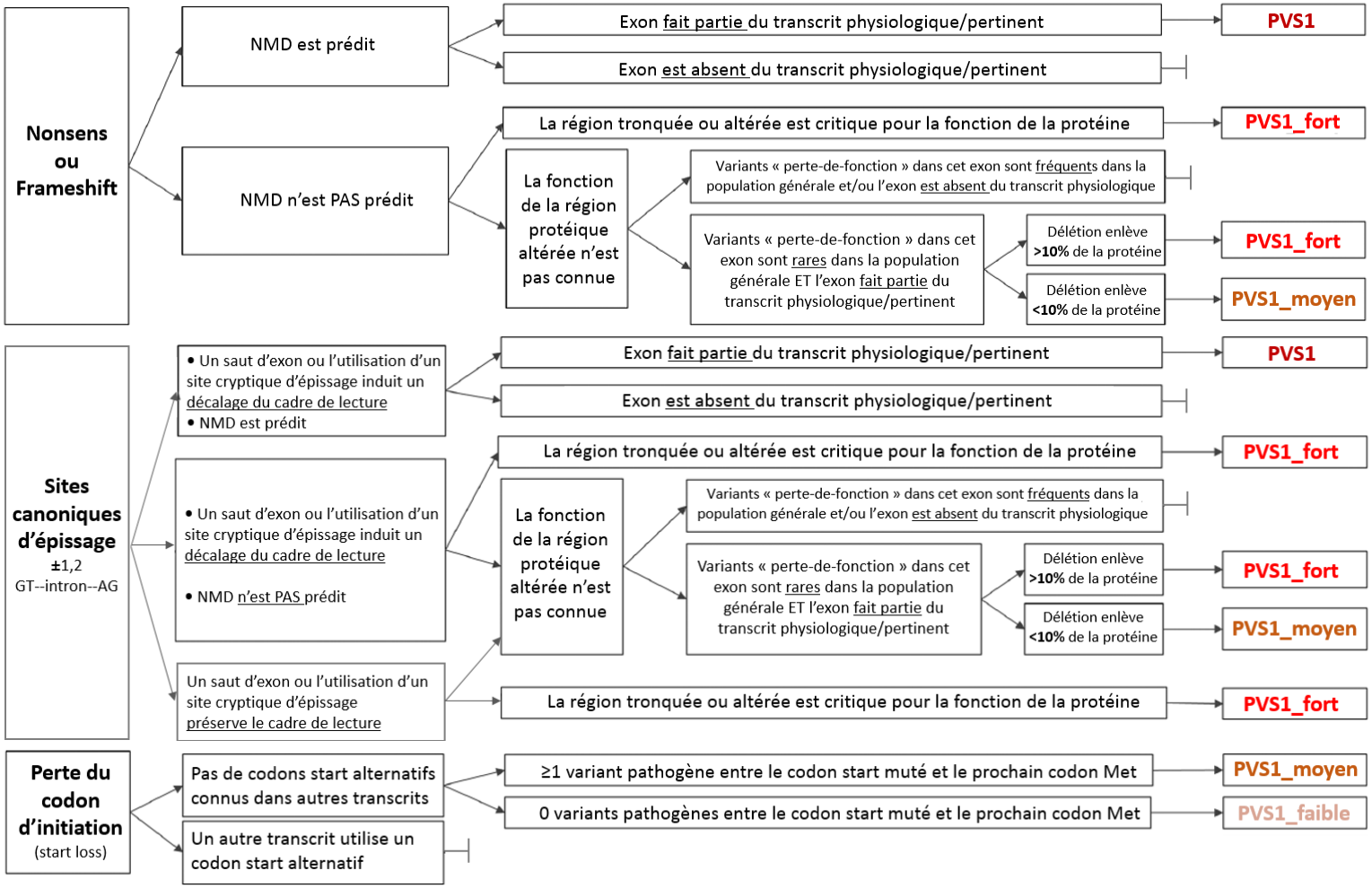
## Données computationnelles et prédictives :

Variant tronquant, site canonique d'épissage (-/+1,2)




☐ **PVS1**
☐ **PVS1_fort**
☐ **PVS1_moyen**
☐ **PVS1_faible**

Variant non-tronquant situé sur un hot spot mutationnel et/ou un domaine fonctionnel critique bien établi exempt de variants bénins. ☐ **PM1**

Effet d'un variant prédit délétère par l'ensemble des logiciels de prédiction de pathogénicité interrogés. ☐ **PP3**
… bénin par l'ensemble des logiciels de prédiction de pathogénicité interrogés. ☐ **BP4**

Variant affectant la longueur de la protéine (indels en phase, perte du codon stop) – *moduler le poids en fonction de la taille résiduelle de la protéine*. ☐ **PM4**
… si l'altération est en phase dans une région répétée sans fonction connue. ☐ **BP3**

Variant faux-sens dans … un gène avec un faible taux de variants faux-sens bénins ET ☐ **PP2**
dans lequel les variants faux-sens sont un mécanisme fréquemment responsable de la pathologie.
… un gène où seuls les variants tronquants sont décrits comme associés à la pathologie. ☐ **BP1**

Variant synonyme sans impact prédit sur l'épissage ET pour lequel la séquence nucléotidique n'est pas très conservée chez les vertébrés. ☐ **BP7**

Variant à l'origine du <u>même changement d'acide aminé</u> qu'un variant pathogène connu, sauf si le nouveau variant a un possible effet sur l'épissage
… d'un <u>changement d'acide aminé différent</u> à la même position qu'un variant faux-sens pathogène connu.

☐ **PS1**
☐ **PM5**

## Données de ségrégation:

Variant de novo chez un patient sans antécédent familial

| Le phénotype est … | Points par Cas Index | |
|---|---|---|
| | Confirmé *de novo* | Supposé *de novo* |
| … très spécifique pour le gène | 2 | 1 |
| … compatible pour le gène mais pas très spécifique | 1 | 0,5 |
| … compatible pour le gène mais pas très spécifique + une hétérogénéité génétique* | 0,5 | 0,25 |
| … n'est pas compatible avec le gène | 0 | 0 |

**maximum 1 point par variant*

4 points ☐ **PS2_très_fort**
2 points ☐ **PS2**
1 points ☐ **PM6**
0,5 points ☐ **PM6_faible**

Variant co-ségrégant avec la pathologie chez plusieurs membres atteints dans la même famille et/ou dans plusieurs familles
(le poids de l'argument est à attribuer en fonction du nombre de ségrégations).

**Maladies AR** :

Atteints*

| Non-atteints | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | 0 | 0.6 | 1.2 | 1.81 | 2.41 | 3.01 | 3.61 | 4.21 | 4.82 | 5.42 | 6.02 |
| 1 | 0.12 | 0.73 | 1.33 | 1.93 | 2.53 | 3.14 | 3.74 | 4.34 | 4.94 | 5.54 | 6.15 |
| 2 | 0.25 | 0.85 | 1.45 | 2.06 | 2.66 | 3.26 | 3.86 | 4.46 | 5.07 | 5.67 | 6.27 |
| 3 | 0.37 | 0.98 | 1.58 | 2.18 | 2.78 | 3.39 | 3.99 | 4.59 | 5.19 | 5.79 | 6.4 |
| 4 | 0.5 | 1.1 | 1.7 | 2.31 | 2.91 | 3.51 | 4.11 | 4.71 | 5.32 | 5.92 | 6.52 |
| 5 | 0.62 | 1.23 | 1.83 | 2.43 | 3.03 | 3.63 | 4.24 | 4.84 | 5.44 | 6.04 | 6.65 |
| 6 | 0.75 | 1.35 | 1.95 | 2.56 | 3.16 | 3.76 | 4.36 | 4.96 | 5.57 | 6.17 | 6.77 |
| 7 | 0.87 | 1.48 | 2.08 | 2.68 | 3.28 | 3.88 | 4.49 | 5.09 | 5.69 | 6.29 | 6.9 |
| 8 | 1 | 1.6 | 2.2 | 2.81 | 3.41 | 4.01 | 4.61 | 5.21 | 5.82 | 6.42 | 7.02 |
| 9 | 1.12 | 1.73 | 2.33 | 2.93 | 3.53 | 4.13 | 4.74 | 5.34 | 5.94 | 6.54 | 7.15 |
| 10 | 1.25 | 1.85 | 2.45 | 3.06 | 3.66 | 4.26 | 4.86 | 5.46 | 6.07 | 6.67 | 7.27 |

** : en excluant le cas faisant l'objet de l'analyse diagnostique; tous les sujets atteints doivent être porteurs des variants analysés*

**Maladies AD / liées à l'X** :

Ségrégations

| 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0.6 | 0.9 | 1.2 | 1.5 | 1.8 | 2.1 | 2.4 | 2.7 | 3.0 |

☐ **PP1_fort**
☐ **PP1_moyen**
☐ **PP1_faible**

Variant observé chez un individu sain pour une maladie récessive (homozygote), dominante (hétérozygote) ou liée à l'X (hémizygote), avec une pénétrance complète attendue à un âge précoce. ☐ **BS2**

Variant ne ségrégant pas avec la pathologie chez des apparentés atteints. ☐ **BS4**

## Données fonctionnels:

Etudes fonctionnelles *in vivo* ou *in vitro* biens établis montrant un impact délétère du variant sur le gène ou son produit. ☐ **PS3**
… <u>non délétère</u> du variant. ☐ **BS3**

## Données alléliques :

Un variant observé *en trans* avec un variant pathogène (pour une pathologie à transmission autosomique récessive).

| Classification/Zygotie du variant en face | Points par Cas Index | |
|---|---|---|
| | Confirmé *en trans* | Phase inconnue |
| Pathogène (classe 5)<br>Probablement pathogène (classe 4) | 1 | 0,5<br>0,25 |
| Variant de Signification Incertaine (classe 3)<br>*(maximum 0,5 point par variant)* | 0,25 | 0 |
| Variant homozygote<br>*(maximum 1 point par variant)* | 0,5 | |

Tous les variants doivent être suffisamment rares (PM2 attribué)

2+ points — ☐ PM3_fort
1 points — ☐ PM3
0,5 points — ☐ PM3_faible

Co-occurrence du variant avec un variant pathogène *en trans* dans le même gène (pour les maladies AD et liées à l'X) ou *en cis* dans le même gène. — ☐ BP2
Co-occurrence du variant avec un variant pathogène dans un autre gène impliqué dans la même pathologie. — ☐ BP5

## Données cliniques et épidemiologiques :

Variant absent des bases de données de populations contrôles (ou très faible fréquence si récessif) — ☐ PM2
Fréquence allélique trop importante par rapport à la fréquence de la pathologie — ☐ BS1
Fréquence allélique > 5% (ou définie par le laboratoire). *Critère à lui seul en faveur du caractère bénin du variant* — ☐ BA1

Prévalence du variant chez les individus atteints significativement supérieure à celle des contrôles
*pour maladies dominantes (utiliser PM3 pour maladies récessives)*
- études cas-contrôle avec Odd Ratio > 3, borne inférieure de l'intervalle de confiance excluant 1
- le variant est présent chez différents patients non-apparentés ET le variant est très rare dans la population générale (*BS1 n'est pas attribué*)

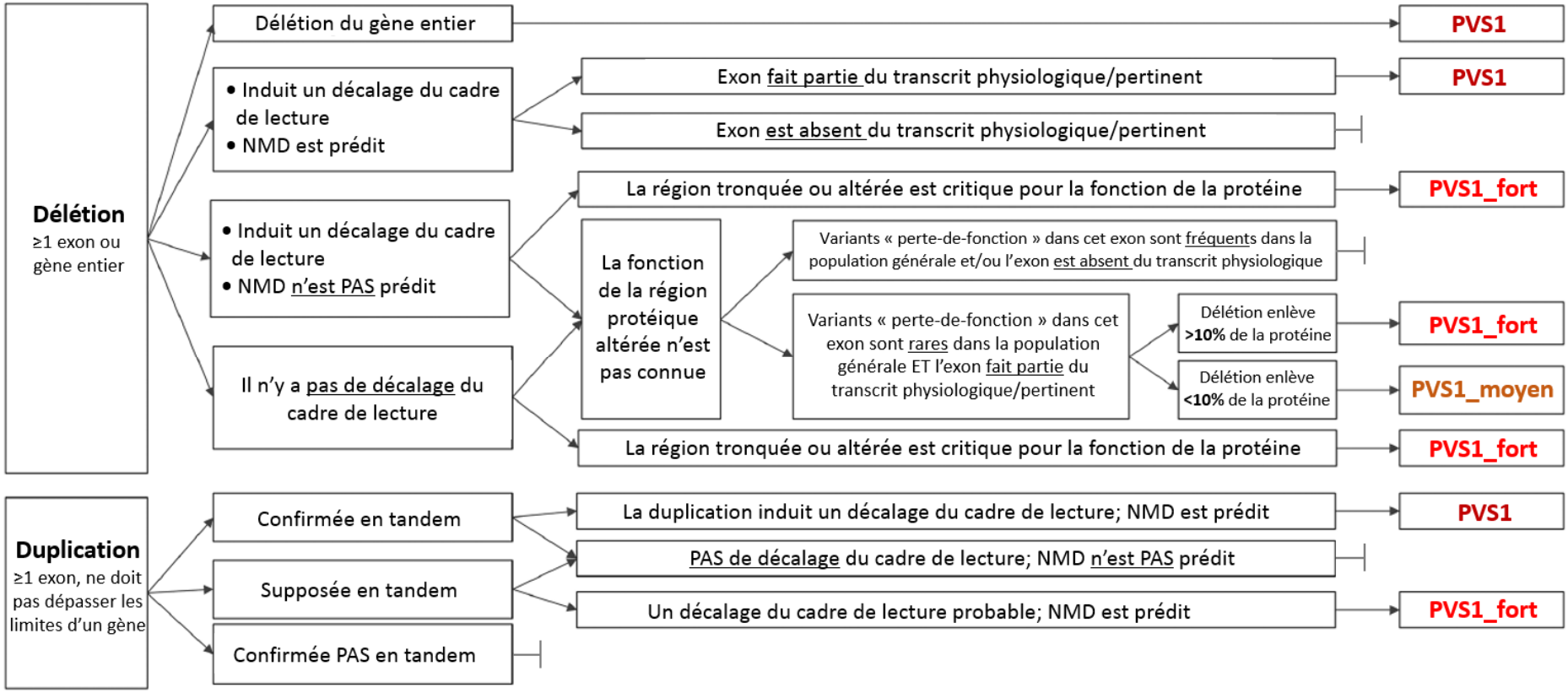
☐ PS4
☐ PS4_moyen
☐ PS4_faible

Phénotype ou histoire familiale spécifique en faveur de la pathologie associée au gène comprenant le variant. — ☐ PP4_moyen ☐ PP4

| ☐ PATHOGENE | ☐ PROBABLEMENT PATHOGENE | ☐ DE SIGNIFICATION INCERTAINE | ☐ PROBABLEMENT BENIN | ☐ BENIN |
|---|---|---|---|---|
| ☐ PVS1 + PS | ☐ PVS1 + PM | ☐ Critères insuffisants | ☐ BS + BP | ☐ BA1 |
| ☐ PVS1 + 2PM | ☐ PS + PM | ☐ Critères contradictoires | ☐ 2BP | ☐ 2BS |
| ☐ PVS1 + PM + PP | ☐ PS + 2PP | | | |
| ☐ PVS1 + 2PP | ☐ 3PM | | | |
| ☐ 2PS | ☐ 2PM + 2PP | | | |
| ☐ PS + 3PM | ☐ 1PM + 4PP | | | |
| ☐ PS + 2PM + 2PP | | | | |
| ☐ PS + PM + 4PP | | | | |

**Exclusion/obligation de critères:**
PM3, PS4 que si PM2 est attribué (variant est rare)
Ne pas combiner PVS1 et PP3
… PVS1 et PS3

## Pour les CNV intragéniques :




*NMD (nonsense-mediated decay) - dégradation des ARNm non-sens*

- ☐ PVS1
- ☐ PVS1_fort
- ☐ PVS1_moyen