
Autre groupe ethnique : en partie afro-américain	1 sur 56
Autre groupe ethnique : en partie caucasien	1 sur 32
Autre groupe ethnique : en partie hispanique	1 sur 51
Non fourni	1 sur 37
Tous les individus	1 sur 38

## Panels de tests génétiques

Les tests de détection des mutations génétiques de la fibrose kystique peuvent varier considérablement d'un laboratoire à l'autre et dépendent du test spécifique utilisé par le laboratoire. Certains limitent leur couverture aux 23 variants panethniques de la fibrose kystique selon les recommandations de l'American College of Medical Genetics (ACMG)<sup>11</sup> de 2004 et de l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)<sup>12</sup> de 2011, tandis que d'autres incluent d'autres variants communs et plus rares, que l'on trouve dans des populations plus diverses sur le plan ethnique<sup>2,5,10,13</sup>. Les variants inclus dans le panel recommandé par l'ACMG ont été sélectionnés à l'origine sur la base de leur prévalence dans la population générale des États-Unis et de leur association connue avec des troubles de modérés à graves.

La validité clinique des variants inclus dans le test de 139 variants de la fibrose kystique est fondée sur les informations collectées et publiées par le projet CFTR2<sup>14,15</sup>. Le projet CFTR2 est en lien avec la base de données originale des mutations de la fibrose kystique (maintenant appelée CFTR1) qui est consacrée à la collecte des variants identifiés dans le gène *CFTR* pour la communauté internationale de recherche sur la fibrose kystique. CFTR2 consiste en une collaboration internationale entre des chercheurs et des cliniciens spécialisés dans la fibrose kystique et en des registres dont l'objectif est de classer tous les variants provenant d'une base de données comportant les données de 39 696 patients atteints de fibrose kystique en fonction de leur statut : variants provoquant la maladie, mutations ayant des conséquences cliniques variables (MVCC), mutations d'importance inconnue et variants ne provoquant pas la maladie (c.-à-d., bénins ou neutres)<sup>14,15</sup>. Le classement de ces variants est fondé sur des données cliniques (c.-à-d., les niveaux de chlorure de sodium, la fonction pulmonaire et la fonction pancréatique), des études fonctionnelles in vitro (c.-à-d., la synthèse des protéines, la maturation, l'expression, la fonction et la conductance des chlorures du CFTR) et des études de pénétrance (sur des pères apparemment sains et fertiles de patients atteints de fibrose kystique pour étudier tous les variants *CFTR* présents sur l'allèle non transmis à leurs enfants atteints)<sup>14</sup>.

En septembre 2013, le projet CFTR2 a identifié plus de 160 variants avec une fréquence > 0,01 % chez les

personnes atteintes de fibrose kystique, parmi lesquels 134 variants uniques (selon les changements au niveau des nucléotides et correspondant à 129 variants de la base de données CFTR2) ont été classés comme provoquant la fibrose kystique<sup>14,15</sup>.

## Caractéristiques du test de 139 variants de la fibrose kystique

Le test de 139 variants de la fibrose kystique s'effectue sur l'ADN extrait d'un échantillon de sang entier. Le test est prévu pour : 134 variants provoquant la fibrose kystique; un variant de panel recommandé par l'ACMG (R117H, classé comme une mutation aux conséquences cliniques variables ou MVCC, selon CFTR2); un variant de modification rapporté sous certaines conditions (PolyTG/PolyT); et trois variants bénins rapportés sous certaines conditions (I506V, I507V, F508C)<sup>16</sup>; pour un total de 139 variants rapportés.

Les 134 variants provoquant la fibrose kystique correspondent aux 129 variants provoquant la fibrose kystique dans la base de données CFTR2. La base de données CFTR2 comprend cinq variants provoquant la fibrose kystique pour lesquels la même modification de niveau de protéine peut provenir de deux modifications de nucléotide distinctes [p. ex., S466X(C>A) et S466X(C>G)]. Ces cinq variants sont répertoriés en fonction du codon d'acide aminé dans la base de données CFTR2 (p. ex., S466X), tandis que le test rapporte chaque variant individuel (p. ex., S466X[C>A] et S466X[C>G]). La liste des 139 variants rapportés par le test de 139 variants de la fibrose kystique est fournie dans le [Tableau 2](#).

Tableau 2 Résumé des variants du test de 139 variants de la fibrose kystique

[répertoriés par ordre de coordonnées génomiques; **gras** = ACMG-23; *italique* = rapportés sous conditions;

\*\* = validés avec des échantillons synthétiques]

M1V**	T338I**	Q552X	3121-1G>A**
CFTR dele2, 3	1154insTC	<b>R553X</b>	3272-26A>G
Q39X**	S341P**	A559T	L1065P**
E60X	R347H	<b>R560T</b>	R1066C
P67L	<b>R347P</b>	R560K**	R1066H
R75X	R352Q	1811+1.6kb A>G**	L1077P**
<b>G85E</b>	1213delT**	1812-1 G>A	W1089X
394delTT	1248+1G>A**	E585X**	Y1092X(C>A)
405+1 G>A**	1259insA**	<b>1898+1G&gt;A</b>	Y1092X(C>G)**
406-1G>A	W401X (c.1202G>A)**	1898+3A>G**	M1101K
E92X	W401X (c.1203G>A)**	2143delT	E1104X**
E92K**	1341+1G>A**	R709X	R1158X
Q98X**	<i>PolyTG/PolyT</i>	K710X	<b>R1162X</b>
457TAT>G**	1461ins4**	2183delAA>G	<b>3659delC</b>
D110H	<b>A455E</b>	2184insA	S1196X
R117C	1525-1G>A**	<b>2184delA</b>	W1204X (c.3611G>A)**
<b>R117H</b>	S466X (C>A)**	2307insA	W1204X (c.3612G>A)**
Y122X	S466X (C>G)	L732X**	3791delC
574delA**	L467P**	2347delG**	<b>3849+10kbC&gt;T</b>
<b>621+1G&gt;T</b>	1548delG†	R764X	G1244E**
663delT	S489X**	2585delT**	3876delA
G178R	S492F**	E822X**	S1251N
<b>711+1G&gt;T</b>	Q493X	2622+1G>A**	3905insT

711+3A>G**	<b>I507del</b>	E831X**	<b>W1282X</b>
711+5 G>A**	<b>F508del</b>	W846X	4005+1G>A**
712-1 G>T**	1677delTA	R851X**	<b>N1303K</b>
H199Y**	V520F	2711delT**	4016insT**
P205S	Q525X**†	<b>2789+5G&gt;A</b>	Q1313X**
L206W	1717-8G>A	Q890X	4209TGTT>AA**
Q220X**	<b>1717-1G&gt;A</b>	L927P**	CFTRdele22,23
852del22**	<b>G542X</b>	S945L**	4382delA**
1078delT	S549R(c.1645A>C)	3007delG**	<i>I506V</i>
G330X	S549R (c.1647T>G)	G970R**	<i>I507V</i>
<b>R334W</b>	S549N	3120G>A	<i>F508C</i>
I336K	<b>G551D</b>	<b>3120+1G&gt;A</b>	

† Répertoire dans la base de données CFTR2<sup>15</sup> comme variant provoquant la fibrose kystique, tandis que l'article de Sosnay<sup>14</sup> répertorie le variant comme indéterminé. La classification de la base de données est plus récente et tient compte du test fonctionnel réalisé qui n'était pas disponible au moment de la publication de l'article de Sosnay.

L'utilisation d'un test qui détecte tous ces variants devrait permettre de détecter au moins 95,4 % des allèles responsables de la fibrose kystique chez les patients atteints de fibrose kystique de la cohorte de patients du projet CFTR2. En outre, le taux de détection des couples présentant un risque d'avoir un enfant atteint de fibrose kystique devrait passer à environ 91 % des couples ayant recours à ce panel, contre 72 % des couples ayant recours au panel de 23 variants recommandé par l'ACMG<sup>14</sup>. Ces estimations dépendent toutefois de la distribution et de la fréquence des variants en fonction de la variabilité de la géographie et du groupe ethnique.

## Indication du test

- ▶ Ce test est destiné à l'évaluation du statut de porteur pour 139 variants cliniquement pertinents du gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (*CFTR*), y compris les variants recommandés par l'ACMG<sup>11</sup> en 2004 et par l'ACOG en 2011<sup>12</sup>.
- ▶ Ce test est destiné aux adultes en âge de procréer.
- ▶ Ce test est destiné à confirmer le diagnostic des nouveau-nés et des enfants.
- ▶ Le test est destiné à être utilisé comme test initial pour faciliter le diagnostic des personnes soupçonnées d'avoir la fibrose kystique (FK).



### ATTENTION

Ce test n'est pas indiqué pour le dépistage des nouveau-nés, les tests de diagnostic foetal, les tests préimplantatoires ou à des fins de diagnostic autonome.

- ▶ Le test de 139 variants de la fibrose kystique est pour une utilisation sur ordonnance uniquement.

## Caractéristiques de performance du test

Les performances du test sont fondées sur la comparaison avec deux méthodes de référence, soit le séquençage bidirectionnel Sanger et un test PCR validé, afin de vérifier l'exactitude du test pour la détection des 139 variants. En raison de la rareté de nombreux variants inclus dans le test, il n'a pas été possible d'obtenir des échantillons cliniques pour tous les variants. Par conséquent, la précision de la détection de certains variants a été établie en utilisant des échantillons synthétiques constitués de structures plasmidiques complexes mélangées à de l'ADN de type sauvage afin de simuler des échantillons hétérozygotes. Le test a permis

d'identifier avec précision les variants présents dans tous les échantillons avec une précision globale > 99,99 %. Grâce à une étude de reproductibilité menée sur trois sites utilisateurs, il a été démontré que le test est reproductible pour la détection de variants positifs (99,77 %) et de variants négatifs (99,88 %).

## Guide d'interprétation des résultats

Les résultats des tests doivent être interprétés dans le contexte des résultats cliniques, des antécédents familiaux et d'autres données de laboratoire. Les tests moléculaires peuvent ne pas détecter toutes les mutations possibles menant à la fibrose kystique. Un résultat négatif n'exclut pas la possibilité que l'individu présente une mutation non identifiée dans le gène *CFTR*. Ce test doit être utilisé avec les autres informations cliniques et de laboratoire disponibles. Toutes les interprétations cliniques des variants détectés doivent être faites par un pathologiste moléculaire ou un généticien moléculaire clinicien spécialiste agréé ou l'équivalent. Il est recommandé que le médecin prescrivant le test consulte un conseiller en génétique ou un médecin généticien clinicien spécialiste agréé. Il est également conseillé aux patients de consulter un conseiller en génétique. Des renseignements supplémentaires sont disponibles auprès des organismes Cystic Fibrosis Foundation ([www.cff.org](http://www.cff.org)), Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2) ([www.cftr2.org](http://www.cftr2.org)) et American College of Medical Genetics ([www.acmg.net](http://www.acmg.net)).

## Limites du test

- ▶ Les résultats obtenus doivent être utilisés et interprétés dans le contexte d'une évaluation clinique complète.
- ▶ Le produit est conçu pour identifier un sous-ensemble spécifique de variants connus dans le gène *CFTR*, mais n'inclut pas tous les variants identifiés dans le gène *CFTR*. Par conséquent, si un variant n'est pas identifié, cela ne garantit pas que d'autres variants *CFTR* ne sont pas présents dans les échantillons analysés.
- ▶ Le signalement conditionnel a été recommandé par l'ACMG et l'ACOG pour quatre variants dont l'interprétation est jugée problématique en raison de la complexité de leur association avec d'autres variants. Les variants rapportés sous conditions dans le test de 139 variants de la fibrose kystique sont la région polyTG/polyT (qui est signalée lorsque le variant R117H est détecté) et les variants bénins I506V, I507V et F508C<sup>16</sup> (signalés lorsqu'un homozygote F508del ou I507del est détecté).



### REMARQUE

Étant donné qu'il s'agit d'un test fondé sur le séquençage, il n'existe aucune interférence avec la signalisation de la mutation F508del ou I507del en raison des trois polymorphismes bénins. Par conséquent, aucune correction n'est apportée au résultat détecté.

- ▶ Le test ne permet pas de déterminer si l'orientation du variant PolyTG/PolyT est en cis/trans sur le variant R117H. Pour les patients présentant un variant R117H, des tests supplémentaires doivent être effectués pour déterminer si un variant PolyTG/PolyT, qui peut affecter le phénotype clinique (p. ex., 12-13[TG] ou 5T), présente une orientation cis/trans sur le variant R117H.
- ▶ Les variants identifiés par le biais de ce test varient en fréquence parmi les différentes populations.
- ▶ Si l'on sait beaucoup de choses sur la gravité de la maladie pour certains des variants, pour d'autres, les informations sont limitées et reposent sur un nombre restreint de cas cliniques signalés.
- ▶ Pour les variants qui ont été validés uniquement par des échantillons synthétiques (Tableau 2), il est recommandé que le laboratoire vérifie la présence de ces variants par une autre méthode validée avant de communiquer les résultats. Communiquez avec votre laboratoire d'essais pour établir la procédure d'essai.
- ▶ Les erreurs de laboratoire sont rares, mais elles peuvent se produire. Les différences sous-jacentes dans l'ADN d'un patient ou d'autres facteurs analytiques peuvent affecter la performance du test et, par conséquent, entraîner des erreurs.

## Références

- 1 Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, et al. (2008) Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr.* 153(2) : S4-S14.
- 2 Moskowitz SM, Chmiel JF, Stemen DL, Cheng E, Cutting GR. (2008) CFTR-related disorders. *Gene Reviews.* Seattle (WA) : University of Washington; 2008. Disponible sur [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1250](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1250). Mis à jour le 19 février 2008.
- 3 U.S. National Newborn Screening Status Report [genes-r-us.uthscsa.edu/sites/genes-r-us/files/nbsdisorders.pdf](http://genes-r-us.uthscsa.edu/sites/genes-r-us/files/nbsdisorders.pdf) Mis à jour le 6 janvier 2013.
- 4 Cystic Fibrosis Mutation Database (CFTR1). [www.genet.sickkids.on.ca/app](http://www.genet.sickkids.on.ca/app). [En ligne] Septembre 2013.
- 5 Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: Annual Data Report 2010.
- 6 [www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/002052.html](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/002052.html).
- 7 [www.nlm.nih.gov/medlineplus/geneticdisorders.html](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/geneticdisorders.html).
- 8 Moskowitz SM, Chmiel JF, Stemen DL, Cheng E, Gibson RL, et al. (2008) Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders. *Genet Med.* 10(12) : 851–868.
- 9 Katkin JP. (2012) Cystic fibrosis: Clinical manifestations and diagnosis. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) [Online] Décembre 2012.
- 10 Rohlfs EM, Zhou Z, Heim R, Nagan N, Rosenblum L, et al. (2011) Cystic Fibrosis Carrier Testing in an Ethnically Diverse US Population. *Clin Chem.* 57(6) : 841–848.
- 11 Watson MS, Cutting GR, Desnick RJ, Driscoll DA, Klinger K, et al. (2004) Cystic fibrosis population carrier screening: 2004 revision of American College of Medical Genetics mutation panel. *Genet Med.* 6(5) :387–391.
- 12 American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Committee on Genetics. (2011) The ACOG Committee Opinion No. 486: Update on Carrier Screening for Cystic Fibrosis. *Obstet Gynecol.* 117(4) : 1028-31.
- 13 Bobadilla JL, Macek Jr. M, Fine JP, Farrell PM. (2002) Cystic Fibrosis: A Worldwide Analysis of CFTR Mutations—Correlation with Incidence Data and Application to Screening. *Human Mutation* 19 :575-606.
- 14 Sosnay PR, Siklosi KR, Van Goor F, Kaniecki K, Yu H, et al. (2013) Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat Genet.* Octobre 2013; 45(10) : 1160-7.
- 15 Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). [www.cftr2.org](http://www.cftr2.org). [En ligne] Septembre 2013.
- 16 Grody WW, Cutting GR, Klinger KW, Richards CS, Watson MS, Desnick RJ. (Mars/avril 2001) Laboratory standards and guidelines for population-based cystic fibrosis carrier screening. *Genetics in Medicine* 3(2) : 149–154.

## Brevets et marques de commerce

Ce document et son contenu sont exclusifs à Illumina, Inc. et à ses sociétés affiliées (« Illumina »); ils sont exclusivement destinés à l'usage contractuel de son client dans le cadre de l'utilisation du ou des produits décrits dans les présentes et ne peuvent servir à aucune autre fin. Ce document et son contenu ne seront utilisés ou distribués à aucune autre fin ni communiqués, divulgués ou reproduits d'aucune façon sans le consentement écrit préalable d'Illumina. Illumina ne cède aucune licence en vertu de son brevet, de sa marque de commerce, de ses droits d'auteur ou de ses droits traditionnels ni des droits similaires d'un tiers quelconque par ce document.

Les instructions contenues dans ce document doivent être suivies strictement et explicitement par un personnel qualifié et adéquatement formé de façon à assurer l'utilisation correcte et sûre du ou des produits décrits dans les présentes. Le contenu intégral de ce document doit être lu et compris avant l'utilisation de ce ou ces produits.

SI UN UTILISATEUR NE LIT PAS COMPLÈTEMENT ET NE SUIT PAS EXPLICITEMENT TOUTES LES INSTRUCTIONS CONTENUES DANS LES PRÉSENTES, IL RISQUE DE CAUSER DES DOMMAGES AU(X) PRODUIT(S), DES BLESSURES, NOTAMMENT AUX UTILISATEURS ET À D'AUTRES PERSONNES, AINSI QUE D'AUTRES DOMMAGES MATÉRIELS, ANNULANT AUSSI TOUTE GARANTIE S'APPLIQUANT AU(X) PRODUIT(S).

ILLUMINA DÉCLINE TOUTE RESPONSABILITÉ DÉCOULANT DE L'UTILISATION INAPPROPRIÉE DU OU DES PRODUITS DÉCRITS DANS LES PRÉSENTES (Y COMPRIS LEURS COMPOSANTES ET LE LOGICIEL).

© 2020 Illumina, Inc. Tous droits réservés.

Toutes les marques de commerce sont la propriété d'Illumina, Inc. ou de leurs détenteurs respectifs. Pour obtenir des renseignements sur les marques de commerce, consultez la page [www.illumina.com/company/legal.html](http://www.illumina.com/company/legal.html).

AMPure, Beckman et Beckman Coulter sont des marques déposées ou des marques de commerce de Beckman Coulter, Inc.

## Coordonnées



Illumina  
5200 Illumina Way  
San Diego, Californie 92122 États-Unis  
+(1) 800 809-ILMN (4566)  
+(1) 858 202-4566 (en dehors de l'Amérique du Nord)  
techsupport@illumina.com  
www.illumina.com



Illumina Netherlands B. V.  
Freddy van Riemsdijkweg 15  
5657 EE Eindhoven  
Pays-Bas

### **Commanditaire australien**

Illumina Australia Pty Ltd  
Nursing Association Building  
Level 3, 535 Elizabeth Street  
Melbourne, VIC 3000  
Australie