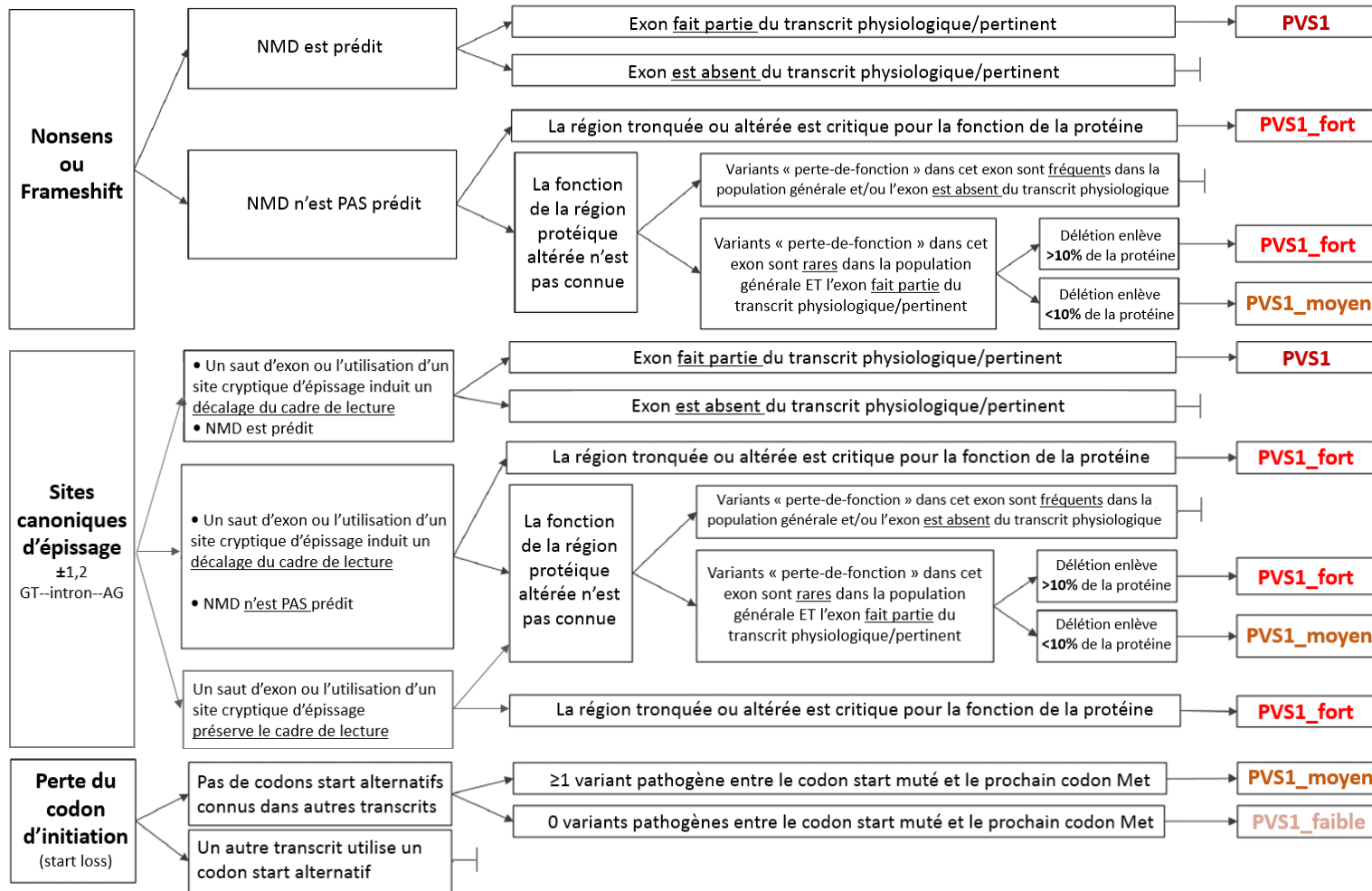


Données computationnelles et prédictives :

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.

... bénin par l'ensemble des logiciels de prédiction de pathogénicité interrogés.

- PP3**
- 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.*

... si l'altération est en phase dans une région répétée sans fonction connue.

- PM4**
- BP3**

Variant faux-sens dans ... un gène avec un faible taux de variants faux-sens bénins ET

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.

- PP2**
- 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 même changement d'acide aminé qu'un variant pathogène connu, sauf si le nouveau variant a un possible effet sur l'épissage
 ... d'un changement d'acide aminé différent 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 <i>de novo</i>	Supposé <i>de novo</i>
... 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

4 points
 2 points
 1 points
 0,5 points

- PS2_très_fort
- PS2
- PM6
- PM6_faible

*maximum 1 point par variant

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*

	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

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

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

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

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

- BS2
- BS4

Données fonctionnels:

Etudes fonctionnelles *in vivo* ou *in vitro* bien établis montrant un impact délétère du variant sur le gène ou son produit.
 ... non délétère du variant.

- PS3
- 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 <i>en trans</i>	Phase inconnue
Pathogène (classe 5) Probablement pathogène (classe 4)	1	0,5 0,25
Variant de Signification Incertaine (classe 3) (maximum 0,5 point par variant)	0,25	0
Variant homozygote (maximum 1 point par variant)	0,5	

Tous les variants doivent être suffisamment rares (PM2 attribué)

2+ points
1 points
0,5 points

- PM3_fort
 PM3
 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.
Co-occurrence du variant avec un variant pathogène dans un autre gène impliqué dans la même pathologie.

- BP2
 BP5

Données cliniques et épidémiologiques :

Variant absent des bases de données de populations contrôles (ou très faible fréquence si récessif)

Fréquence allélique trop importante par rapport à la fréquence de la pathologie

Fréquence allélique > 5% (ou définie par le laboratoire). *Critère à lui seul en faveur du caractère bénin du variant*

- PM2
 BS1
 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

<input type="checkbox"/> PATHOGENE	<input type="checkbox"/> PROBABLEMENT PATHOGENE	<input type="checkbox"/> DE SIGNIFICATION INCERTAINE	<input type="checkbox"/> PROBABLEMENT BENIN	<input type="checkbox"/> BENIN
<input type="checkbox"/> PVS1 + PS <input type="checkbox"/> PVS1 + 2PM <input type="checkbox"/> PVS1 + PM + PP <input type="checkbox"/> PVS1 + 2PP <input type="checkbox"/> 2PS <input type="checkbox"/> PS + 3PM <input type="checkbox"/> PS + 2PM + 2PP <input type="checkbox"/> PS + PM + 4PP	<input type="checkbox"/> PVS1 + PM <input type="checkbox"/> PS + PM <input type="checkbox"/> PS + 2PP <input type="checkbox"/> 3PM <input type="checkbox"/> 2PM + 2PP <input type="checkbox"/> 1PM + 4PP	<input type="checkbox"/> Critères insuffisants <input type="checkbox"/> Critères contradictoires	<input type="checkbox"/> BS + BP <input type="checkbox"/> 2BP	<input type="checkbox"/> BA1 <input type="checkbox"/> 2BS

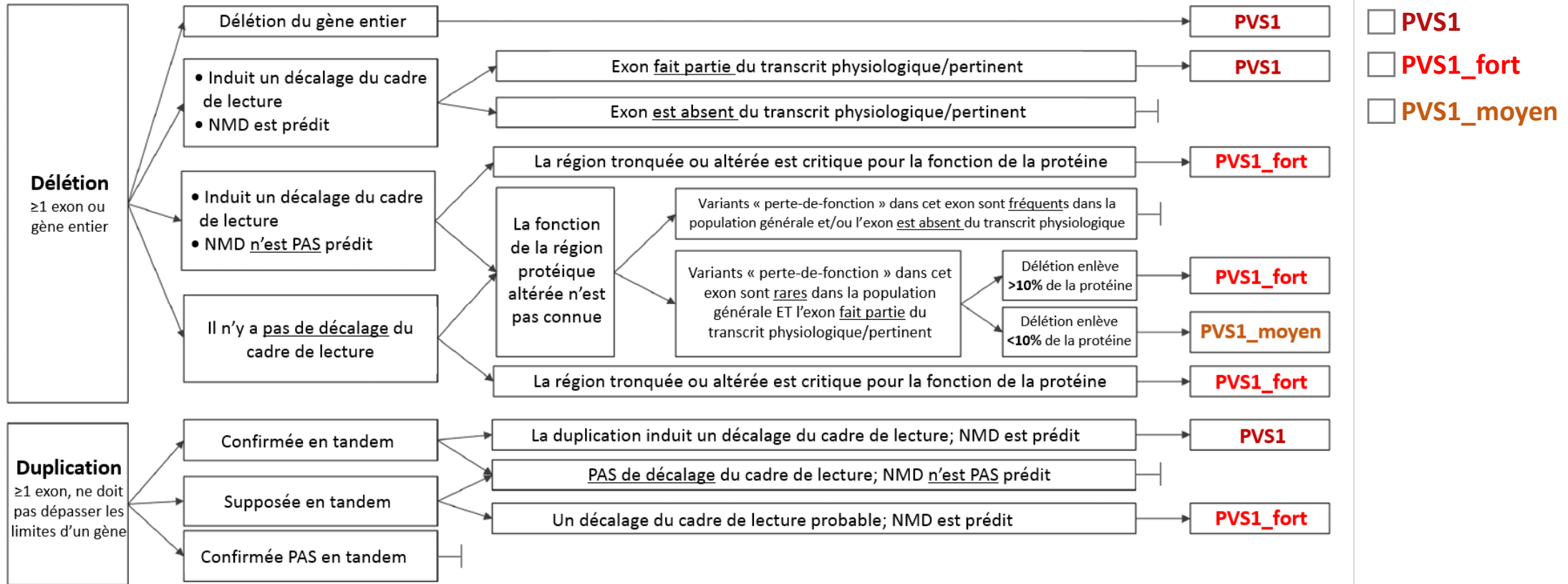
Exclusion/obligation de critères:

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**