Etude moléculaire du gène *CFTR* : MUCOVISCIDOSE & AFFECTIONS LIEES AU GENE *CFTR*

Résultat Complet

KOVACS Andrej
Date de naissance : 14/03/2022 Sexe : Masculin
Motif de la demande : Bronchiolites, diarrhée chronique, test de la sueur intermédiaire
Matériel : ADN extrait
Date de réception : 05/04/2023 Date du résultat : 16/05/2023
Notre Référence : GDN230009 Votre Référence : CF23-1

ANALYSE (pourcentage de détection des mutations >99% sur les régions étudiées) :

- **Séquençage haut débit *(PCRs Multiplex et séquençage MiSeq-Illumina)***
  Profondeur >30x pour 100% des régions d'intérêt (régions mal couvertes vérifiées pas méthode Sanger); logiciels d'analyse SeqPilot JSI version 5.4.1 et GATK4
  Identitovigilance réalisée par l'analyse indépendante de 6 SNPs par technique TaqMan.
- **Régions codantes et jonctions intron/exon** (y compris la séquence (TG)mTn de l'intron 9).
- **7 mutations introniques** (c.870-1113_870-1110delGAAT, c.1585-9412A>G, c.1680-883A>G, c.1680-886A>G, c.3469-1304C>G, c.3718-2477C>T et c.3874-4522A>G).
- **Grands réarrangements** *(méthode validée pour les grands réarrangements impliquant deux exons ou plus)*

RESULTAT *(Séquence de référence : LRG_663t1 (Transcrit : NM_000492.4)) :*

Présence à l'état hétérozygote de la variation c.1521_1523del, p.Phe508del (appellation traditionnelle : **F508del**)
Présence à l'état hétérozygote de la variation c.2002C>T, p.Arg668Cys (appellation traditionnelle : **R668C**)
Présence à l'état hétérozygote de la variation c.3718-2477C>T, (appellation traditionnelle : **3849+10kbC>T**)

INTERPRETATION :

Andrej KOVACS est très vraisemblablement hétérozygote composite pour les variants c.3718-2477C>T et p.Phe508del.

La variation p.Phe508del est associée aux formes classiques de mucoviscidose. La variation c.3718-2477C>T génère un nombre variable de transcrits normaux *(Castellani et al., J. Cyst. Fib., 2008)* et est généralement responsable de formes modérées avec des valeurs possiblement subnormales des tests de la sueur. Elle présente un effet dit "large spectre", associé à des conséquences phénotypiques variables allant de formes classiques de mucoviscidose à de formes tardives de type « *CFTR*-related disorders » *(pathologies modérées ou atypiques associées au gène CFTR : absence des canaux déférents, pancréatite ou bronchectasies).*

Nous avons également identifié la variation de séquence p.Arg668Cys à l'état hétérozygote, d'effet peu ou pas délétère, que notre expérience assimile à un variant non pathogène, fréquent dans la population régionale. Cette variation a déjà été identifiée en *cis* de la variation c.3718-2477C>T et l'étude des parents permettrait de préciser le génotype. Dans l'état actuel des connaissances, il ne nous est pas possible d'indiquer si p.Arg668Cys en *cis* accentue l'effet délétère de la variation "large spectre" c.3718-2477C>T.

Le génotype identifié confirme le diagnostic de mucoviscidose (même en cas de test de la sueur intermédiaire), sous réserve de confirmation de la ségrégation bi-allélique des variants c.3718-2477C>T et p.Phe508del. Un suivi dans une structure spécialisée peut être proposé.

Une Consultation de Conseil Génétique est recommandée pour les parents et les apparentés majeurs, la présence de c.3718-2477C>T et de p.Phe508del constituant un facteur de risque de mucoviscidose dans la famille et la descendance. Une Consultation de Conseil génétique sera également indiqué pour le patient au moment de sa majorité. En cas de nouvelle grossesse, un diagnostic anténatal peut être proposé aux parents, dans le cadre d'une Consultation de Conseil Génétique et sous réserve de confirmation de la ségrégation bi-allélique.